



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
DEPARTAMENTO DE ZOOTECNIA E DESENVOLVIMENTO RURAL
CURSO DE ZOOTECNIA

MARIA ALICE FRITSCHÉ COLOMBO

**DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO UTILIZANDO DIFERENTES PAINÉIS EM
BOVINOS DA RAÇA NELORE**

FLORIANÓPOLIS - SC

2024

MARIA ALICE FRITSCHÉ COLOMBO

**DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO UTILIZANDO DIFERENTES PAINÉIS EM
BOVINOS DA RAÇA NELORE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como exigência para obtenção
do Diploma de Graduação em Zootecnia da
Universidade Federal de Santa Catarina.

Orientador: Prof. Dr. André Luís Ferreira Lima

FLORIANÓPOLIS - SC

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Fritsche Colombo, Maria Alice
DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO UTILIZANDO DIFERENTES PAINÉIS
EM BOVINOS DA RAÇA NELORE / Maria Alice Fritsche Colombo ;
orientador, André Luís Ferreira Lima, 2024.
32 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
Agrárias, Graduação em Zootecnia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Zootecnia. 2. Melhoramento genético animal. 3.
Genômica. 4. Nelore. 5. SNP. I. Ferreira Lima, André Luís.
II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Zootecnia. III. Título.

DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO UTILIZANDO DIFERENTES PAINÉIS EM BOVINOS DA RAÇA NELORE

“Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para a obtenção do grau de Zootecnista e aprovado em sua forma final pelo Curso de Zootecnia da Universidade Federal de Santa Catarina.”

Florianópolis, 13 de junho de 2024.

Banca examinadora

Profa. Dra. Priscila Arrigucci Bernardes
Presidente
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Márcio Cinachi Pereira
Membro da Banca
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Sérgio Augusto Ferreira de Quadros
Membro da Banca
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Estudar na UFSC me ensinou muito sobre um mundo, que antes podia até passar despercebido, mas que sempre esteve bem debaixo do meu nariz. Eu agradeço a Deus, por ter guiado o caminho que me trouxe até aqui. Eu devo muito aos meus pais Sandro e Mary, que sempre me deram amor e apoio para que eu chegasse em lugares em que eu queria estar. Ao meu irmão João, que foi a pessoa que me convenceu a prestar vestibular e continuou a me convencer a não desistir. Ao meu noivo Victor, que me ensinou a me divertir ao longo do caminho. A todos os professores que encontrei pelo caminho e me ajudaram a sanar dúvidas (que não eram poucas), especialmente aos meus orientadores Priscila e André. A todos os médicos e terapeutas, que me ajudaram, quando eu sentia que a vida estava me pregando alguma peça. A todos os meus autores, músicos e cineastas favoritos, que fizeram minha vida ter mais graça. À Universidade Federal de Santa Catarina, em especial ao Centro de Ciências Agrárias, por me acolherem nos últimos 5 anos e meio. E por último, a todos os animais que me fizeram ver beleza, as vezes onde eu menos esperava.

*“Life moves pretty fast. If you don’t
stop and look around once in a while, you could miss it.”
(Ferris Bueller, “Curtindo a Vida Adoidado”)*

RESUMO

Para a redução do custo na genotipagem de muitos animais em painéis de alta densidade, pode-se utilizar a imputação, que consiste em um método estatístico que infere dados genotípicos indisponíveis. A acurácia de imputação é diretamente afetada por diversos fatores, entre eles, destacam-se, o desequilíbrio de ligação (DL) e a frequência do alelo de menor frequência ou em inglês minor allele frequency (MAF). Neste trabalho pretendeu-se estudar o DL em painéis de maior e menor densidade, os quais foram utilizados em diferentes cenários de imputação, com o objetivo de compreender melhor a influência desses efeitos na imputação da população de bovinos estudada. Foi realizada a genotipagem de 814 animais da raça Nelore utilizando o Illumina BovineHD BeadChip (700k). Dentre esses animais, 94 deles (23 touros e 71 progênie) também foram genotipados com o Axion Genome-Wide BOS 1 Array Plate - Affymetrix (600k). Após o controle de qualidade, restaram 810 animais e 538309 variantes nos painéis Illumina e 94 animais e 428060 variantes nos painéis Affymetrix. Alguns cenários hipotéticos de imputação foram estabelecidos para verificar o desequilíbrio de ligação em cada um dos painéis utilizados, os quais foram reduzidos para simular a genotipagem de 20k e 50k. A partir da redução dos painéis, o DL foi calculado para todos os pares de SNP dentro de uma janela de 30kb. Assim, foi possível compará-los por meio de gráficos de decaimento de DL. Diferentemente do esperado, os painéis de baixa densidade não apresentaram menor média de desequilíbrio de ligação quando comparado aos painéis de maior densidade. Adicionalmente, houve divergência entre os painéis de alta densidade estudados (600k e 700k). Conclui-se que, para a população estudada, não houve diferença significativa no DL em relação ao parentesco, mas sim em relação ao número de animais genotipados e ao painel utilizado (Illumina e Affymetrix), os quais foram desenvolvidos por empresas diferentes, com critérios de escolha de SNPs divergentes.

Palavras-chave: Affymetrix, Illumina, Genotipagem, SNP.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Boi da raça Nelore	6
Figura 2 – Gráfico de decaimento de DL considerando cenários de população referência de 23 animais mais ou menos aparentados.....	13
Figura 3 – Gráfico de decaimento de DL considerando cenários de população referência de 46 animais mais ou menos aparentados.....	13
Figura 4 – Gráfico de decaimento de DL considerando o painel de 50k e a população referência de 23 animais mais ou menos aparentados.....	14
Figura 5 – Gráfico de decaimento de DL considerando o painel de 50k e a população referência de 46 animais mais ou menos aparentados.....	15
Figura 6 – Gráfico de decaimento de DL considerando o painel de 20k e a população referência de 23 animais mais ou menos aparentados.....	16
Figura 7 – Gráfico de decaimento de DL considerando o painel de 20k e a população referência de 46 animais mais ou menos aparentados.....	16
Tabela 1 – Cenários utilizados em um estudo de imputação realizado com painéis <i>BovineHD BeadChip</i> (700k) e <i>Axion Genome-Wide BOS 1 Array Plate</i> (600k).....	9
Tabela 2 – Número de animais e número de SNPs para cada cenário	11

LISTA DE SIGLAS

DL	desequilíbrio de ligação
MAF	alelo de menor frequência (<i>minor allele frequency</i>)
QTLs	loci de características quantitativas
SNP	polimorfismo de nucleotídeo único (<i>single nucleotide polymorphism</i>)

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	<u>1</u>
1.1 OBJETIVO	2
1.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
<u>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</u>	<u>3</u>
2.1 A SELEÇÃO GENÔMICA NA BOVINOCULTURA DE CORTE	3
2.2 Desequilíbrio de Ligação (DL)	4
2.2.1 DL EM TAURINOS E ZEBUÍNOS	5
<u>3 METODOLOGIA</u>	<u>8</u>
3.1 ANIMAIS.....	8
3.2 GENOTIPAGEM.....	8
3.3 PAINÉIS ESTUDADOS	8
3.4 Desequilíbrio de Ligação (DL)	9
<u>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</u>	<u>11</u>
<u>5 CONCLUSÃO</u>	<u>20</u>
<u>REFERÊNCIAS</u>	<u>21</u>

1 INTRODUÇÃO

A seleção genômica é uma técnica de melhoramento genético que utiliza informações genômicas para selecionar indivíduos com características desejáveis. Em algumas raças de bovinos de leite, esta técnica já está sendo amplamente utilizada com sucesso na indústria (Hayes *et al.*, 2009; Meuwissen; Hayes; Goddard, 2016). Por outro lado, na área da bovinocultura de corte, a sua implantação tem sido mais lenta. Como o volume de animais com registros fenotípicos e genotípicos impactam na confiabilidade de predição, o principal desafio é trabalhar com uma população referência grande o suficiente para a obtenção de níveis desejáveis de acurácia de valores genéticos. Na bovinocultura de corte, a variedade de raças utilizadas é maior em comparação com a bovinocultura leiteira. Essa variedade dificulta a montagem de populações de tamanhos adequados para atingir os níveis desejados de precisão (Hayes; Lewin; Goddard, 2013).

Conjuntos específicos de marcadores genéticos selecionados com base em sua importância, frequência e distribuição no genoma da espécie de interesse são chamadas de painéis. Existem diferentes tipos de painéis genômicos disponíveis, que variam em quantidade e posição de marcadores utilizados. Um fator determinante na genotipagem de muitos animais em painéis de alta densidade é o custo. Para a redução do custo, pode-se utilizar a imputação, que consiste em um método estatístico que infere dados genotípicos indisponíveis. Baseado em haplótipos compartilhados dentro de uma população, é necessário apenas uma amostra de referência representativa (VanRaden *et al.*, 2011). Exigindo alta acurácia da imputação, garante-se alta confiabilidade na utilização dos dados genômicos imputados (Badke *et al.*, 2014).

A acurácia de imputação é diretamente afetada por diversos fatores, entre eles, destacam-se, o desequilíbrio de ligação (DL) e a frequência do alelo de menor frequência (*minor allele frequency* - MAF). O DL é a associação não aleatória entre alelos de dois ou mais *loci*, não necessariamente no mesmo cromossomo, dentro de uma mesma população. A MAF é a frequência do menor alelo, medida que pode ser utilizada para fornecer informação de variação de genótipos para determinado polimorfismo de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism* - SNP), em determinada população, ou seja, informa o quão comum é o SNP.

1.1 Objetivo

Este estudo tem como objetivo investigar o desequilíbrio de ligação em painéis de diferentes densidades, uma vez que este possui influência na acurácia da imputação genômica.

1.1.1 Objetivos específicos

1. Revisar os principais conceitos de seleção genômica.
2. Definir de forma clara a metodologia para o estudo.
3. Processar os dados coletados para mensurar o desequilíbrio de ligação.
4. Analisar os dados processados para apresentar e discutir os resultados.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 A seleção genômica na bovinocultura de corte

No Brasil, mais de 80% do rebanho bovino é da raça Nelore e seus cruzamentos com outras raças zebuínas criados em sistema de pastagem, sujeitos a variações sazonais e curtos períodos de confinamento (Magalhães *et al.*, 2019). Existe uma relação negativa entre a maciez da carne e o percentual de gado zebu, no sentido de que, aumentando o percentual de gado zebu, diminui-se a maciez da carne (Dransfield, 1994). As características de carne, como maciez, coloração e teor de gordura de carne estão intimamente relacionadas à decisão de compra por parte dos consumidores, que cada vez mais se preocupam com a qualidade dos alimentos que consomem (Scollan *et al.*, 2006).

Considerando-se métodos clássicos de melhoramento genético, a obtenção de fenótipos para características de qualidade de carne era limitada, pois seriam definidos por ultrassonografia e algumas características apenas *post mortem*. Com isso, faz-se necessária a adoção de testes de progênie para avaliação de reprodutores geneticamente superiores. Embora eficazes, estas alternativas são mais onerosas e demoradas, fato que reduz o progresso genético anual. Frente a estas dificuldades, a seleção genômica se mostrou uma alternativa para a melhoria de características de qualidade de carne (Magalhães *et al.*, 2019).

A seleção genômica é baseada no uso de informações de marcadores genéticos moleculares distribuídos por todo o genoma, como o SNP. A ideia central da seleção genômica proposta por Meuwissen, Hayes e Goddard (2001) é que a maioria dos *loci* de características quantitativas (QTLs) está em desequilíbrio de ligação com os marcadores genéticos, o que significa que a presença de um marcador em alto desequilíbrio de ligação pode indicar a presença do QTL e, portanto, da característica desejável. Usando uma amostra de animais para os quais as informações genômicas e fenotípicas são conhecidas, é possível criar um modelo que relacione os marcadores genéticos com a característica desejável e, em seguida, usar esse modelo para prever o desempenho futuro dos animais com base em seus marcadores genéticos (Meuwissen; Hayes; Goddard, 2001).

2.2 Desequilíbrio de ligação (DL)

O desequilíbrio de ligação é a associação não aleatória entre alelos de dois ou mais *loci*, não necessariamente no mesmo cromossomo, dentro de uma mesma população (Bernardes, 2018). Esta associação pode não ser igual ao longo do genoma, uma vez que, na herança genética, os alelos são passados para a progênie em blocos, chamados de haplótipos, que possibilitam que alelos herdados juntos apresentem maior associação (O'Brien *et al.*, 2014).

Um dos cálculos estatísticos mais utilizados é o coeficiente de correlação entre alelos de dois *loci* (r^2), cujo valor varia de 0 a 1, em que 0 corresponde a ausência de correlação entre pares de alelos dos diferentes *loci*, o que significa total equilíbrio de ligação, enquanto 1 corresponde a uma correlação perfeita, o que se traduz em total desequilíbrio de ligação. Outro cálculo estatístico muito comum é o valor padronizado de D, denotado por $|D'|$, em que $|D'|$ menor do que 1 indica que houve recombinação gênica entre os pares de alelos de diferentes *loci* e D igual a 1 indica total desequilíbrio de ligação, portanto ausência de recombinação (Bernardes, 2018).

Vários fatores podem afetar o DL, tais como: a estrutura da população, a migração, a seleção, a deriva genética, a mutação e principalmente a recombinação gênica, no sentido de que, quanto maior a taxa de recombinação, maior a chance de ocorrer recombinação entre os *loci* ligados, reduzindo o desequilíbrio de ligação (Hedrick, 2013).

O interesse em utilizar animais geneticamente avaliados na população Zebu surgiu ao final da década de 1980 e início da década de 1990, período em que houve o desenvolvimento de uma série de programas destinados à avaliação genética. Hoje, o valor genético dos animais pode ser obtido a partir de dados genômicos, por meio da seleção por marcadores considerando todo o genoma (Espigolan, 2013).

Um meio de identificar e mapear *locus* de QTL, que normalmente estão associadas às características de maior interesse econômico, é a utilização do desequilíbrio de ligação na população, a partir da associação (ligação) existente entre o marcador genético e o QTL (Goddard, 1991).

Os mapas de DL são fundamentais para a exploração da base genética de características economicamente importantes. Comparando mapas de DL, obtém-se graus de diversidade entre raças de bovinos que apresentam diferentes atributos

biológicos, detectando assim regiões genômicas que foram sujeitas a diferentes pressões seletivas (McKay *et al.*, 2007).

2.2.1 DL em taurinos e zebuínos

Raças taurinas (*Bos taurus taurus*) e zebuínas (*Bos taurus indicus*) originaram de animais progenitores em comum, pertencentes à população do extinto auroque (*Bos primigenius*). Evidências arqueológicas indicam que taurinos e zebuínos surgiram independentemente em pelo menos dois locais de domesticação entre 10.000 e 8.000 anos atrás, provenientes de distintos grupos de auroque (Jorge, 2013). Após o processo de domesticação, durante os séculos XIX e XX, as principais forças evolutivas como mutação, seleção natural, migração, adaptação, deriva genética, entre outras, levaram a uma grande diversidade das populações de bovinos, o que culminou com a formação de novas raças para os mais diferentes propósitos.

Hoje, há cerca de 800 raças de bovinos, das quais cerca de 480 estão na Europa, sendo elas todas do tipo taurino. No Brasil, existem cerca de 60 raças, o que representa 7,5% do total mundial de raças (Jorge, 2013). Essa diversidade genômica tem implicações importantes no desequilíbrio de ligação e estudos, como o realizado por Porto-Neto *et al.* (2013), têm explorado essa relação, destacando diferenças significativas no DL entre raças taurinas e zebuínas. A raça Nelore (Figura 1) é uma raça zebuína de bovinos originária da Índia, que pode ser encontrada em todo o território nacional, devido à fácil adaptação ao clima tropical. Em geral, os zebuínos apresentam menor DL que os taurinos, possivelmente devido à menor intensidade de seleção para características de interesse econômico (Bernardes, 2018).



Figura 1 – Boi da raça Nelore

Fonte: Portal Embrapa.

Os estudos comparando a diversidade de desequilíbrio de ligação entre taurinos e zebuínos mostraram que os animais zebuínos apresentam menor DL em curtas distâncias (até 100 kb) em comparação aos animais taurinos e cruzados (Porto-Neto; Kijas; Reverter, 2014). Essa diferença no DL é atribuída às características das estruturas populacionais durante a formação das diversas raças, indicando que houve diferentes padrões de mistura genética e seleção nas populações de taurinos e zebuínos.

Devido ao menor DL em curtas distâncias, sugere-se a utilização de painéis de SNPs de maior densidade para obter melhor desempenho em abordagens genômicas em zebuínos, como estudos de associação ampla do genoma (GWAS) e seleção genômica. Isso porque, o uso de painéis de SNPs de maior densidade permitiria capturar com mais precisão a variação genética presente nas populações de zebuínos, levando a resultados mais confiáveis em estudos genômicos, como a identificação de variantes associadas a características de interesse e a seleção de animais com base em seu perfil genômico (O'Brien *et al.*, 2014). Espigolan (2013) analisou o desequilíbrio de ligação entre os SNPs, com o objetivo de estudar a

associação destes com a maciez da carne e espessura de gordura subcutânea no genoma de bovinos da raça Nelore utilizando um painel de SNPs de alta densidade. O autor encontrou a média, que pode ser considerada baixa, de desequilíbrio de ligação (r^2) para todos os autossomos de 0,17, a uma distância média de $4,90 \pm 2,89$ kb.

Dada a necessidade de maior densidade de SNPs para mapear com precisão a variação genética em populações de zebuínos, é importante considerar o custo elevado associado ao uso de painéis de alta densidade. Nesse contexto, a técnica de imputação ganha relevância, pois permite aumentar a densidade de marcadores de forma mais econômica. A imputação possibilita aumentar a densidade dos SNPs genotipados, sem a necessidade de genotipar diretamente todos os marcadores em painéis de alta densidade, melhorando a proximidade entre os marcadores e os *loci* de características quantitativas e reduzindo os custos envolvidos. Sendo assim, a aplicação da imputação é uma estratégia eficaz para maximizar os benefícios das análises genômicas, como GWAS e seleção genômica, em zebuínos, promovendo uma melhor identificação de variantes associadas a características de interesse e a seleção de animais com base em seus perfis genômicos.

3 METODOLOGIA

3.1 Animais

Os animais têm origem em fazendas da Embrapa Pecuária Sudeste, na cidade de São Carlos, e da Embrapa Gado de Corte, no município de Campo Grande, além de propriedades particulares nos estados de Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. No total foram utilizados 814 animais, sendo eles 780 novilhos machos, provenientes em três estações de monta. Esses novilhos nasceram nos anos de 2007, 2008 e 2009 e descendem de 34 touros registrados da raça Nelore que também compõem o conjunto de dados. Eles formam famílias de meios-irmãos, geradas por meio de inseminação artificial.

3.2 Genotipagem

Foram realizadas genotipagem dos 814 animais envolvidos neste estudo utilizando o *BovineHD BeadChip - Illumina*, que contém 777 mil SNPs (700k). Dentre esses animais, 94 deles (23 touros e 71 progênies) também foram genotipados com o *Axion Genome-Wide BOS 1 Array Plate - Affymetrix*, que contém 640 mil SNPs (600k). Um controle de qualidade dos painéis genotípicos com o objetivo de eliminar erros de genotipagem foi realizado. Esse controle foi feito removendo SNPs localizados em regiões não autossômicas, os que possuíam posição desconhecidas, os que apresentaram MAF menor que 0,001 e os SNPs com desvios significativos ($p < 0,00001$) do equilíbrio de Hardy-Weinberg. Além disso, foram definidos valores mínimos de taxa de leitura (“*call rate*”) de 0,90 para os SNPs e 0,98 para as amostras. Após o controle de qualidade restaram 810 animais e 538309 variantes nos painéis *Illumina* e 94 animais e 428060 variantes nos painéis *Affymetrix*.

3.3 Painéis estudados

Inicialmente, foram estudados os desequilíbrios de ligação nos painéis utilizados nos cenários demonstrados na Tabela 1. Embora o estudo não seja sobre imputação, o desequilíbrio de ligação pode ser utilizado para inferir o desempenho da imputação. Sendo assim, alguns cenários hipotéticos de imputação foram

estabelecidos para verificar o desequilíbrio de ligação em cada um dos painéis utilizados nessa situação hipotética (Tabela 1). Dos 94 animais que passaram no controle de qualidade, aproximadamente metade (46) foram selecionados como referência. Novamente, houve um corte deste número para a metade para verificar o efeito de uma referência reduzida. Os animais e SNPs que passaram pelo controle de qualidade foram utilizados para simular a genotipagem com painéis contendo 20 mil SNPs (20k) e 50 mil SNPs (50k), reduzindo assim a densidade dos painéis de alta densidade para determinados animais de acordo com os cenários definidos (Tabela 1). Um painel de 20k e um de 50k foi reduzido a partir do painel de 600k e outro painel de 20k e um de 50k foi reduzido a partir do painel de 700k. Finalmente, após a redução dos painéis, o DL foi calculado.

Tabela 1 – Cenários utilizados em um estudo de imputação realizado com painéis *BovineHD BeadChip* (700k) e *Axion Genome-Wide BOS 1 Array Plate* (600k)

Animais na população referência	Parentesco	Painel imputação	Painel referência
23	Menos	20k	Illumina Affymetrix
		50k	Illumina Affymetrix
46	Menos	20k	Illumina Affymetrix
		50k	Illumina Affymetrix
23	Mais	20k	Illumina Affymetrix
		50k	Illumina Affymetrix
46	Mais	20k	Illumina Affymetrix
		50k	Illumina Affymetrix

Na coluna de parentesco, “menos” significa baixo grau de parentesco, *i.e.* foram selecionados os animais menos aparentados. De forma análoga, “mais” na coluna de parentesco significa alto grau de parentesco. Fonte: elaborado pela autora.

3.4 Desequilíbrio de ligação (DL)

Neste estudo, a medida de DL foi avaliada pelo coeficiente de correlação entre alelos de dois loci (r^2) (Hill; Robertson, 1968), calculado com o programa PLINK

(Purcell *et al.*, 2007). O DL foi calculado para todos os pares de SNP dentro de uma janela de 30 kb. Além disso, os valores de r^2 foram calculados entre SNPs presentes no painel de baixa densidade e entre SNPs nos painéis de alta densidade. A análise e a visualização dos dados foram realizadas utilizando o programa R (R Core Team, 2022).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da construção de painéis com diferentes densidades, foi realizado o decaimento de DL utilizando diferentes quantidades de animais e SNPs (Tabela 2). Em geral, a associação entre alelos em diferentes *loci* diminui à medida que a distância física entre eles aumenta ao longo de um cromossomo ou região genômica (Figuras 2 a 7).

Tabela 2 – Número de animais e número de SNPs para cada cenário

Cenários	Número de animais	Número de SNPs
Illum_23mais	23	538309
Illum_23menos	23	538309
Affy_23mais	23	428060
Affy_23menos	23	428060
Illum_46mais	46	538309
Illum_46menos	46	538309
Affy_46mais	46	428060
Affy_46menos	46	428060
Illum_50k_23mais	787	26769
Illum_50k_23menos	787	26769
Affy_50k_23mais	71	24408
Affy_50k_23menos	71	24408
Illum_50k_46mais	764	26769
Illum_50k_46menos	764	26769
Affy_50k_46mais	48	24408
Affy_50k_46menos	48	24408
Illum_20k_23mais	787	8570
Illum_20k_23menos	787	8570
Affy_20k_23mais	71	7819
Affy_20k_23menos	71	7819
Illum_20k_46mais	764	8570
Illum_20k_46menos	764	8570
Affy_20k_46mais	48	7819
Affy_20k_46menos	48	7819

Fonte: elaborado pela autora.

Maior DL foi obtido em curtas distâncias, uma vez que o desequilíbrio de ligação se refere à tendência de alelos em diferentes *loci* de um cromossomo estarem associados de maneira não aleatória, ou seja, eles tendem a ser herdados juntos com mais frequência do que seria esperado se estivessem independentes. Durante a recombinação genética (a troca de material genético entre cromossomos homólogos durante a formação de gametas), os *loci* próximos têm menos probabilidade de sofrer recombinação entre eles, resultando em uma maior co-herança desses *loci* nas gerações seguintes. Portanto, quando dois *loci* estão próximos um do outro em um cromossomo, eles têm mais probabilidade de serem herdados juntos em comparação com *loci* localizados em cromossomos diferentes.

Espigolan (2013) observou que a média geral de DL entre pares de marcadores para todos os possíveis pares de SNPs com distância igual ou inferior a 100 kb no mesmo cromossomo foi 0,17. Kluska *et al.* (2017) observaram que um dos fatores que interfere na identificação do DL é a densidade de marcadores utilizados, no sentido de que painéis com maior densidade apresentaram maior média de DL, enquanto painéis de menor densidade apresentaram menor média de DL. Dessa maneira, o painel da *Affymetrix*, que contém menor quantidade de SNPs, apresentou menor DL em curtas distâncias quando comparado ao painel da *Illumina* (Figuras 2 e 3).

Diferente do esperado, animais mais ou menos aparentados não apresentaram mudanças no DL em curtas distâncias tanto quando considerado os cenários contendo 23 animais na população referência (Figura 2) quanto quando considerado os cenários com 46 animais na população referência (Figura 3).

Além disso, como podemos ver nos gráficos, também não houve diferença no decaimento do DL em animais mais ou menos aparentados nos painéis *Illumina* e *Affymetrix*. De maneira geral, animais mais próximos de parentesco têm desequilíbrio de ligação maior e o resultado do presente estudo foi diferente do esperado. Isso pode ser explicado pois os diferentes cenários estudados apresentaram valores médios de parentesco similares, sendo que as médias variam de -0,01 a 0,004, sendo uma média sempre próxima a 0.

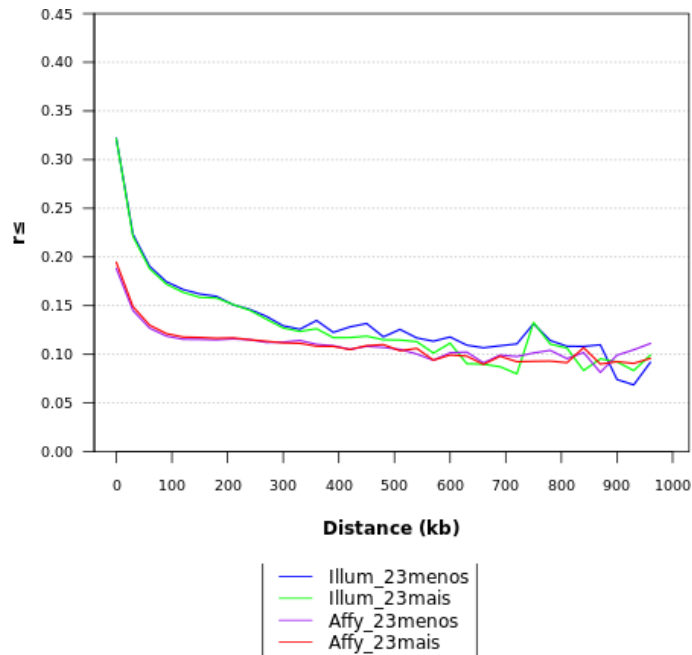


Figura 2 – Gráfico de decaimento de DL considerando cenários de população referência de 23 animais mais ou menos aparentados

Fonte: elaborado pela autora

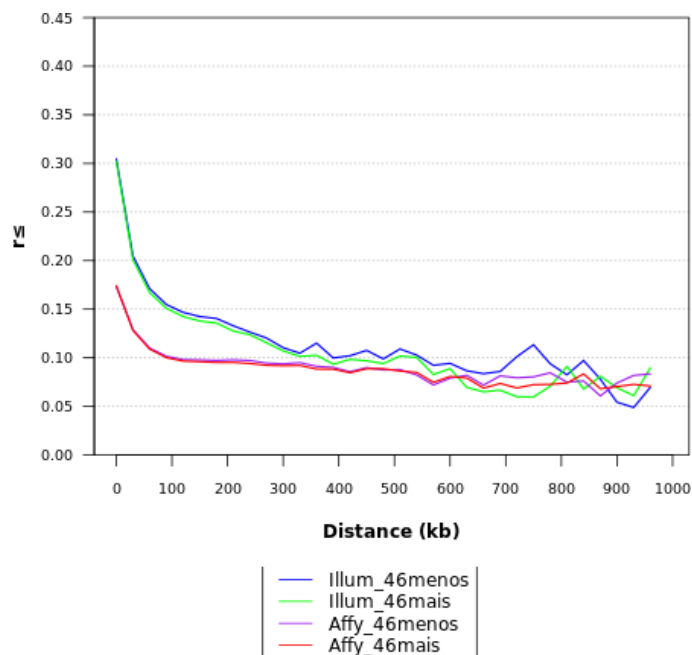


Figura 3 – Gráfico de decaimento de DL considerando cenários de população referência de 46 animais mais ou menos aparentados

Fonte: elaborado pela autora.

A seleção genômica depende do DL entre um SNP e determinado gene para uma característica de interesse. Quando os animais são aparentados, espera-se que

o DL seja maior para a característica e possa variar para cada população e raças. Além disso, o grau de parentesco é um dos fatores que podem alterar a confiabilidade de estudos que visam à estimativa da diversidade genética e aos estudos de associação. Adicionalmente, alguns estudos já demonstraram que SNPs utilizados para a seleção genômica, além de detectar os níveis de DL entre SNPs e QTLs, podem identificar relações familiares entre indivíduos (Fonseca, 2014).

Da mesma forma como observado nos primeiros cenários apresentados, não houve diferença entre mais e menos aparentados quando considerado um painel de 50 mil SNPs (Figura 4 e Figura 5). Porém, houve diferença entre os painéis *Illumina* e *Affymetrix*, o que pode ter ocorrido pelo fato de haver menor número de animais no painel *Affymetrix* quando comparados ao painel *Illumina* (Tabela 2).

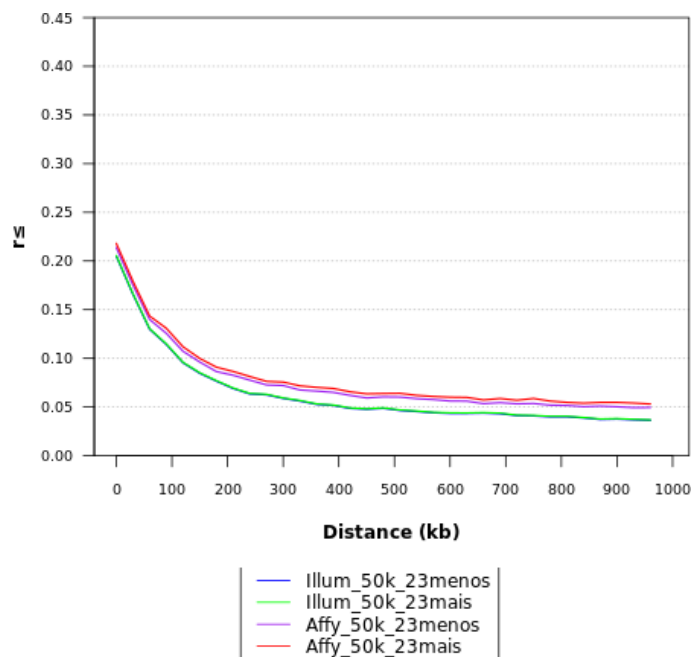


Figura 4 – Gráfico de decaimento de DL considerando o painel de 50k e a população referência de 23 animais mais ou menos aparentados

Fonte: elaborado pela autora.

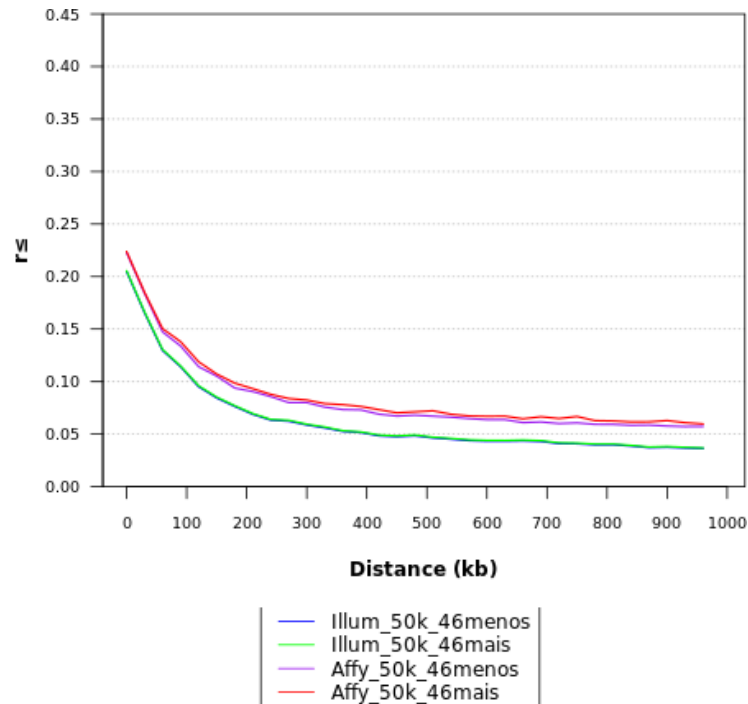


Figura 5 – Gráfico de decaimento de DL considerando o painel de 50k e a população referência de 46 animais mais ou menos aparentados

Fonte: elaborado pela autora.

O número de animais considerado nos painéis pode ter influenciado a média do DL, que foi calculada dentro de uma janela de 30 kb, uma vez que com maior número de animais, aumentam-se as chances de terem SNPs com um valor de DL muito baixo, reduzindo assim a média para o painel *Illumina*. Mais estudos devem ser realizados para investigar estes resultados. A presença ou ausência de DL depende da disposição física dos SNPs nos cromossomos e da forma como eles são transmitidos através das gerações. Portanto, é importante considerar a localização dos SNPs em relação ao DL, independentemente do número de SNPs analisados em um estudo genético.

Semelhantemente ao decaimento dos painéis de 50k, não houve diferença de mais e menos aparentados nos painéis de 20k e houve diferença entre os painéis *Illumina* e *Affymetrix* (Figura 6 e Figura 7). Além disso, os decaimentos para os painéis de 20k com o de 50k foram semelhantes na população estudada. Portanto, o painel de 20k pode ter a mesma eficiência do painel de 50k, o que reduz o custo da aplicação de seleção genômica.

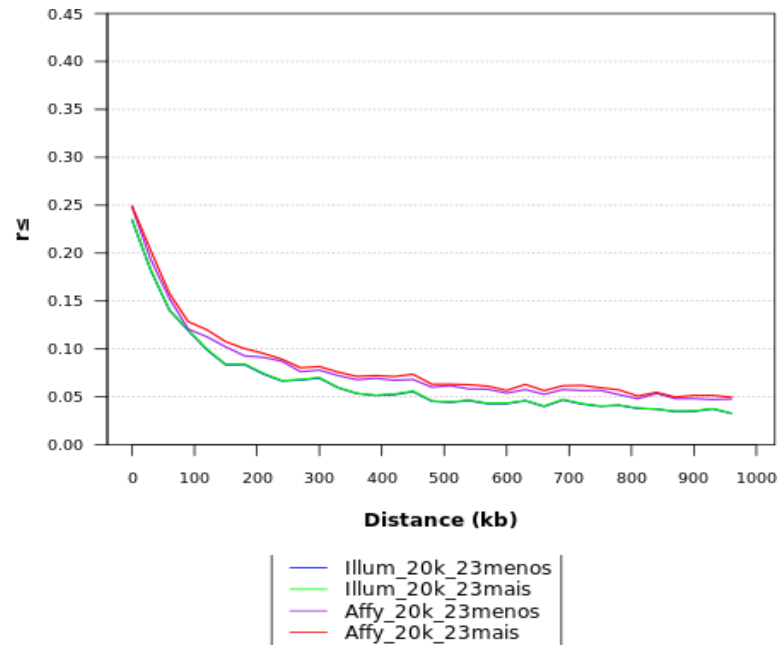


Figura 6 – Gráfico de decaimento de DL considerando o painel de 20k e a população referência de 23 animais mais ou menos aparentados

Fonte: elaborado pela autora.

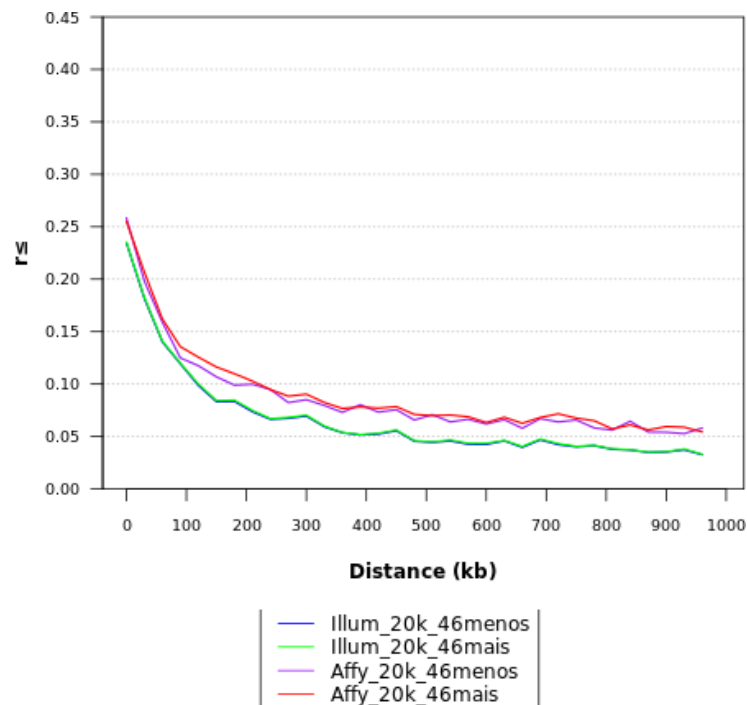


Figura 7 – Gráfico de decaimento de DL considerando o painel de 20k e a população referência de 46 animais mais ou menos aparentados

Fonte: elaborado pela autora.

Adicionalmente, destaca-se que a composição da população estudada também pode ter influenciado para o resultado do decaimento do *Affymetrix* ser maior do que o *Illumina*. Quanto menor a quantidade de animais, para essa população, em que todos os animais têm grau de parentesco semelhante, aumenta-se o DL.

O estudo de Roos *et al.* (2008) analisou o DL e a persistência de fase em gado da raça Holandês, Jersey e Angus. Assim como os resultados desta pesquisa, foi observado que painéis com maior densidade apresentaram maior média de DL, enquanto painéis de menor densidade apresentaram menor média de DL. Porém, em relação à influência do parentesco, os resultados divergiram, visto que os autores observaram diferenças na persistência de fase entre raças mais ou menos relacionadas. Esta observação sugere que as características genéticas e a estrutura populacional das raças taurinas estudadas podem influenciar a dinâmica do desequilíbrio de ligação e da persistência de fase, o que evidencia a necessidade de considerar a diversidade genética e a estrutura populacional ao analisar esses fenômenos em diferentes raças bovinas.

O gado taurino, tendo passado por diferentes pressões de seleção e deriva genética em comparação com o gado zebuínico, pode apresentar diferenças nos padrões de decaimento do DL, o que aponta o papel da diversidade genética na formação dos padrões de DL. As diferenças no decaimento do DL entre as populações taurinas e zebuínas também podem estar relacionadas a variações nas taxas de recombinação.

O estudo de Porto-Neto, Kijas e Reverter (2014) demonstrou que a extensão do DL varia consideravelmente entre as raças, refletindo a história evolutiva distinta e as práticas de manejo específicas de cada população. Os autores observaram que raças taurinas tendem a apresentar um decaimento mais rápido do DL em comparação com as raças zebuínas. Isso sugere que as populações taurinas podem ter maiores taxas de recombinação, resultando em uma quebra mais rápida das associações entre alelos ao longo do tempo. Por outro lado, as populações zebuínas mostraram um decaimento mais lento do DL, o que pode ser indicativo de menores taxas de recombinação ou de uma história de seleção e deriva genética diferentes. Essas observações reforçam a importância da diversidade genética na formação dos padrões de DL. As variações nas taxas de recombinação e nas pressões seletivas entre as populações taurinas e zebuínas contribuem para as diferenças observadas nos padrões de decaimento do DL.

Animais taurinos e zebuínos podem apresentar perfis de recombinação diferentes devido às suas histórias evolutivas distintas, levando a diferenças nos padrões de DL. As pressões seletivas que atuam sobre o gado taurino e zebuíno são diferentes, sendo o gado zebuíno frequentemente selecionado para características como tolerância ao calor e resistência a doenças. Essas diferenças genéticas afetam a estrutura do genoma e a persistência do DL em diferentes populações, resultando em padrões de DL distintos, moldados por diferentes pressões seletivas e históricos de cruzamentos.

As populações taurinas, originárias da Europa, tendem a apresentar um decaimento mais rápido do DL em comparação com as populações zebuínas, originárias da Ásia. Isso sugere que as taxas de recombinação podem ser maiores nas populações taurinas, resultando em uma quebra mais rápida das associações entre alelos ao longo do tempo. Por outro lado, as populações zebuínas mostraram um decaimento mais lento do DL, o que pode ser indicativo de menores taxas de recombinação ou de uma história de seleção e deriva genética diferentes (Porto-Neto, Kijas e Reverter, 2014).

Essas observações reforçam a importância da diversidade genética na formação dos padrões de DL. As variações nas taxas de recombinação e nas pressões seletivas entre as populações taurinas e zebuínas contribuem para as diferenças observadas nos padrões de decaimento do DL (Jorge, 2013).

A seleção genômica, conforme discutido por Goddard (2009), é uma ferramenta que pode aumentar a precisão da seleção e melhorar a resposta a longo prazo em programas de melhoramento, levando em consideração a variação genética e as taxas de recombinação entre diferentes raças de gado. Comparar o decaimento do desequilíbrio de ligação (DL) entre essas populações auxilia a avaliar a eficácia das técnicas de seleção genômica em diferentes grupos genéticos.

Os resultados do estudo de Porto-Neto, Kijas e Reverter (2014) indicam que o desequilíbrio de ligação é mais persistente em zebuínos comparado a populações taurinas, sugerindo que as associações entre alelos são mais fortes nos zebuínos. Isso tem implicações significativas para a seleção genômica nessas populações, pois os marcadores genéticos podem ter uma associação mais consistente com características de interesse. Um aspecto importante estudado foi o decaimento do DL, que descreve como a correlação entre alelos em diferentes *locos* diminui com a

distância física entre eles. O DL tende a decair mais rapidamente em populações com maior taxa de recombinação e maior tamanho efetivo, devido ao aumento da mistura genética. Os autores observaram que o decaimento do DL é mais lento nos zebuínos. Este fenômeno pode ser atribuído a um histórico de seleção mais intenso e a um menor tamanho efetivo da população, resultando em blocos de haplótipos maiores e menos recombinação. A persistência do DL nos zebuínos sugere que os blocos de haplótipos são maiores, o que pode ser vantajoso para a seleção genômica, pois os marcadores genéticos terão uma associação mais forte e consistente com as características fenotípicas. Em contraste, o decaimento mais rápido do DL em taurinos pode exigir uma densidade maior de marcadores para alcançar a mesma precisão na seleção genômica.

Finalmente, dada a importância da raça Nelore no Brasil e no mundo, este trabalho indica que estudos futuros podem utilizar painéis de menor densidade para reduzir o custo e ainda obter resultados satisfatórios.

5 CONCLUSÃO

Em populações onde todos os animais têm parentesco similar, não há diferença significativa no desequilíbrio de ligação entre animais mais e menos relacionados. O número de animais e os painéis utilizados para calcular o desequilíbrio de ligação influenciam seu decaimento. Destacou-se que, valores mais altos de DL foram observados em painéis de 700k (*Illumina*) comparados a painéis de 600k (*Affymetrix*). Adicionalmente, um maior DL médio foi observado em painéis de 20k reduzidos do painel *Affymetrix* comparados aos do painel *Illumina*, tornando o painel de 20k o cenário mais interessante para a imputação.

REFERÊNCIAS

- BADKE, Y. M.; BATES, R. O.; ERNST, C. W.; FIX, J.; STEIBEL, J. P. Accuracy of estimation of genomic breeding values in pigs using low-density genotypes and imputation. **G3: Genes, Genomes, Genetics**, v. 4, n. 4, p. 623-631, 2014. Doi: 10.1534/g3.114.010504.
- BERNARDES, P. A. **Imputação e estudos genômicos de bovinos nelore**. 2018. 99 f. Tese (Doutorado em Genética e Melhoramento Animal) – Universidade Estadual Paulista (Unesp), Câmpus de Jaboticabal, 2018.
- DRANSFIELD, E. Optimisation of tenderisation, ageing and tenderness. **Meat Science**, v. 36, n. 1-2, p. 105-121, 1994. Doi: 10.1016/0309-1740(94)90037-x.
- ESPIGOLAN, R. **Desequilíbrio de ligação e associação entre polimorfismos de base única com maciez da carne e espessura de gordura em bovinos nelore utilizando painéis de alta densidade**. 2013. 47 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Melhoramento Animal) – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Câmpus de Jaboticabal, 2013.
- FONSECA, P. A. de S. **Caracterização da estrutura genética da raça Guzera (*Bos indicus*) através de genotipagem em escala genômica**. 2014. 29 f. Dissertação (Mestrado em Genética) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.
- GODDARD, M. E. Genomic selection: prediction of accuracy and maximisation of long term response. **Genetica**, v. 136, n. 2, p. 245-257, 2009. Doi: 10.1007/s10709-008-9308-0.
- GODDARD, M. E. Mapping genes for quantitative traits using linkage disequilibrium. **Genetics Selection Evolution**, v. 23, n. 1 Suppl., p. 131s-134s, 1991. Doi: 10.1186/1297-9686-23-s1-s131.
- HAYES, Ben J. et al. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 2, p. 433-443, 2009. Doi: 10.3168/jds.2008-1646.
- HAYES, B. J.; LEWIN, H. A.; GODDARD, M. E. The future of livestock breeding: genomic selection for efficiency, reduced emissions intensity, and adaptation. **Trends in Genetics**, v. 29, n. 4, p. 206-214, 2013. Doi: 10.1016/j.tig.2012.11.009.
- HEDRICK, P. W. **Genetics of Populations**. 4. ed. [S.I.]: Jones & Bartlett Publishers, 2009.
- JORGE, W. A genômica bovina - origem e evolução de taurinos e zebuínos. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 20, n. 2, p. 9-30, 2013.
- KLUSKA, S. *et al.* Caracterização do desequilíbrio de ligação em uma população de bovinos da raça nelore. In: **Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal**, 2017.

- LASHMAR, S.; VISSER, C.; MARLE-KÖSTER, E. van; MUCHADEYI, F. Genomic diversity and autozygosity within the SA drakensberger beef cattle breed. **Livestock Science**, v. 212, p. 111-119, 2018. Doi: 10.1016/j.livsci.2018.04.006.
- MAGALHÃES, A. F. B. *et al.* Genomic selection for meat quality traits in nelore cattle. **Meat Science**, v. 148, p. 32-37, 2019. Doi: 10.1016/j.meatsci.2018.09.010.
- MCKAY, S. D. *et al.* Whole genome linkage disequilibrium maps in cattle. **BMC Genetics**, v. 8, n. 1, 2007. Doi: 10.1186/1471-2156-8-74.
- MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. **Genetics**, v. 157, n. 4, p. 1819-1829, 2001. Doi: 10.1093/genetics/157.4.1819.
- MEUWISSEN, T.; HAYES, B.; GODDARD, M. Genomic selection: A paradigm shift in animal breeding. **Animal Frontiers**, v. 6, n. 1, p. 6-14, 2016. Doi: 10.2527/af.2016-0002.
- O'BRIEN, A. M. P. *et al.* Linkage disequilibrium levels in bos indicus and bos taurus cattle using medium and high density SNP chip data and different minor allele frequency distributions. **Livestock Science**, v. 166, p. 121-132, 2014. Doi: 10.1016/j.livsci.2014.05.007.
- PORTO-NETO, L. R. *et al.* Genomic divergence of zebu and taurine cattle identified through high-density snp genotyping. **BMC Genomics**, v. 14, p. 876, 2013.
- PORTO-NETO, L. R.; KIJAS, J. W.; REVERTER, A. The extent of linkage disequilibrium in beef cattle breeds using high-density SNP genotypes. **Genetics Selection Evolution**, v. 46, n. 1, mar. 2014. Doi: 10.1186/1297-9686-46-22.
- ROOS, A. P. W. de; HAYES, B. J.; SPELMAN, R. J.; GODDARD, M. E. Linkage disequilibrium and persistence of phase in Holstein – friesian, jersey and angus cattle. **Genetics**, v. 179, n. 3, p. 1503-1512, 2008. Doi: 10.1534/genetics.107.084301.
- SCOLLAN, N. *et al.* Innovations in beef production systems that enhance the nutritional and health value of beef lipids and their relationship with meat quality. **Meat Science**, v. 74, n. 1, p. 17-33, 2006. Doi: 10.1016/j.meatsci.2006.05.002.
- VANRADEN, P. M.; O'CONNELL, J. R.; WIGGANS, G. R.; WEIGEL, K. A. Genomic evaluations with many more genotypes. **Genetics Selection Evolution**, v. 43, n. 1, 2011. Doi: 10.1186/1297-9686-43-10.
- WANG, Y.; LIN, G.; LI, C.; STOTHARD, P. Genotype imputation methods and their effects on genomic predictions in cattle. **Springer Science Reviews**, v. 4, n. 2, p. 79-98, 2016. Doi: 10.1007/s40362-017-0041-x.