



Análise de Corridas de Homozigose Revela Genes Candidatos para Precocidade Sexual em Touros Nelore¹

Marcela Ramos Duarte², Gilberto Romeiro de Oliveira Menezes³, Ivan Carvalho Filho⁴, Fabio Luiz Buranelo Toral⁵, Ana Fabrícia B. Magalhães⁶, Lucas Lima Verardo⁶

¹Parte do projeto de pós-doutorado do primeiro autor

²Pós-doutoranda Programa de Pós-graduação em Zootecnia – UFVJM. e-mail: marcela.ramos@ufvjm.edu.br

³Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA Gado de Corte). e-mail: gilberto.menezes@embrapa.br

⁴Geneplus e-mail: ivan.carvalho@geneplus.com.br

⁵Professor Titular - Departamento de Zootecnia - UFMG. e-mail: flbtoral@hotmail.com

⁶Professor Adjunto - Departamento de Zootecnia - UFVJM. e-mail: ana.fabricia@ufvjm.edu.br; lucas.verardo@ufvjm.edu.br

Resumo: A idade ao primeiro parto (IPP) em rebanhos Nelore é um indicador relevante de eficiência reprodutiva e econômica, pois determina o início da vida produtiva das fêmeas. Estudos recentes identificaram regiões genômicas associadas à IPP e genes candidatos ligados à precocidade reprodutiva. As corridas de homozigose (ROH), segmentos contínuos de genótipos homozigotos, podem indicar ilhas genômicas sujeitas à seleção ou fixação de alelos, contribuindo para o entendimento de características complexas como a reprodução. Este estudo empregou análises de ROH para investigar regiões genômicas associadas a IPP comparando grupos de touros Nelore com valores de diferença esperada na progênie divergentes. Foram avaliados 8.565 touros com progênies em rebanhos assistidos pelo programa Embrapa Geneplus, selecionando 339 animais superiores (TOP) e 336 inferiores (DOWN). Após controle de qualidade, 93.400 marcadores foram utilizados. As ROH foram identificadas via PLINK e as ilhas definidas como as top 0,5% de maior frequência em cada grupo, sendo encontradas 17 no grupo TOP e 19 no grupo DOWN. Genes exclusivos e compartilhados foram analisados utilizando ClueGO, destacando *LRPPRC* e *PRKCE* no grupo TOP, associados ao metabolismo mitocondrial, maturação do oócito e regulação do ciclo celular, sugerindo participação na fertilidade e na precocidade reprodutiva.

Palavras-chave: autozigosidade, *Bos indicus*, genômica, reprodução, SNP

Abstract: Age at first calving (AFC) in Nelore herds is a relevant indicator of reproductive and economic efficiency, as it determines the onset of the productive life of females. Recent studies have identified genomic regions associated with AFC and candidate genes linked to reproductive precocity. Runs of homozygosity (ROH), continuous segments of homozygous genotypes, may indicate genomic islands under selection or allele fixation, contributing to the understanding of complex traits such as reproduction. This study employed ROH analyses to investigate genomic regions associated with AFC by comparing groups of Nelore bulls with divergent expected progeny differences. A total of 8,565 bulls with progeny from herds assisted by the Embrapa Geneplus program were evaluated, selecting 339 superior animals (TOP) and 336 inferior animals (DOWN). After quality control, 93,400 markers were retained. ROH were identified using PLINK, and homozygosity islands were defined as the top 0.5% of highest frequency in each group, with 17 identified in the TOP group and 19 in the DOWN group. Exclusive and shared genes were analyzed using ClueGO, highlighting *LRPPRC* and *PRKCE* in the TOP group, which are associated with mitochondrial metabolism, oocyte maturation, and cell cycle regulation, suggesting a role in fertility and reproductive precocity.

Keywords: autozygosity, *Bos indicus*, genomics, reproduction, SNP

Introdução

A idade ao primeiro parto (IPP) em rebanhos Nelore representa um importante indicador de eficiência reprodutiva e econômica, pois define quando as fêmeas começam a contribuir produtivamente para o sistema de produção. Reduzir a IPP sem comprometer crescimento, saúde ou fertilidade é um desafio genético, uma vez que apresenta estimativas de herdabilidade em torno de 0,10-0,15 (Dubón et al., 2021; Sbardella et al., 2021) e de manejo, especialmente em populações zebuínas como a Nelore, em que padrões nutricionais, genéticos e ambientais tendem a atrasar o início da reprodução (Sbardella et al., 2021) ocasionando maior intervalo de geração e diminuindo o ganho genético.

Estudos de associação genômica ampla têm identificado regiões associadas com IPP e alguns genes candidatos, como *HSD17B2*, *STAT1*, *SERPINA*, entre outros, associados à idade ao primeiro parto (Dubón et al., 2021; Sbardella et al., 2021). Porém, genes identificados em ilhas de corridas de homozigose (ROH) de animais divergentes para IPP ainda não foram explorados na raça Nelore. As ROH são segmentos contínuos no genoma onde um indivíduo apresenta genótipos homozigotos, isto é, regiões herdadas de ancestrais comuns. A importância das ROH em animais de produção se evidencia porque regiões de homozigose podem revelar ilhas genômicas sujeitas à seleção ou à fixação de alelos, alguns podendo ter efeitos deletérios ou benéficos sobre características complexas



como reprodução (Mota et al., 2024). O objetivo deste trabalho foi mapear corridas e ilhas de homozigose e investigar a partir dessas regiões genes candidatos para idade ao primeiro parto em uma população de touros Nelore divergentes quanto à diferença esperada na progênie (DEP).

Material e Métodos

Um total de 8.565 touros genotipados da raça Nelore, com progênies em rebanhos assistidos pelo programa da Embrapa Geneplus foram avaliados e ranqueados com base em suas diferenças esperadas na progênie (DEP) para IPP. Destes, os melhores e piores touros para IPP, de acordo com suas DEPs disponíveis pelo programa (melhores, IPP TOP com DEP média de -38,57 dias, n=339 e piores, IPP DOWN com DEP média de 22,54 dias, n=336), foram utilizados. Os dados de genótipos foram obtidos de chips com diferentes densidades, sendo que para os animais genotipados com menor densidade, genótipos foram imputados de acordo com o SNPChip de alta densidade da Illumina, resultando em um total de 93.400 SNPs após o controle de qualidade (call rate para marcadores <0,95 e call rate para amostra <0,90 foram removidos). O software PLINK v1.9 foi usado para identificação das ROH de acordo com os seguintes parâmetros: --homozyg-density 120; --homozyg-gap 1000; --homozyg-kb 1000; --homozyg-snp 50; --homozyg-window-het 1; --homozyg-window-missing 5; --homozyg-window-snp 50; --homozyg-window-threshold 0,05. Para identificar as ilhas ROH, a função "--homozyg-group" foi utilizada e os top 0,5% segmentos homozigotos mais compartilhados entre os indivíduos de cada grupo foram selecionados. Os genes presentes nas regiões foram obtidos pelo banco de dados do NCBI usando o genoma bovino correspondente ao SNPChip (ARS-UCD1.2). Uma análise comparativa, por meio de diagramas de Venn, dos genes localizados dentro das ilhas de ROH nos grupos Top (Superior), Down (Inferior) e Total de touros foi realizada a fim de definir os genes específicos de cada grupo quando comparados aos genes identificados na população (Total). Esses genes foram analisados com o plugin ClueGO do Cytoscape, com o objetivo de identificar processos biológicos.

Resultados e Discussão

Um total de 13.095 ROH para o grupo IPP TOP e 11.362 ROH foram identificadas para o IPP DOWN. Nestas, dentro do limiar proposto, observamos 17 e 19 ilhas de ROH para IPP TOP e IPP DOWN, respectivamente. A análise comparativa, por meio de diagramas de Venn, dos genes localizados dentro das ilhas de ROH nos grupos Top (Superior), Down (Inferior) e Total revelou 20 genes específicos no grupo Top, 13 genes específicos no grupo Down e 6 genes em comum entre os grupos Top e Down, quando comparados aos genes identificados na população (Total) (Figura 1). A partir dos genes exclusivos de cada grupo, assim como aqueles em comum, obtivemos as redes de processos biológicos com os principais termos enriquecidos, de acordo com a significância do enriquecimento, para IPP. Dois genes (*LRPPRC* e *PRKCE*) foram destaque, associados a alguns processos biológicos relacionados com idade ao primeiro parto do grupo TOP (Figura 2).

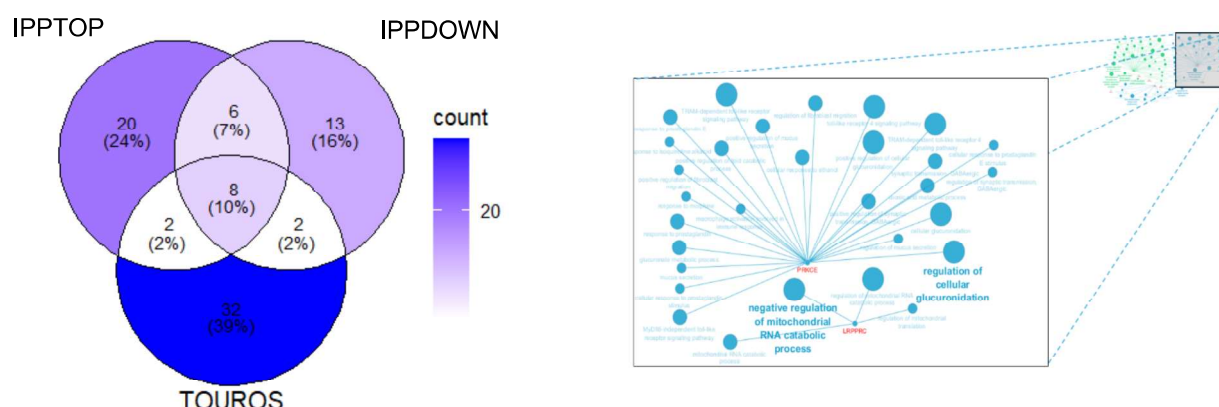
O gene *LRPPRC* (Leucine-Rich Pentatricopeptide Repeat Containing) codifica uma proteína ligadora de RNA essencial para a regulação da expressão gênica mitocondrial. Neste estudo, foram identificados processos associados ao metabolismo mitocondrial e aos mecanismos catabólicos do RNA mitocondrial (mtRNA). As mitocôndrias, organelas dotadas de DNA próprio e herdadas exclusivamente por via materna, são fundamentais para o fornecimento de energia celular por meio da fosforilação oxidativa. O mtRNA, por sua vez, é indispensável para a biogênese e funcionalidade mitocondrial. No contexto da reprodução, as mitocôndrias desempenham papel crucial na qualidade do citoplasma oocitário; assim, alterações em sua funcionalidade podem comprometer a qualidade do oócito, influenciando diretamente a fertilização e o desenvolvimento embrionário subsequente (Zang & Wu, 2023). Dessa forma, a associação do *LRPPRC* à IPP sugere que mecanismos mitocondriais de regulação energética e estabilidade do mtRNA podem impactar a competência oocitária e, consequentemente, a precocidade sexual em fêmeas zebuínas.

O gene *PRKCE* (Protein Kinase C Epsilon) também apresentou associação significativa com a idade ao primeiro parto. Estudos relatam que a expressão de *PRKCE* aumenta nos ovários após a puberdade, indicando sua participação em mecanismos dependentes de gonadotrofina relacionados ao crescimento folicular, maturação oocitária, ovulação e luteinização (Tepeköy et al., 2014). Além disso, experimentos com camundongos deficientes para esse gene mostraram alterações na transcrição de genes que regulam o ciclo celular, resultando em anormalidades na abundância de transcritos em oócitos. Evidências adicionais indicam que o *PRKCE* também pode atuar na regulação da primeira clivagem após a fertilização, modulando a expressão de genes relacionados ao fuso mitótico (Zhang et al., 2022). Esses achados reforçam que o *PRKCE* desempenha papel importante em eventos moleculares que determinam a competência oocitária e o início da atividade reprodutiva, contribuindo assim para a variação genética observada na idade ao primeiro parto em bovinos zebuínos.



Figura 1. Diagrama de Venn representando os genes exclusivos e compartilhados entre os grupos TOP, DOWN e TOTAL para Idade ao Primeiro Parto (IPP) em touros Nelore. O grupo TOP corresponde aos animais com melhores DEPs para IPP; o grupo DOWN representa os piores valores.

Figura 2. Principais redes de processos biológicos funcionais dos genes observados dentro das TOP 0,5% ilhas de homozigose identificadas em touros da raça Nelore referentes à Idade ao primeiro parto (IPP). IPP DOWN: Verde; IPP TOP: Azul.



Conclusões

A análise das corridas de homozigose (ROH) nesta população Nelore apresenta regiões genômicas potencialmente relevantes para a idade ao primeiro parto. Identificamos os genes *LRPPRC* e *PRKCE*, que apresentam funções críticas no metabolismo mitocondrial, maturação do oócito e regulação do ciclo celular. Esses resultados posicionam estes genes como candidatos para idade ao primeiro parto nesta população de touros Nelore.

Agradecimentos

Agradecemos à Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) e à Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) pela disponibilização dos dados, apoio técnico e de infraestrutura que tornaram este estudo possível. FAPEMIG (APQ-02638-24)

Literatura citada

DUBON, M. A. C.; PEDROSA, V. B.; FEITOSA, F. L. B.; COSTA, R. B.; CAMARGO, G. M. F.; SILVA, M. R.; PINTO, L. F. B. Identification of novel candidate genes for age at first calving in Nelore cows using a SNP chip specifically developed for *Bos taurus indicus* cattle. **Theriogenology**, v. 173, p. 156-162, 1 out. 2021. 10.1016/j.theriogenology.2021.08.011

MOTA, L. F. M.; CARVAJAL, A. B.; SILVA NETO, J. B.; DÍAZ, C.; CARABAÑO, M. J.; BALDI, F.; MUNARI, D. P. Assessment of inbreeding coefficients and inbreeding depression on complex traits from genomic and pedigree data in Nelore cattle. **BMC Genomics**, London, v. 25, n. 944, 2024. 10.1186/s12864-024-10842-w

PURCELL, S.; NEALE, B.; TODD-BROWN, K.; THOMAS, L.; FERREIRA, M. A.; BENDER, D., et al. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. **American Journal of Human Genetics**, 81, 559–575. 10.1086/519795

SBARDELLA, A. P.; WATANABE, R. N.; COSTA, R. M.; BERNARDES, P. A.; BRAGA, L. G.; REY, F. S. B.; LÓBO, R. B.; MUNARI, D. P. Genome-Wide Association Study Provides Insights into Important Genes for Reproductive Traits in Nelore Cattle. **Animals**, Basel, v. 11, n. 5, p. 1386, 13 maio 2021. 10.3390/ani11051386

TEPEKÖY, F.; USTUNEL, I.; AKKOYUNLU, G. Protein kinase C isoforms α , δ and ϵ are differentially expressed in mouse ovaries at different stages of postnatal development. **Journal of Ovarian Research**, London, v. 7, n. 117, 2014. 10.1186/s13048-014-0117-z

ZHANG, S.; GONG, X.; ZHOU, Y.; MA, Q.; CAI, Q.; YANG, G.; GUO, X.; CHEN, Y.; XU, M.; ZHU, Y.; ZENG, Y.; ZENG, F. Maternal *Prkce* expression in mature oocytes is critical for the first cleavage facilitating maternal-to-zygotic transition in mouse early embryos. **Cell Proliferation**, [S. l.], v. 55, n. 8, e13231, 18 maio 2022. <https://doi.org/10.1111/cpr.13231>

ZHANG, W.; WU, F. Effects of fertility-related adverse factors on oocyte mitochondrial DNA: a comprehensive review. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 21, p. 27, 2023. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01078-6>