

Análise comparativa entre estudos de associação genômica em bovinos das raças Hereford e Braford para resistência ao carrapato¹

Karoline da Silva Vaz Oliveira², Vinicius Silva Junqueira³, Fernando Flores Cardoso⁴, Bruna Pena Sollero⁵

¹Estágio curricular na Embrapa Pecuária Sul, Bagé-RS

²Estudante de graduação Medicina Veterinária, Universidade da Região da Campanha, Bagé-RS. Email: karolvaoliveira67@hotmail.com

³Doutorando em Genética e Melhoramento, Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG, Brasil. Bolsista CNPq.

^{4,5}Pesquisador, Embrapa Pecuária Sul- CPPSul, Bagé-RS.

Resumo: O presente trabalho visou comparar avaliações de associação genômica ampla (GWAS) entre 652 animais da raça Hereford e 2.803 animais Braford, genotipados para 41.045 SNPs, via inferência bayesiana para a característica de resistência ao carrapato. Por meio do método BayesB, foram estimadas herdabilidades *a posteriori* referentes a 0,16 e 0,12, respectivamente. Um total de 25 e 43 janelas para as raças Hereford e Braford foram identificadas como potenciais QTLs, sendo respectivamente representadas por 742 e 466 SNPs. A raça Braford apresentou maior número de janelas e SNPs associados à característica, bem como os parâmetros Model frequency e t.like apresentaram maiores valores na raça Braford. Dentre as regiões genômicas potencialmente mais associadas à característica, 17 marcadores localizados no cromossomo 15 (BTA15) foram encontrados em comum nas duas raças, sendo que alguns apresentaram efeitos com sinais opostos entre as raças. É importante considerar os níveis de associação, o sinal dos efeitos dos marcadores, bem como a magnitude destes efeitos entre raças para fins de avaliações genômicas multirraciais.

Palavras-chave: Bayesiana, multi-racial, efeito de marcadores.

Comparative analysis between genome-wide associations studies of Hereford and Braford cattle for tick resistance

Abstract: The present study aimed to compare genome-wide associations studies (GWAS) between 652 Hereford and 2,803 Braford cattle, genotyped for 41,045 SNPs, through Bayesian inference for tick resistance trait. Using BayesB methods, *a posteriori* heritabilities equal to 0.16 and 0.12, respectively, were estimated. In the total, 25 and 43 windows were identified as potential QTLs in Hereford and Barford genome analysis, respectively represented by 742 and 466 SNPs. The Braford cattle presented higher number of windows and SNPs associated to the trait, as well as the Model frequency and t.like parameters showed higher values in this breed. Among the genomic regions potentially more associated with the trait, 17 markers located in BTA15 were found in common between breeds, in which some of those presented reversed signal effects between breeds. It is important to consider the level of association, the signal of markers effect, as well the magnitude of those effects between breeds for multibreed genomic evaluations purpose.

Keywords: Bayesian, multibreed, markers effect.

Introdução

A identificação de animais geneticamente resistentes ao carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*, ectoparasita bovino, é imprescindível, tendo em vista que, tal parasita é responsável por causar prejuízos econômicos ao setor agropecuário. Estudos de associação genética têm como objetivo a identificação de potenciais segmentos cromossômicos associados ao controle da expressão fenotípica de características mendelianas ou complexas. Nos últimos anos, atenção especial tem sido dada para a compreensão do controle gênico de características complexas (características controladas por grande quantidade de variantes de efeito moderado) (Frazer et al., 2009). Particularmente, para fins de avaliações genômicas multirraciais, é importante comparar regiões genômicas que potencialmente possam diferenciar funções biológicas relacionadas ao mecanismo de resistência dos bovinos ao carrapato entre raças e/ou populações. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo comparar avaliações de associação genômica ampla (GWAS) entre as raças Hereford e Braford via inferência bayesiana para a característica de resistência ao carrapato.

Material e Métodos

O presente estudo incluiu 874 animais Hereford e 3.358 Braford genotipados por meio do painel de média densidade (Illumina BovineSNP50 BeadChip) e fenotipados para a característica de resistência ao carrapato. Após controle de qualidade de amostras e marcadores (Cardoso et al., 2015), 652 bovinos da raça Hereford e 2.803 da raça Braford formaram dois arquivos com 41.045 genótipos para posteriores análises.

Os genótipos destes animais juntamente com seus respectivos valores genéticos derregredidos (DEBV) para a característica resistência a carrapato, como em Cardoso et al., (2015), foram analisados separadamente para cada raça via inferência Bayesiana de associação genética ampla (GWAS). Utilizando-se o programa GenSel, versão 4.0 (Fernando & Garrick, 2009), os efeitos dos marcadores foram estimados pelo método BayesB ($\pi=0.99$), considerando 41.000 iterações de *Monte Carlo* via *Cadeias de Markov* (MCMC), intervalos de amostragem de 40, e 1.000 iterações iniciais descartadas (*burn-in*). As proporções de variâncias genéticas explicadas por intervalos cromossômicos equivalentes a um Megabase (1Mb) e representadas por SNPs ordenados de acordo com o mapeamento físico do genoma bovino (UMD 3.1), foram comparadas entre as raças. As janelas mais informativas, ou seja, que explicaram maiores proporções da variância genética (potencial QTL) relacionada à característica foram selecionados de acordo com Soller et al. (2015). Após a seleção de potenciais QTLs dentro de cada raça, as regiões genômicas foram comparadas pelos parâmetros Model Frequency (MF) e t.like (TL). *Scripts* no programa R/versão 3.0.2 foram desenvolvidos para a seleção de janelas cromossômicas e marcadores, e os gráficos Manhattan produzidos por meio do pacote *qqman*.

Resultados e Discussão

O ajuste simultâneo de 41.045 marcadores SNPs pelo método BayesB resultou em valores *a posteriori* de herdabilidades referentes a 0,16 e 0,12 para as raças Hereford e Braford, respectivamente. As janelas mais informativas selecionadas foram aquelas responsáveis por explicar pelo menos 0,2% da variância genética da característica (Figura 1).

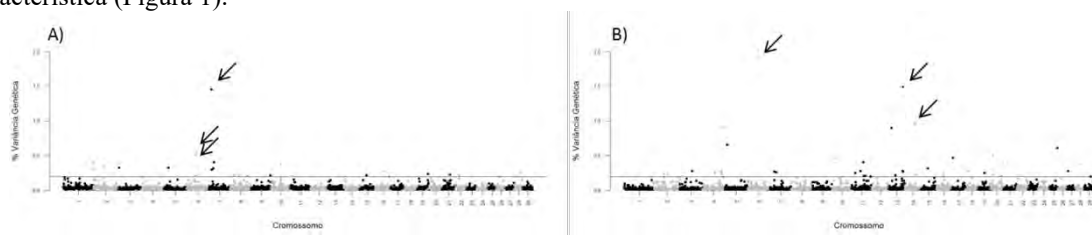


Figura 1. *Manhattan plot* das porcentagens de variâncias genéticas explicadas pelas janelas (1Mb) mapeadas em cada uma das raças Hereford (A) e Braford (B), propostas pelo programa GenSel (método BayesB, $\pi=0,99$) e apresentadas em ordem cromossômica (BTA1:BTA29). A linha contínua define o limiar (0,2%) acima do qual se sugere potenciais QTLs. As setas indicam as três janelas que explicaram maiores porcentagens de variâncias genéticas em cada raça.

Tabela1. Descrição dos parâmetros t.like e Model Frequency indicativos de seleção de covariáveis (marcadores SNPs) pelo método BayesB($\pi=0,99$) para as raças Hereford e Braford.

Raças	N. SNPs	Min.	<i>T.like</i>			Desvio Padrão	Min.	<i>Model Frequency</i>		
			Média	Máx.	Desvio Padrão			Média	Máx.	Desvio Padrão
Braford	742	0.0010	0.5163	1.2140	0.27	0.0053	0.0243	0.6511	0.06	
Hereford	466	0.0001	0.4687	0.8900	0.25	0.0074	0.0160	0.1250	0.02	

N.SNPs= Número de marcadores SNPs selecionados.

Desse modo, foram identificadas um total de 25 e 43 janelas (QTLs) para as raças Hereford e Braford representadas por 742 e 466 SNPs, respectivamente. Três janelas explicaram mais de 4% da variância genética relacionada à característica na raça Braford, enquanto na raça Hereford, as três janelas mais informativas explicaram 2,5%. Adicionalmente, foi observado que os parâmetros MF e TL (parâmetros relacionados à amostragem e aos efeitos dos marcadores na cadeia MCMC, respetivamente) apresentaram

maior magnitude na raça Braford, assim como maior quantidade de janelas e SNPs associados à característica (Tabela 1). Entretanto, os valores de MF para a raça Hereford apresentaram menor intervalo de variação.

Dentre os segmentos cromossômicos (janelas de 1Mb) selecionados como potenciais QTLs, independentemente em cada raça, 17 marcadores localizados em uma janela no cromossomo 15 (BTA15) foram identificados em comum a ambas. Na raça Hereford, esta janela responde por 0,22% da variância genética explicada pelos marcadores, enquanto na raça Braford, a mesma corresponde a 0,32%. Valores médios de MF e TL destes 17 SNPs foram também maiores para a raça Braford. Entretanto, vale ressaltar que quatro dos 17 marcadores apresentaram efeitos com sinais opostos entre as raças, sendo que a magnitude de pelo menos dois destes, é maior na raça Hereford. A mesma região genômica foi identificada por Sollero et al. (2015) como a mais relevante em termos de variância genética explicada no controle da expressão fenotípica da característica. Diversos argumentos podem ser apresentados para justificar a diferença observada nos efeitos de substituição alélica estimados, na magnitude e na quantidade de regiões associadas ao controle da expressão fenotípica entre as raças. O primeiro desses argumentos está relacionado às diferentes frequências alélicas nas raças. Isso é verdade principalmente porque a raça Hereford e a Braford (composta por cruzamento entre raças taurinas e zebuínas) sofreram processos de seleção natural, deriva genética e seleção artificial de diferentes intensidades. Tais fatores são responsáveis, inclusive, por determinar diferentes padrões de desequilíbrio de ligação (LD) dentro de raças e/ou populações, o que por sua vez podem definir diferentes fases de ligação entre o SNP e o QTL. Além disso, associações entre marcadores e QTLs podem também se manter em diferentes raças, porém com sinais opostos (Bolormaa et al., 2011). Utilizando o mesmo banco de dados, Biegelmeyer et al. (2016) observaram altos níveis de persistências das fases de ligação entre as raças Hereford e Braford. Outro argumento é a influência de efeitos epistáticos que conhecidamente interferem na expressão fenotípica de características complexas. Considera-se, também, a necessidade de aumentar o número de animais Hereford para estudos de associação genômica ampla com o objetivo de melhorar as predições de efeitos dos marcadores.

Conclusões

O método bayesiano de análise de associação ampla aplicado em duas raças taurinas de bovinos de corte identificou regiões cromossômicas de diferentes graus de associação com a característica entre elas, porém, dentre os potenciais QTL, uma janela no cromossomo 15 apresentou-se altamente informativa em ambas as raças. Desta maneira, é importante considerar os níveis de associação, o sinal dos efeitos dos marcadores, bem como a magnitude destes efeitos entre raças para fins de avaliações genômicas multirraciais. Sugerem-se posteriores estudos a fim de compreender as diferentes modulações gênicas que determinam maior ou menor resistência ao carrapato de maneira raça-específico.

Literatura citada

- Biegelmeyer, P.; Gomes, C. C. G.; Caetano, A. R.; Steibel, J. P.; Cardoso, F. F. 2016. Linkage disequilibrium, persistence of phase and effective population size estimates in Hereford and Braford cattle. *Journal of BMC Genetics*, doi: 10.1186/s12863-016-0339-8.
- Bolormaa, S.; Hayes, B. J.; Savin, K.; Hawken, R.; Barendse, W.; Arthur, P. F.; Herd, R. M.; Goddard, M. E. 2011. Genome-wide association studies for feedlot and growth traits in cattle. *Journal of Animal Science*, doi:10.2527/jas.2010-3079.
- Cardoso, F. F.; Gomes, C. C. G.; Sollero, B. P.; Oliveira, M. M.; Roso, V. M. 2015. Genomic prediction for tick resistance in Braford and Hereford cattle. *Journal of Animal Science*, doi:10.2527/jas.2014-8832.
- Fernando, R.L.; Garrick, D.J. 2009. GenSel – User Manual for a Portfolio of Genomic Selection Related Analyses. *Animal Breeding and Genetics Iowa State University Ames*. Available at: <<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-2105-12-186-S1.PDF>> Accessed on: March 3, 2016.
- Frazer, K. A.; Murray, Sarah S.; Schork, Nicholas J.; Topol, Eric J. 2009. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Journal of Nature Reviews Genetics*, doi: 10.1038/nrg2554.
- Sollero B. P.; Oliveira K. S.V.; Santiago G. G.; Cardoso, F. F. 2015. Seleção de Marcadores a partir do Estudo de Associação Genômica Ampla para Resistência ao Carrapato em Bovinos das Raças Hereford e Braford. In: *Anais - XI Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal, Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal, Santa Maria*.