DIVERGÊNCIA GENÉTICA E IDENTIFICAÇÃO DE MARCAS GENÔMICAS DE SELEÇÃO EM BOVINOS NO BRASIL

BÁRBARA MACHADO CAMPOS

2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

DIVERGÊNCIA GENÉTICA E IDENTIFICAÇÃO DE MARCAS GENÔMICAS DE SELEÇÃO EM BOVINOS NO BRASIL

Autor: Bárbara Machado Campos
Orientador: Paulo Luiz Souza Carneiro

ITAPETINGA
BAHIA-BRASIL
Maio de 2016

BÁRBARA MACHADO CAMPOS

DIVERGÊNCIA GENÉTICA E IDENTIFICAÇÃO DE MARCAS GENÔMICAS DE SELEÇÃO EM BOVINOS NO BRASIL

Tese apresentada como parte das exigências para obtenção do título de DOUTOR EM ZOOTECNIA, no Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Luiz Souza Carneiro
Coorientadores: Prof. Dr. Carlos Henrique M. Malhado
Prof. Dr. Marcos Vinicius G. B. da Silva

ITAPETINGA
BAHIA-BRASIL
Maio de 2016

636.082 Campos, Bárbara Machado.
C21d Divergência genética e identificação de marcas genômicas de seleção em bovinos no Brasil. / Bárbara Machado Campos. – Itapetinga-BA: Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, 2016.

87 f.

Tese do Programa de Pós-Graduação de Doutorado em Zootecnia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - UESB - C*ampus* de Itapetinga. Sob a orientação do Prof. D. Sc. Paulo Luiz Souza Carneiro e co-orientação do Prof. D. Sc. Carlos Henrique Mendes Malhado e do Prof. D. Sc. Marcos Vinicius Gualberto Barbosa da Silva.

1. Bovinos – Estudos – Diversidade genética. 2. Melhoramento genético – Bovinos – Raças/Linhagens. I. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - Programa de Pós-Graduação de Doutorado em Zootecnia, C*ampus* de Itapetinga. II. Carneiro, Paulo Luiz Souza. III. Malhado, Carlos Henrique Mendes. IV. Silva, Marcos Vinicius Gualberto Barbosa da. VI. Título.

CDD(21): 636.082

Catalogação na Fonte:
Cláudia Aparecida de Souza – CRB 1014-5ª Região
Bibliotecária – UESB – Campus de Itapetinga-BA

Índice Sistemático para desdobramentos por Assunto:

1. Bovinos : Diversidade genética
2. Melhoramento animal : Bovinos
3. Bovinos : Raças/Linhagens

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA - UESB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA
Área de Concentração: Produção de Ruminantes

Campus Itapetinga-*BA*

D E C L A R A Ç Ã O D E A P R O V A Ç Ã O

Título: "Divergência genética e identificação de marcas genômicas de seleção em bovinos no Brasil".

Autor (a): Bárbara Machado Campos
Orientador (a): Prof. Dr. Paulo Luiz Souza Carneiro.

Co-orientador (a): Prof. Dr. Carlos Henrique Mendes Malhado

Prof. Dr. Marcos Vinicius Gualberto Barbosa da Silva

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de DOUTOR EM ZOOTECNIA, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PRODUÇÃO DE RUMINANTES, pela Banca Examinadora:

Prof. Dr. Paulo Luiz Souza Carneiro – UESB
Orientador

Prof. Dr. Carlos Henrique Mendes Malhado - UESB

Prof. Dr. Paulo Roberto Antunes de Mello Affonso – UESB

Prof. Dr. Amauri Arias Wenceslau - UESC

Prof. Dr. Luis Fernando Batista Pinto - UFBA

Data de realização: 30 de maio de 2016.

Ainda que eu conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e não tivesse amor, nada seria.
1 Coríntios 1:2

À minha família, meu alicerce.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Jakson e Joselita, pela educação, zelo e amor recebidos desde sempre.

Aos meus irmãos Bruno e Bianca pelo companheirismo.

A todos os meus familiares, em especial à minha avó Rosimira e minha tia Maria Borges (*in memoriam*).

À Eva pelo companheirismo, compreensão e afeto. Muito obrigada pelo apoio recebido nesses três anos de convivência. Te amo!

Ao professor Paulo Luiz Souza Carneiro, vulgo Paulinho, pela orientação recebida. Pontuar realmente tudo o que tenho a dizer ao seu respeito não caberia nessa tese. Sou imensamente grata e privilegiada por tê-lo como professor-amigo, por toda ajuda recebida, pelos incentivos e ensinamentos. O senhor é realmente extraordinário!

Ao professor e coorientador Carlos Henrique Mendes Malhado, por suas contribuições em meus trabalhos e por ter me ajudado nos momentos em que sempre precisei.

Ao professor e coorientador Marcos Vinicius Gualberto Barbosa da Silva, por ter me dado a oportunidade de tê-lo como coorientador e por ter proporcionado a oportunidade de desenvolvimento desse projeto.

Ao professor João José de Simoni Gouveia, pela prestatividade durante minhas idas à Petrolina. Muito obrigada por sua ajuda em minhas análises. Sem seu auxílio jamais poderia ter concluído este trabalho.

Aos amigos e colegas de profissão pelas trocas de conhecimento e momentos de lazer.

Aos amigos que ganhei durante os cinco anos que morei em Jequié. Muito obrigada Vanderlei por sua amizade e carinho e também por ter me doado sua linda e abençoada família. Muito obrigada também Lorena Muniz por sua amizade sincera e acolhedora. Você foi a primeira pessoa que me ajudou em Jequié e, sem ao menos me conhecer, plantou em nós uma pequena semente que cresceu e hoje se tornou uma linda e forte árvore da amizade! Sou muito grata a você, minha querida amiga. Ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, pela oportunidade de realizar o meu doutorado e à FAPESB pela concessão da bolsa e os auxílios recebidos.

BIOGRAFIA

BÁRBARA MACHADO CAMPOS, filha de Jakson Cavalcante Campos e Joselita Machado dos Santos, nasceu em Salvador, Bahia, no dia 28 de julho de 1987.

Em 2005, concluiu o ensino médio no colégio Centro Integrado de Educação Navarro de Brito – CIENB.

Em 2010, graduou-se em Zootecnia (Bacharelado) pela Universidade Federal do Recôncavo da Bahia – UFRB, Campus de Cruz das Almas – BA.

Em março de 2011, iniciou o curso de Pós-Graduação em Zootecnia – Mestrado em Zootecnia, na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia – UESB, Concentração em Produção de Ruminantes, dedicando-se à área de Genética e Melhoramento Animal, sob orientação do professor Doutor Paulo Luiz Souza Carneiro e coorientação do professor Doutor Carlos Henrique Mendes Malhado.

Em março de 2013, iniciou os estudos de Doutorado em Zootecnia pelo Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, pela Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, sob orientação do professor Doutor Paulo Luiz Souza Carneiro e coorientações dos professores Doutores Carlos Henrique Mendes Malhado e Marcos Vinicius G. B. da Silva.

SUMÁRIO

Página

LISTA DE FIGURAS..... xiii

LISTA DE TABELAS..... xiv

TABELA DO APÊNDICE..... xv

TABELA DO ARQUIVO ADICIONAL..... xv

RESUMO..... xvi

ABSTRACT..... xvii

I – REFERENCIAL TEÓRICO..... 1

1-INTRODUÇÃO..... 1

1.1 Domesticação dos bovinos..... 1

1.2 Raças localmente adaptadas..... 2

1.3 Diversidade genética..... 5

1.4 Conservação dos recursos genéticos de bovinos no Brasil..... 6

1.5 Mutação e Deriva Genética..... 7

1.6 Teoria Neutra..... 8

1.7 Seleção Natural e Artificial..... 9

1.8 Assinaturas de Seleção..... 10

2-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 13

II - OBJETIVOS GERAIS..... 18

III- CAPÍTULO I – DIVERSIDADE GENÉTICA, ESTRUTURA POPULACIONAL E RELAÇÕES ENTRE RAÇAS ZEBUÍNAS E RAÇAS LOCALMENTE ADAPTADAS AO BRASIL, UTILIZANDO MARCADORES SNP

RESUMO..... 19

ABSTRACT..... 20

INTRODUÇÃO..... 21

MATERIAL E MÉTODOS..... 22

RESULTADOS..... 23

DISCUSSÃO..... 30

CONCLUSÕES..... 36

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 37

IV- CAPÍTULO II - IDENTIFICAÇÃO DE ASSINATURAS DE SELEÇÃO PARA PRODUÇÃO DE LEITE E PARA GANHO DE PESO NA RAÇA CARACU

RESUMO..... 44

ABSTRACT..... 44

INTRODUÇÃO..... 45

MATERIAL E MÉTODOS..... 46

RESULTADOS..... 48

DISCUSSÃO..... 56

CONCLUSÕES..... 61

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 62

V- CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 67

VI - APÊNDICE..... 68

VII - ARQUIVO ADICIONAL..... 69

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1. Relação genética entre as raças zebuínas e as raças/linhagens europeias localmente adaptadas. GI = Gir; CUR = Curraleiro; SIN = Sindi; TAB = Tabapuã; CL = Caracu Caldeano; PAN = Pantaneiro; CC = Caracu Corte; FRA = Franqueiro e IND = Indubrasil. Figura (a) dendrograma UPGMA e (b) gráfico de *Neighbor-Net* da relação genética com base nas distâncias genéticas de Reynolds (Reynolds et al., 1983). O número nos nós do dendrograma UPGMA são valores de *bootstrap* de 10.000 repetições..... 25

Figura 2. Análise de Componentes Principais (ACP) das raças zebuínas e europeias localmente adaptadas. a) raças/linhagens europeias localmente adaptadas e b) raças zebuínas..... 27

Figura 3. Estatística Delta K para a análise de clusterização Bayesiana nas raças zebuínas e europeias localmente adaptadas. A) Todas as raças, B) Raças/linhagens europeias localmente adaptadas e C) Raças zebuínas..... 28

Figura 4. Resultados da análise clusterização Bayesiana para K=2 considerando as raças zebuínas e as raças/linhagens europeias localmente adaptadas conjuntamente..... 28

Figura 5. Resultados da análise clusterização Bayesiana para K=3 e K=5 considerando as raças/linhagens europeias localmente adaptadas..... 29

Figura 6. Resultados da análise clusterização Bayesiana para K=4, K=6 e K=7 considerando as raças zebuínas..... 30

Figura 7. *Manhattan plot* para análise de F_{ST} em bovinos da raça/linhagens Caracu e Caracu Caldeano. Cromossomos ímpares estão representados em amarelo, enquanto os cromossomos pares, em cinza. Os pontos acima da linha tracejada indicam SNP significativos que estão sob seleção..... 50

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1. Diversidade genética nas raças/linhagens zebuínas e europeias de bovinos analisados por marcadores SNP..... 24

Tabela 2. Estimativas de diferenciação genética par a par entre as raças/linhagens. Todas as estimativas de F_{ST} foram significativas ($p < 0,05$)..... 24

Tabela 3. Particionamento da variação genética entre e dentro das nove raças/linhagens de bovinos. A análise de variância molecular (AMOVA) foi realizada com base nas subespécies (*Bos taurus taurus* e *Bos taurus indicus*)..... 26

Tabela 4. SNP significativos nas análises de F_{ST} em bovinos da raça/linhagens Caracu e Caracu Caldeano..... 48

Tabela 6. Regiões genômicas candidatas a conter genes sob seleção identificadas através de análises de F_{ST} em bovinos da raça/linhagens Caracu e Caracu Caldeano..... 51

Tabela 7. Anotação das regiões genômicas candidatas mais relevantes para estar sob seleção em bovinos da raça/linhagens Caracu e Caracu Caldeano..... 53

Tabela 8. Frequência dos alelos dos SNP nos principais genes relacionados ao processo adaptativo e produtivo nas linhagens selecionadas para produção de leite e carne na raça Caracu..... 56

TABELA DO APÊNDICE

Página

Tabela 5. Principais SNP identificados pela análise de F_{ST} em bovinos da raça/linhagens Caracu e Caracu Caldeano..... 68

TABELA DO ARQUIVO ADICIONAL

Página

Tabela 9. Anotação das regiões genômicas candidatas a estar sob seleção em bovinos das linhagens Caracu e Caracu Caldeano..... 69

RESUMO

CAMPOS, B. M. **Divergência genética e identificação de marcas genômicas de seleção em bovinos no Brasil.** Itapetinga, BA: UESB, 2016. 87 p. Tese. (Doutorado em Zootecnia, Área de Concentração em Produção de Ruminantes) *.

Estudos de diversidade genética e detecção de marcas de seleção são fundamentais para compreensão dos recursos genéticos disponíveis, no intuito de auxiliar o melhoramento genético e a conservação desses. Objetivou-se, no primeiro capítulo, avaliar a divergência genética das principais raças/linhagens de bovino europeu localmente adaptado ao Brasil (Caracu, Caracu Caldeano, Franqueiro, Pantaneiro e Curraleiro) e das raças zebuínas (Gir, Sindi, Tabapuã e Indubrasil). No segundo capítulo, o objetivo foi o de detectar regiões genômicas sob seleção nas linhagens Caracu (carne) e Caracu Caldeano (leite) com finalidade de detectar regiões genômicas sob seleção e identificar genes candidatos envolvidos com diferenças produtivas e adaptativas. As raças localmente adaptadas apresentaram variabilidade genética com altas estimativas de heterozigosidade observada (H_O). Foi evidenciada diferenciação genética entre as raças localmente adaptadas e as raças zebuínas. Entretanto, a raça Curraleira mostrou-se mais relacionada com zebuínas, enquanto que a raça Indubrasil foi agrupada com as raças taurinas. As linhagens da raça Caracu apresentaram considerável diferenciação genética, e os genes identificados como *family with sequence similarity 186, member B (FAM186B), KIAA1244 ortholog (KIAA1244), cadherin-like 23 (CDH23)* e *transcription factor CP2 (TFCP2), PERP TP53 apoptosis effector (PERP), solute carrier family 39, metal ion transporter, member 11 (SLC39A11)* e *complement component 6 (C6), oligomeric (MUC19)* foram relacionados com as diferenças produtivas e adaptativas desses animais.

Palavras-chave: assinaturas de seleção, *Bos taurus*, recursos genéticos animais, diversidade genética.

---

*Orientador: Paulo Luiz Souza Carneiro, Dr. UESB e Coorientadores: Carlos Henrique M. Malhado, Dr. UESB e Marcos Vinicius G. B da Silva, Dr. EMBRAPA.

ABSTRACT

CAMPOS, B. M. **Genetic divergence and identifying genomic checkmarks in cattle in Brazil.** Itapetinga, BA: UESB, 2016. 87f. (Thesis in Zootechny – Majoring Área – Ruminant Production) *.

Genetic diversity studies and detection of checkmarks are fundamental to understanding the genetic resources available in order to assist the breeding and conservation of these. The objective of the first chapter to evaluate the genetic divergence of the major races/lines european bovine strains locally adapted to Brazil (Caracu, Caracu Caldeano, Franqueiro, Pantaneiro and Curraleiro) and zebu (Gir, Sindi, Tabapuã and Indubrasil). The second chapter is aimed to detect genomic regions under selection in Caracu lines (meat) and Caracu Caldeano (milk) in order to detect genomic regions under selection and identify candidate genes involved in productive and adaptive differences. The locally adapted breeds showed genetic variability with high estimates of observed heterozygosity (H_O). It was observed genetic differentiation between locally adapted breeds and zebu breeds. However, Curraleiro if mostou more related zebu, while Indubrasil breed was grouped with the european breeds. The strains of Caracu showed considerable genetic differentiation and the genes identified as *family with sequence similarity 186, member B (FAM186B), KIAA1244 ortholog (KIAA1244), cadherin-like 23 (CDH23)* and *transcription CP2 factor (TFCP2), PERP TP53 Apoptosis effector (PERP), solute carrier family 39, ion metal transporter, member 11 (SLC39A11)* and *complement component 6 (C6), mucin 19, oligomeric (MUC19)* were related to the productive and adaptive differences of these animals.

Keywords: check signatures, *Bos taurus*, animal genetic resources, genetic diversity

---

*Adviser: Paulo Luiz Souza Carneiro, D.Sc., UESB and Co-advisor: Carlos Henrique M. Malhado, D.Sc., UESB and Marcos Vinicius G. B da Silva, D.Sc., EMBRAPA.

I- REFERENCIAL TEÓRICO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Domesticação dos bovinos

A criação de gado e de outros animais foi um dos pilares do desenvolvimento socioeconômico na história das civilizações. Pequenos grupos de nômades passaram a formar sociedades, assim, a segurança e abundância de alimentos permitiram o crescimento das populações (Ajmone-Marsan et al., 2010). Além disso, nos últimos 10.000 anos, a domesticação do gado proporcionou aos seres humanos a alimentação com carne e leite, o agasalho com couro e pele e a possibilidade de utilizar esse animal como meio de transporte (Felius et al., 2014).

O gado moderno é descendente dos bois selvagens Auroque (*Bos primigenius*), que durante o Pleistoceno e Holoceno percorreram áreas que iam do Atlântico à costa do Pacífico e da Índia até a África (Bradley et al., 1998). A mais antiga evidência arqueológica de gado doméstico data de 8.800 anos a.C., no Crescente Fértil, e cerca de 1.500 anos depois, no Vale do Rio Indo. Por essa razão, considera-se, basicamente, essas regiões como responsáveis por dois processos de domesticação distintos, que deram origem às subespécies *Bos taurus taurus* e *Bos taurus indicus*, respectivamente (Chen et al., 2010).

Acredita-se que o boi Auroque foi extinto no Egito no começo do século XIV, mas sobreviveu em outras regiões, incluindo a Europa, cujo último exemplar sobreviveu até 1627 na Polônia (Chen et al., 2010). Cruzamentos entre ambas as subespécies podem ter contribuído para várias conclusões acerca da origem e taxonomia desses indivíduos. Entretanto, estudos com DNA mitocondrial sugerem que o tempo de divergência entre *taurus* e *indicus* foi de 1,7 a 2,0 milhões de anos e que a principal diferença morfológica está restrita à ausência de cupim nos indivíduos *Bos taurus taurus* e presença em *Bos taurus indicus* (Jorge, 2013).

No continente americano, o gado foi introduzido pela primeira vez em 1492, por meio de rotas marítimas de descobridores espanhóis através das ilhas do Caribe, enquanto que no Brasil essas rotas foram realizadas pelos portugueses (Ginja et al.,

2010). Basicamente, este movimento seguiu quatro grandes rotas. A primeira passou da Espanha e norte da África para o Caribe; a segunda partiu de Portugal para São Paulo (São Vicente), que testemunhou a chegada dos primeiros bovinos no Brasil nos séculos XVI e XVII; a terceira rota ligou o norte da Europa à América do Norte, bem como à Austrália, com início no século XVII; a quarta e última rota ligou Índia e Brasil durante o século XIX com a introdução de indivíduos *Bos taurus indicus* no país (Ajmone-Marsan et al., 2010).

A partir do século XIX, com a compra de alguns animais e, seguido por importações de raças zebuínas no intuito de melhorar o rebanho nacional, o Brasil, em pouco tempo, tornou-se o maior produtor de animais zebuínos, principalmente da raça Nelore. Além disso, cruzamentos desordenados entre zebuínos e os taurinos naturalizados também fizeram parte na formação dos rebanhos atuais, sugerindo que os primeiros animais introduzidos pelos portugueses e já adaptados às condições edafoclimáticas do país tiveram participação na composição genética dos zebuínos que foram trazidos do continente indiano. Paneto et al. (2008), em um estudo com DNA mitocondrial com raças zebuínas, identificaram que 28% dos animais estudados apresentaram composição de origem *Bos taurus taurus*, apoiando a hipótese de que parte das linhagens maternas do gado zebuíno atual foi obtida através de cruzamentos entre fêmeas naturalizadas (*Bos taurus*) com touros importados da Índia. Resultados semelhantes também foram revelados por Meirelles et al. (1999), com animais das raças Nelore e Gir.

1.2 Raças localmente adaptadas

O gado crioulo foi o único bovino criado na América Latina, por mais de 300 anos, até a introdução das raças zebuínas e europeias especializadas. Ao longo dos anos, esses animais evoluíram e, como resultado de seleção natural, tornaram-se adaptados às diversas condições ambientais. Além disso, esses animais apresentavam elevado grau de variabilidade fenotípica, resistência às doenças e ao clima tropical (Lirón et al., 2006; Primo, 1992).

Atualmente, são consideradas como raças nativas ou localmente adaptadas os grupos Curraleiro ou Pé-duro (Nordeste, Goiás e Tocantins), Pantaneiro (Centro-Oeste), Caracu (Sul e Sudeste) e Franqueiro (Sul). De modo geral, as raças localmente

adaptadas se caracterizam pela rusticidade, adaptabilidade e resistência, aspectos fundamentais para a sobrevivência em ambientes tropicais.

Das raças localmente adaptadas que ainda existem no Brasil para a exploração pecuária, a de maior efetivo é a raça Caracu. É uma raça taurina adaptada às condições climáticas brasileiras e, por isso tem se mostrado eficiente em condições de monta natural. Além disso, é resistente a parasitas, e vários trabalhos evidenciam seu uso em cruzamentos com raças zebuínas com relativo êxito (McManus et al., 2010a).

As raças que contribuíram para a formação do gado Caracu eram provenientes de cruzamentos entre raças originárias basicamente de dois troncos: o *Aquitânico*, composto pelas raças Transtagana, Minhota, Alentejana e o tronco *Ibérico*, representado pelas raças Barrosã, Arouquesa, Mirandesa e Brava (Nicolau et al., 2004).

Em 1900, o Caracu era uma das raças de maior expressão na pecuária brasileira devido, principalmente, às suas qualidades como raça produtora de carne, leite e tração. A partir dessa década, foi criada a Estação Experimental de Sertãozinho, do Instituto de Zootecnia, localizada no estado São Paulo, primeiro posto de seleção oficial da raça. Em seguida, foi fundada a Associação Brasileira de Criadores de Caracu (ABCC), cujo intuito era aumentar e melhorar o rebanho e, sobretudo, direcionar a seleção para características morfológicas, visando sempre à fixação de um padrão racial (Mercadante, 2005).

Sendo uma raça obtida em clima tropical e naturalmente selecionada, o gado Caracu chegou a ser um dos mais criados em todo o país até o início do século XX, perdendo lugar, posteriormente, com a introdução das raças zebuínas, quando quase chegou à extinção. Entretanto, atualmente, a raça é encontrada praticamente em todo o país, totalizando mais de 85 mil animais registrados e já não corre risco de extinção (McManus et al., 2010a). Outro detalhe importante é a existência de uma linhagem destinada à produção de leite, denominada Caracu Caldeano. Essa linhagem foi desenvolvida na fazenda Chiqueirão, no estado de Minas Gerais, cujo rebanho foi formado em 1893, com a inserção das primeiras matrizes e dos primeiros touros. Devido à diminuição do tamanho da população da raça e da inviabilidade de aquisição de novos reprodutores, o rebanho foi fechado e passou a produzir seus próprios reprodutores, permitindo a criação e preservação desse recurso genético (Queiroz et al., 2005).

O gado Curraleiro, também conhecido como Pé-Duro, foi a primeira raça a se formar no Brasil, na região do Nordeste, mais precisamente nos estados da Bahia e Pernambuco. Essa raça é descendente direta do gado da raça portuguesa Mirandesa, particularmente, da variedade Beiroa. Entretanto, é pouco provável que apenas bovinos Mirandeses tenham dado origem ao gado Curraleiro, mas sim vários animais de diferentes grupos genéticos, que, naquela época, ainda não eram estabelecidos como raça (Fiovaranti et al., 2011). O nome Pé-Duro é devido ao tipo de solo presente no sertão nordestino, constituído principalmente de pedregulhos, em que animais de casco mole não conseguem sobreviver. Além disso, esses animais são considerados rústicos e resistentes a parasitas, adaptados à seca e às pastagens naturais da caatinga (Carvalho et al., 2010; Salles et al., 2011).

Em decorrência dos cruzamentos desordenados desde a introdução das raças zebuínas no Brasil, em meados do século XX, a raça Curraleira tem sido ameaçada de extinção, principalmente nos sistemas de cruzamentos atuais, cuja obtenção de animais com maior vigor híbrido tem sido atribuída apenas à introdução do zebu, enquanto a constituição genética do Pé-Duro tem sido prejudicada (Carvalho et al., 2010). Atualmente, a raça possui um núcleo de preservação no estado do Piauí e está presente também em outros estados como Maranhão, Tocantins e Goiás, com uma população total de aproximadamente 5 mil animais (Fiovaranti et al., 2011).

A raça Franqueira foi formada no sudeste do Brasil, mais precisamente na cidade de Franca, estado de São Paulo, local onde surgiu sua denominação. Primeiramente, esses animais foram introduzidos no Rio Grande dos Sul pelos jesuítas, com o intuito de suprir as necessidades alimentícias dos povos das missões. Porém, com a invasão das missões pelos Bandeirantes, a maioria do rebanho foi levada para região de Franca. Com a colonização do Planalto Catarinense, os colonos trouxeram o gado Franqueiro, que cruzou com bovinos já existentes, e essa miscigenação deu origem à raça Crioula Lageana, predominante na região de Lages, Santa Catarina (McManus et al., 2010b; Veiga et al., 2009). Para alguns autores, tanto a raça Crioulo Lageano como a raça Franqueiro são raças de gado com a mesma origem, mas são reconhecidas separadamente na lista de raças de gado, o que foi apoiado por estudos genéticos de Primo (1992) e Serrano et al., (2004). Ao longo dos anos, esses indivíduos sofreram atuação da seleção natural e se adaptaram às condições climáticas do sul do país, com invernos rigorosos e baixa disponibilidade de alimentos. Além disso, com a introdução

dos zebuínos a partir do século XX, esses bovinos passaram a ser cruzados de forma desordenada, causando o desaparecimento quase que total da raça, cujo efetivo é de aproximadamente 500 animais (Spritze et al., 2003). Devido à ameaça de extinção, a raça, atualmente, está inserida em um Programa de Conservação, desde a década de 80, e vem sendo alvo de trabalhos genéticos e fenotípicos.

O gado Pantaneiro é uma raça formada na região do Mato Grosso e que sofreu influência de raças de origem espanhola durante os séculos XVI ao XVIII. Acredita-se que essa raça faça parte do tronco *Bos taurus ibericus*, devido à semelhança com as raças portuguesas como a Mirandesa e Brava (McManus et al., 2010c). A influência das raças portuguesas ocorreu no final do século XVIII e início do XIX e, de modo indireto, através de seus descendentes já adaptados como o Franqueiro e o Curraleiro, o gado Pantaneiro passou a ser naturalizado na região do Pantanal (Issa et al., 2009; Mazza et al., 1992a). Devido à introgressão de raças zebuínas, no intuito de produzir mestiços superiores, a raça Pantaneira, atualmente, está inserida na lista de raças bovinas ameaçadas de extinção, e sua conservação vem sendo efetuada tanto *in situ*, por meio do núcleo de Conservação, localizado no Pantanal, como *ex situ*, pela conservação de sêmen e embriões (Mazza et al., 1992b).

1.3 Diversidade genética

A diversidade genética é definida como a variedade de alelos e genótipos presentes em uma população e é refletida em diferenças morfológicas, fisiológicas e comportamentais entre indivíduos das populações, podendo referir-se a sequências de DNA, genes, cromossomos ou variação genética quantitativa (Toro & Caballero, 2005).

Com a atuação das forças evolutivas da mutação, a reprodução seletiva, o isolamento geográfico e a deriva genética, uma variedade de raças locais podem ter sido criadas com diferentes tipos de desempenho (Groeneveld et al., 2010). O desenvolvimento de programas de seleção tem acelerado o melhoramento genético de várias raças. A inseminação artificial e a transferência de embriões têm facilitado a disseminação de material genético, que conjuntamente com os avanços na área da nutrição, permitiram que raças altamente produtivas substituíssem as raças localmente adaptadas, reduzindo a variabilidade genética delas, levando a preocupações sobre a perda desses recursos genéticos (Felius et al., 2014).

Desde o início da década de 1990, estudos na área da genética molecular e o desenvolvimento de programas computacionais resultaram em um importante direcionamento para marcadores moleculares na caracterização genética de diversidade. A diversidade genética molecular é geralmente medida pelas frequências dos genótipos e alelos, proporção de *loci* polimórficos e heterozigosidade observada e esperada. Em relação às populações estruturadas, medidas moleculares de diferenciação são baseadas em distâncias genéticas e frequências alélicas entre as populações, bem como no índice de fixação de Wright F_{ST} (Reynolds et al., 1983; Laval et al. 2002).

De acordo com Boettcher et al. (2010), a diversidade genética é necessária para a mudança genética e permite sustentar a capacidade de uma raça ou população em responder à seleção, no intuito de aumentar a produtividade e adaptação às mudanças das condições ambientais, incluindo não só as condições ligadas ao clima, mas também às mudanças nas práticas de mercados e gestão de criação. À medida que a diversidade genética das raças diminui, a contribuição de características que podem ser importantes no futuro torna-se menor, ou seja, compromete a possibilidade de novas combinações genéticas dentro das espécies. Dessa forma, é necessário manter a variabilidade, de modo a prever o desenvolvimento de sistemas de produção sustentáveis, uma vez que não é possível predizer com objetividade quais características podem ser necessárias no futuro (Notter, 1999; Hall & Bradley, 1995).

1.4 Conservação dos recursos genéticos de bovinos no Brasil

Com a introdução do gado zebuíno no Brasil, as raças localmente adaptadas foram substituídas por meio de cruzamentos absorventes e, atualmente, encontram-se ameaçadas de extinção. Entretanto, devido à adaptação em ambientes específicos, presença de características específicas de valor cultural, histórico ou científico, as raças naturalizadas passaram a receber importância no que tange a sua manutenção e conservação (Toro & Caballero, 2005).

Tendo em vista a necessidade de manutenção de recursos genéticos animais (RGAn), núcleos de conservação foram criados em todo o país, por meio do Centro Nacional de Pesquisa em Recursos Genéticos e Biotecnologia – Cenargen (Embrapa). Atualmente, esses núcleos fazem parte da Renargen – Rede Nacional de Recursos Genéticos, cujo objetivo é desenvolver projetos em centros de pesquisa próximos aos

habitats onde os animais foram naturalmente selecionados, no intuito de salvar os pequenos efetivos populacionais de cada uma dessas raças ameaçadas de extinção (Mariante et al., 2005).

O Programa Brasileiro de Conservação de Recursos Genéticos Animais promove a conservação *in situ* e *ex situ* do material genético disponível. Em 1983, foi criado o Banco de Germoplasma Animal (BGA), responsável pelo armazenamento de sêmen e embriões das raças ameaçadas de extinção. Por outro lado, a conservação *ex situ* consiste na manutenção de animais nos Núcleos de Conservação, com o objetivo de ampliar os rebanhos e, consequentemente, manter a variabilidade genética. Como a presença e a frequência das formas alélicas são a base para a variação genotípica, a perda de um único tipo ou raça compromete combinações genéticas únicas (Mariante et al., 2009). Dessa maneira, estudos voltados à caracterização genética podem auxiliar no desenvolvimento e acompanhamento de programas de melhoramento animais, bem como na preservação e conservação.

Vários trabalhos realizados com as raças localmente adaptadas demonstram a utilização dessas em cruzamentos com raças zebuínas para aumentar a adaptabilidade dos rebanhos. Considerando essa realidade na pecuária brasileira, torna-se importante a conservação das raças localmente adaptadas. Uma vez geneticamente caracterizadas, elas serão de fundamental importância, pois apresentam características de resistência a doenças e a ecto e endoparasitas após seleção natural (Boettcher et al., 2010). Portanto, é necessário que trabalhos que envolvam a conservação e utilização dessas raças sejam realizados para que elas sirvam como fonte de genes importantes para os programas de melhoramento animal.

1.5 Mutação e Deriva Genética

A mutação é qualquer modificação herdável no material genético e principal fonte de variação genética que engloba uma mudança na sequência nucleotídica de um gene. Ocorre durante a duplicação do gene, sendo responsável pelo surgimento de um novo alelo, originando um polimorfismo. Este assegura a diversidade na expressão do transcrito, influenciando a fisiologia, o comportamento e desenvolvimento dos indivíduos de uma determinada população, principalmente daqueles portadores de

genótipos específicos capazes de contribuir com a próxima geração (Hartl & Clark, 2010).

A frequência de um alelo mutante é regida, em parte, pela ação da amostragem aleatória denominada deriva genética. Trata-se de um mecanismo evolutivo capaz de modificar aleatoriamente as frequências alélicas ao longo do tempo e determinar se o alelo recém-surgido será fixado ou perdido na população (Kimura, 1986). Outro fator importante é que a maior parte da variação genética em populações naturais pode ter pouco ou nenhum efeito significativo sobre o valor adaptativo do organismo de uma espécie ao seu ambiente (Stephan et al., 2006). Nesse caso, como a maioria das mutações são polimorfismos que resultam de alelos seletivamente neutros, suas frequências não são determinadas exclusivamente pela seleção natural, mas, principalmente, mantidas pelo balanço entre os efeitos de mutação e deriva genética. Entretanto, deve-se considerar que a mutação neutra não exclui totalmente o papel da seleção natural, uma vez que esta contribui para manutenção de correção ou remoção de mutações na sequência nucleotídica, interferindo na variação dentro ou entre espécies (Harris & Meyer, 2006).

1.6 Teoria Neutra

A teoria da Neutra defende que a maioria dos polimorfismos dentro e entre espécies são seletivamente neutros e descritos por processos estocásticos em uma população finita (Kimura, 1986). As mutações neutras (silenciosas ou sinônimas) não alteram o aminoácido na proteína. Essa teoria tem sido amplamente utilizada em estudos genômicos na descoberta da evolução fenotípica das espécies e propõe que as substituições neutras tendem a ser mais frequentes do que as que conferem vantagem ou desvantagem seletiva. Sabe-se que o genoma dos mamíferos apresenta cerca de 3×10^{9} nucleotídeos, 95% do genoma apresenta região não codificante. Até pouco tempo, acreditava-se que boa parte da porção de DNA não era funcional, mas com o avanço de estudos no campo da genética de populações e molecular, sabe-se que existem vários elementos genéticos que controlam a expressão do gene e que residem nas regiões não codificantes. Desta maneira, os genes codificadores de proteínas e elementos reguladores em regiões não codificantes devem ser considerados no estudo da evolução molecular, uma vez que as substituições sinônimas são aproximadamente neutras, e a

maioria das mutações não sinônimas é eliminada por seleção de purificação. Além disso, pode-se concluir que a maioria dos genes dos mamíferos está evoluindo sob seleção purificadora e que esta é uma importante característica da teoria neutra (Nei et al., 2010).

Nesse sentido, as mutações sinônimas tendem a ocorrer a taxas maiores do que as mutações não sinônimas, uma vez que uma mutação não sinônima tem maior probabilidade de estar relacionada à adaptação do que uma mutação sinônima (Nei, 2005). O objetivo dessa teoria é fazer inferências sobre as causas de evolução molecular, baseando-se em testes cuja evidência para seleção positiva (como força motriz para substituições de aminoácidos) deve ser comprovada contra hipótese nula fornecida pela teoria neutra (Nielsen, 2001).

1.7 Seleção Natural e Artificial

A seleção natural é um processo impulsionado pelo ambiente, que desempenha um papel importante na evolução, uma vez que afeta locais específicos funcionalmente importantes no genoma das espécies (Driscoll et al., 2009). Características mais vantajosas são transmitidas com maior frequência, caracterizando a evolução adaptativa como meio de "escolher" indivíduos aptos a transmitirem seus genes de uma geração para outra. A seleção natural pode atuar em uma população apenas se a mutação gerou diferenças genéticas hereditárias (ou polimorfismos) entre os indivíduos na população. Nesse caso, sempre que a seleção atua sobre uma mutação, outras regiões ligadas são afetadas, deixando a sua assinatura na região no cromossomo (Bamshad & Wooding, 2003).

Cada tipo de seleção é uma resposta a pressões ambientais e possui um efeito diferente na modificação das frequências alélicas e genotípicas. Essas seleções podem ser classificadas em: positiva (vantajosa ou adaptação), purificadora (negativa ou deletéria) e balanceadora (Akey, 2009). A seleção positiva favorece uma mutação vantajosa, permitindo que sua frequência seja elevada na população. Além disso, ela pode ser subdividida em seleção direcional, que tende a fixar o alelo vantajoso, e seleção balanceadora, que mantém um polimorfismo (Hughes, 2008). A seleção purificadora elimina mutações deletérias que tendem a aparecer na população através de mutações recorrentes. Esse tipo de seleção permite manter a integridade funcional das

sequências de DNA, uma vez que não altera a codificação do aminoácido (Harris & Meyer, 2006). Desempenha também papel importante na compreensão da evolução e acontece porque as substituições sinônimas são consideradas como neutras, desta forma, 75% a 80% das mutações não sinônimas são eliminadas por purificação. Portanto, conclui-se que a maioria dos genes dos mamíferos está evoluindo sob seleção purificadora (Nei et al., 2010). A seleção balanceadora refere-se à mutação que aumenta a variabilidade genética dentro de uma espécie por meio de vários processos biológicos. Ela pode ser seleção sobredominante (indivíduos heterozigotos têm aptidão superior aos homozigotos), seleção dependente do ambiente (indivíduos em diferentes ambientes apresentam diferentes alelos) e seleção dependente de frequência (quando diferentes alelos apresentam vantagem ou desvantagem seletiva, dependendo da sua frequência na população) (Nei et al., 2010; Oleksyk et al., 2010).

A seleção artificial é um processo conduzido pelo homem com o objetivo de selecionar características desejáveis que atendam as suas necessidades. Esse tipo de seleção, muitas vezes, é sinônimo de reprodução seletiva, que pode estar associada ao processo de seleção pré-zigótica (em que os animais são escolhidos pelo homem) contra a seleção pós-zigótica (em que a descendência mais apta se reproduz diferencialmente) como na seleção natural. De toda maneira, este processo vem assumindo importante papel na domesticação animal, resultando em fenótipos diferentes em comparação com seus ancestrais, por meio das pressões seletivas que modificam os padrões de variação genética e refletem em um rápido ganho genético (Amaral et al., 2010).

Além disso, a seleção artificial pode ser classificada em seleção inconsciente e metodológica. A primeira ocorre sem expectativa de alterar permanentemente uma raça, e é sugerido que os primeiros eventos de domesticação envolveram este tipo de seleção artificial. A segunda é guiada por algum padrão pré-determinado, cujo objetivo é escolher pais das próximas gerações (Driscoll et al., 2009).

1.8 Assinaturas de Seleção

A seleção pode ocorrer de maneira natural ou artificial, sendo esta última dependente dos métodos de melhoramento genético. A ocorrência de seleção vai criar desvios em relação aos padrões de variação molecular esperados sob neutralidade. Cada forma de seleção tende a causar mudanças específicas nos padrões de variação tanto nos

loci selecionados quanto nos *loci* neutros ligados a eles. Estas marcas deixadas pela seleção no genoma são chamadas de assinaturas de seleção e podem ser utilizadas para identificar os *loci* sujeitos à seleção (Kreitman, 2000).

Quando a seleção positiva acontece em uma população, alguns *loci* adjacentes às mutações favoráveis em um cromossomo são transmitidos através das gerações e segregam de forma dependente, com frequências alélicas altas e não esperadas em situações ao acaso, ou seja, estão em desequilíbrio de ligação com a mutação favorável (Maceachern et al., 2009). Esses *loci* adjacentes, denominados haplótipos, que são transmitidos em conjunto com os genes selecionados, definem as assinaturas de seleção. A identificação deles pode auxiliar na busca por regiões que controlam características quantitativas sob seleção, na identificação de genes associados às variações fenotípicas de interesse, bem como das vias metabólicas relacionadas a eles (Wiener et al., 2011).

A seleção positiva ocorre quando uma nova mutação é seletivamente vantajosa e tende a segregar numa determinada população. Esse tipo de seleção é importante e fornece evidência para adaptação em nível molecular, podendo, portanto, ajudar na compreensão da relação genótipo x fenótipo (Nielsen, 2001).

Outra questão importante é que esse tipo de seleção provoca na região ao redor do *locus* selecionado uma diminuição dos níveis de diversidade intrapopulacional e o aumento dos níveis de diversidade entre as populações, levando a valores do coeficiente de Wrigth F_{ST} (índice de fixação - redução de heterozigotia de uma subpopulação relativamente à população total - diferenciação genética entre subpopulações) mais altos do que o esperado pela teoria neutra (Beaumont, 2005; Storz, 2005). Além disso, quando a seleção positiva ocorre, os alelos recém-surgidos que possuem vantagem seletiva tendem a aumentar de frequência (até alcançarem a fixação) na população, fazendo com que alguns alelos neutros ligados também aumentem de frequência. Este fenômeno é chamado de efeito carona ou arrasto seletivo (Charlesworth, 2006).

O efeito do arrasto seletivo pode reduzir o nível de variação da sequência de DNA, em termos de diversidade de nucleotídeos e o número de sítios polimórficos segregando em regiões do genoma sob seleção. Isso acontece porque os alelos recém-surgidos na população tendem aumentar de frequência, fazendo com que alelos neutros ligados sejam arrastados, aumentando também de frequência e, consequentemente, tendendo à fixação (Braverman et al., 1995). Além disso, é notada também uma redução

na heterozigosidade nas regiões próximas ao *locus* selecionado, que é um indicativo de pressão seletiva vantajosa (Doniger et al., 2008).

As mutações deletérias também contribuem para a variação fenotípica, bem como os polimorfismos no DNA, principalmente em população cuja endogamia possui alta taxa (Doniger et al., 2008). Os alelos recém-surgidos são rapidamente removidos da população e, se a taxa de recombinação na região selecionada é pequena ou a população é endogâmica, a seleção negativa e deriva genética reduzem a variabilidade em torno dos *loci* selecionados (Stephan, 2010).

Na seleção balanceadora, o favorecimento da manutenção do polimorfismo e sua persistência em longo prazo na população permitem o aumento da diversidade em regiões neutras ligadas (Charlesworth, 2007; Oleksyk et al., 2010). Nas populações, os níveis de diversidade dentro e os níveis de diversidade entre as populações tendem a diminuir para regiões sob seleção, levando à diminuição de valores de F_{ST} (Storz, 2005).

A disponibilidade de grandes conjuntos de dados genômicos tem gerado uma riqueza científica no campo da genética de populações e molecular, permitindo a descoberta sobre as causas da evolução molecular. Atualmente, grandes amostras de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), microssatélites e dados de sequência de DNA vêm sendo obtidos em seres humanos e outros organismos para serem utilizados em metodologias estatísticas capazes de identificar regiões que foram submetidas à varredura seletiva ou seleção positiva. Nesse contexto, o reconhecimento das assinaturas de seleção deixadas pelos diferentes tipos de seleção é uma abordagem importante, visando identificar regiões genômicas que podem ser utilizadas para identificar os *loci* sujeitos à seleção com base no estudo da teoria neutra, que serve como um modelo importante no desenvolvimento dos testes estatísticos desenvolvidos para detectar assinaturas de seleção.

2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AJMONE-MARSAN. P, GARCIA. J. F.; LENSTRA, J. A.; CONSORTIUM, T. G. On the origin of cattle: how Aurochs became cattle and colonized the word. **Evolutionary Anthropology,** v.19, p.148–157, 2010.

AKEY, J. Constructing genomic maps of positive selection in humans: where do we go from here? **Genome Research**, v.19, p.711-722, 2009.

AMARAL, A.J.; FERRETTI, L.; MEGENS, H.J.; CROOSIJMANS, R.P.M.A.;BIE, H.; ONSINS, S.E.R.; ENCISO, M.P.; SCHOOK, LB.; GROENEN, M.A.M. Genome-wide footprints of pig domestication and selection revealed through massive Pooled DNA. **PLOS ONE**, v.6(4), e.14782, 2010.

BAMSHAD, M.; WOODING, S. P. Signatures of natural selection in the human genome. **Nature**, v.4, p.99-111, 2003.

BEAUMONT, M.A. Adaptation and speciation: what can Fst tell us? **Trends in Ecology & Evolution**, v.20, n.8, p.435-440, 2005.

BOETTCHER, P. J.; TIXIER-BOICHARD, M.; TORO, M. A.; SIMIANER, H; EDING, H.; GANDINI, G. et al. Objectives, criteria and methods for using molecular genetic data in priority setting for conservation of animal genetic resources. **Animal Genetics**, v. 41 (Suppl. 1), p.64–77, 2010.

BRADLEY, D. G.; LOFTUS, R. T.; CUNNINGHAM, P.; MACHUGH, D. Genetics and domestic cattle origins. **Evolutionary Anthropology,** v. 6, p.79-86, 1998.

BRAVERMAN, J.M.; HUDSON, R.R.; KAPLAN, N.L.; LANGLEY, C.H.; STEPHAN, W. The hitchhiking effect on the site frequency spectrum of DNA polymorphisms. **Genetics Society of America**, n.140, p.783-796, 1995.

CARVALHO, G. M. C.; ALMEIDA, M. J. O.; AZEVÊDO, D. M. M. R.; ARAÚJO NETO, R. B.; LEAL, T. M.; MONTEIRO, F. C. **Origem, formação e conservação do gado Pé-Duro, o bovino do Nordeste brasileiro**. 2010. 25 p. Documentos (Embrapa Meio-Norte), ISSN 0104-866X, Teresina.

CHARLESWORTH, D. Balancing Selection and Its Effects on Sequences in Nearby Genome Regions. **PLoS Genetics**, v. 2(4), p. 0379-0384, 2006.

CHARLESWORTH, B. A hitch-hiking guide to the genome: a commentary on 'The hitch-hiking effect of a favourable gene' by John Maynard Smith and John Haigh. **Genetical Research,** v.89, p.389–390, 2007.

CHEN, S.; LIN, B. Z.; BAIG, M.; MITRA, B.; LOPES, R. J.; SANTOS, A. M. et al. Zebu cattle are na exclusive legacy of the South Asia Neolithic. **Molecular Biology and Evolution**, v.27, n.1, p.1–6, 2010.

DONIGER, S.W.; KIM, H.S.; CORDUERA, D.; WILLIAMS, M.; YANG, S.P.; FAY, J.C. A caralog of neutral and deleterious polymorphism in yeast. **PLOS ONE**, v.4(8):e10000183, 2008.

DRISCOLL, C.A.; MACDONALD, D.W.; O'BRIEN, S.J. From wild animals to domestic pets: an evolutionary view of domestication. **Proceedings of the National Academy of Sciences,** v.106(suppl.1), p.9971-9978, 2009.

FELIUS, M.; BEERLING, M. L.; BUCHANAN, D. S.; THEUNISSEN, B.; KOOLMEES, P. A.; LENSTRA, J. A. On the history of cattle genetic resources. **Diversity**, v. 6, p. 705-750, 2014.

FIOVARANTI, M. C. S.; JULIANO, R. S.; COSTA, G. L.; ABUD, L. J.; CARDOSO, V. S.; CARPIO, M. G.; COSTA, M. F. O. Conervación del bovino Curraleiro: cuantificación del censo y caracterización de los criadores. **Animal Genetic Resources**, v. 48, p.109–116, 2011.

GINJA, C.; GAMA, L. T.; PENEDO, M. C. T. Genetic structure in Portuguese native cattle. **Journal of Heredity**, v. 101(2), p. 201-210, 2010.

GROENEVELD, L. F.; LENSTRA, J. A.; EDING, H.; TORO, M. A.; SCHERF, B.; PILLING, D. et al. Genetic diversity in farm animals – a review. **Animal Genetics**, v. 41 (Suppl. 1), p. 6–31, 2010.

HALL, S. J. G.; BRADLEY, D. G. Conserving livestock breed biodiversity. **TREE**, v.10, n. 7, p.267-270, 1995.

HARRIS, E.E.; MEYER, D. The molecular signature of selection underlying human adaptations. **American Journal of Physical Anthropology,** v. 131, n.S43, p.89-130, 2006.

HARTL, D.L.; CLARK, A.G. **Princípios de genética de populações.** Ed. 4ª. Porto Alegre: Artmed, 2010. p.660.

HUGHES, A.L. Looking for Darwin in all the wrong places: the misquigded quest for positive selection at the nucleotide sequence level. **Heredity**, v.99, p.364-373, 2008.

ISSA, E. C.; JORGE, W.; EGITO, A. A.; SERENO, J. R. B. Cytogenetic analysis of the y chromosome of native Brazilian bovine breeds: preliminary data. **Archivos de Zootecnia**, v.58 (221), p.93-101, 2009.

JORGE, W. A. genômica bovina – Origem e evolução de taurinos e zebuínos. **Veterinária e Zootecnia**, v. 20(2), p. 217-237, 2013.

KIMURA, M. DNA and the neutral theory. **Philosophical Transactions of the Royal Society Biology,** v.312, p.343-354, 1986.

KREITMAN, M. Methods to detect selection in populations with applications to the human. **Annual Review of Genomics and Human Genetics,** v.1, p.539–59, 2000.

LAVAL, G.; SANCRISTOBAL, M.; CHEVALET, C. Measuring genetic distances between breeds: use of some distances in various short term evolution models. **Genetics Selection Evolution,** v. 34, p. 481-507, 2002.

LIRÓN, J. P.; BRAVI, C. M.; MIROL, P. M.; PERAL-GARCÍA, P.; GIOVAMBATTISTA, G. African matrilineages in American Creole cattle: evidence of two independent continental sources. **Animal Genetics**, v.37, p.379–382, 2006.

MACEACHERN, S.; HAYES, B.; MCEWAN, J.; GODDARD, M. An examination of positive selection and changing effective population size in Angus and Holstein cattle populations (*Bos taurus*) using a high density SNP genotyping platform and the contribution of ancient polymorphism to genomic diversity in domestic cattle. **BMC Genomics,** v.10, n.181, p.1-19, 2009.

MARIANTE, A. S.; ALBUQUERQUE, M. S. M.; EGITO, A. A.; PAIVA, S. R.; CASTRO, S. T. R. Conservação de raças brasileiras ameaçada de extinção e a importância de sua inserção em sistemas de produção. **Agrociência**, v. 9, n. 2, p. 459-464, 2005.

MARIANTE, A. S.; ALBURQUERQUE, M. S. M.; EGITO, A. A.; MCMANUS, C.; LOPES, M. A.; PAIVA, S. R. Present status of the conservation of livestock genetic resources in Brazil. **Livestock Science,** v.120, p. 204-212, 2009.

MAZZA, M. C. M.; MAZZA, C. A.; SERENO, J. R. B.; SANTOS, S. A. L.; MARIANTE, A. S. Conservation of pantaneiro cattle in Brazil historical origin. **Zootecnia**, v. 41, n.154, p. 443-453, 1992a.

MAZZA, M. C. M.; MAZZA, C. A. S.; SERENO, J. R. S.;SANTOS, S. A.; MOURA, A. C. Caracterizacion fenotípica del bovino Pantaneiro em el Brasil. **Archivo de Zootecnia**, v.41, p.477-484, 1992b.

MCMANUS, C.; RIBEIRO, R.; SEIXAS, L.; MELO, C. **A Raça Caracu**. INCT: Informação Genético-Sanitária da Pecuária Brasileira. Série Técnica: Genética. (2010a). Disponível em: <http://www.animal.unb.br> Acesso em 16 mai. 2015.

MCMANUS, C.; RIBEIRO, R.; SEIXAS, L.; MELO, C. **A Raça Crioula Lageana**. INCT: Informação Genético-Sanitária da Pecuária Brasileira. Série Técnica: Genética. (2010b). Disponível em: <http://www.animal.unb.br> Acesso em 16 mai. 2015.

MCMANUS, C.; ABREU, U. G; SANTOS, S; MELO, C. B; SEIXAS, L; LOUVANDINI, H. **Bovino Pantaneiro**. INCT: Informação Genético-Sanitária da Pecuária Brasileira. Série Técnica: Genética. (2010c). Disponível em: <http://www.animal.unb.br> Acesso em 16 mai. 2015.

MEIRELLES, F. V.; ROSA A, J. M.; LÔBO, R. B.; GARCIA, J. M.; SMITH, L. C.; DUARTE, F. A. M. Is the American zebu really *Bos indicus*? **Genetics and Molecular Biology**, v.22, n. 4, p.543-546,1999.

MERCADANTE, M. E. Z. Caracu, o Bos taurus brasileiro adaptado aos trópicos: Experiências de um programa de seleção para peso ao sobreano. **Agrociencia**, v. 9, n. 1, p.485 – 494, 2005.

NEI, M. Selectionism and neutralism in molecular evolution. **Genetics Selection Evolution**, v.22, n.12, p.2318–2342, 2005.

NEI, M.; SUZUKI, Y.; NOZAWA, M. The Neutral Theory of Molecular Evolution in the Genomic Era. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v.11, p.265–289, 2010.

NICOLAU, C. V. J.; SILVA, R. G.; MOTA, L. S. L. S.; VERÍSSIMO, C. J. Características da pele e do pelame em bovinos da raça Caracu. **Archivos de Zootecnia**, v.53, p. 25-34, 2004.

NIELSEN, R. Statistical tests of selective neutrality in the age of genomics. **Heredity,** v.86, p.641-647, 2001.

NOTTER, D. R. The importance of genetic diversity in livestock populations of the future. **Jornal Animal Science**, v. 77, p. 61-69, 1999.

OLEKSYK, T.K.; SMITH, M.W.; O'BRIEN, S.J. Genome-wide scans for footprints of natural selection. **Philosophical Transactions of the Royal Society Biology**, v.365, p.185–205, 2010.

PANETO, J. C. C.; FERRAZ, J. B. S.; BALIEIRO, J. C. C. C.; BITTAR, J. F. F.; FERREIRA, M. B. D. et al. *Bos indicus* or *Bos taurus* mitochondrial DNA- comparison of productive and reproductive breending values in a Guzerat dairy herd. **Genetics and Molecular Research**, v.7 (3), p.592-602, 2008.

PRIMO, A. T. El ganado bovino ibérico em las américas: 500 anos después. **Zootecnia**, v.41, n.154, p. 421-432, 1992.

QUEIROZ, S. A.; PELICIONI, L. C.; SILVA, B. F.; SESANA, J. C.; MARTINS, M. I. E. G.; SANCHES, A. Índices de Seleção para um Rebanho Caracu de Duplo Propósito. **Revista Brasileira de Zootecnia**., v.34, n.3, p.827-837, 2005.

REYNOLDS, J.; WEIR, B. S.; COCKERHAM, C. C. Estimation of the coancestry coesfficiente: basis for a short-term genetic distance. **Genetics**, v.105, p.767-779, 1983.

SALLES, P. A.; MEDEIROS, G. R.; COSTA, R. G.; RAMOS, C. T. C.; BORBUREMA, J. B. et al. Programa de conservação e melhoramento de uma raça bovina brasileira: Curraleiro (Pé-Duro). **AICA**, v.1, p.453-456, 2011.

SERRANO, G. M.; EGITO, A. A.; MCMANUS, C.; MARIANTE, A. S. genetic diversity and population structure of Brazilian native bovine breeds. **Pesquisa Agropecuária Brasileira,** v.39, n.6, p.543-549, 2004.

SPRITZE, A.; EGITO, A. A.; MARIANTE, A. S.; MCMANUS, C. Caracterização genética da raça bovina Crioulo Lageano por marcadores moleculares RAPD. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 38, n. 10, p. 1157-1164, 2003.

STEPHAN, W. Genetic hitchhiking versus background selection: the controversy and its implications. **Philosophical Transactions of the Royal Society Biology,** v.365, p.1245-1253, 2010.

STEPHAN, W.; SONG, Y. S.; LANGLEY, C. H. The hitchhiking effect on linkage disequilibrium between linked neutral loci. **Genetics,** v.172, p.2647-2663, 2006.

STORZ, J.F. Using genome scans of DNA polymorphism to infer adaptive population divergence. **Molecular Ecology,** v.14, p.671-668, 2005.

TORO, M. A.; CABALLERO, A. Characterization and conservation of genetic diversity in subdivided populations. **Philosophical Transactions of the Royal Society Biology,** v. 360, p. 1367-1378, 2005.

VEIGA, T. F.; QUADROS, S. A. F.; MARTINS, E. I.; RABELLO, C. T. Raça crioula lageana: percepções em relação às possibilidades de sua exploração na região do planalto catarinense. **Revista Brasileira de Agroecologia**, v. 4(1), p.29-38, 2009.

WIENER, P.; EDRISS, M.A.; WILLIAMS, J.L.; LAW, A.; WOOLLIAMS, J.A.; GIL, B.G. Information contente in genome-wide scans:concordance between patterns of genetic differentiation and linkage mapping associations. **BMC Genomics**, v.12, n.65, p.1-10, 2011.

II-OBJETIVOS GERAIS

Avaliar raças/linhagens de bovinos europeus localmente adaptados (*Bos taurus taurus*) e zebuínos (*Bos taurus indicus*), no intuito de investigar divergência genética.

Identificar e caracterizar regiões genômicas prováveis de estar sob seleção em bovinos localmente adaptados das linhagens Caracu (carne) e Caracu Caldeano (leite), com finalidade de identificar genes envolvidos com diferenças produtivas e adaptativas.

III - CAPÍTULO I

DIVERSIDADE GENÉTICA, ESTRUTURA POPULACIONAL E RELAÇÕES ENTRE RAÇAS ZEBUÍNAS E RAÇAS LOCALMENTE ADAPTADAS AO BRASIL, UTILIZANDO MARCADORES SNP

RESUMO - Estudos de diversidade genética, em animais sob conservação, são fundamentais para compreensão dos recursos genéticos disponíveis, auxiliando o melhoramento genético. Objetivou-se avaliar a divergência genética de cinco raças/linhagens de bovinos europeus localmente adaptados (*Bos taurus taurus*): Franqueiro, Panteiro, Curraleiro, Cararu e a linhagem Caracu Caldeano e de quatro raças zebuínas (*Bos taurus indicus*): Indubrasil, Sindi, Tabapuã e Gir Leiteiro, genotipadas utilizando um chip de 777 K SNP. Foi estimado o índice de fixação (F_{ST}), análise de componentes principais (ACP), análise de agrupamento e clusterização bayesiana. Os valores de F_{ST} evidenciaram diferenciação genética entre as raças europeias e raças zebuínas, resultado corroborado pela formação de dois grupos pelo dendrograma. A raça Curraleira (*Bos taurus*) agrupou com as raças zebuínas, enquanto a raça Indubrasil (*Bos indicus*) foi alocada com as europeias, evidenciando cruzamentos entre as subespécies. As linhagens Caracu e Caracu Caldeano apresentaram considerável diferenciação genética (F_{ST} próximo a 5%), apesar da recente seleção para as diferentes aptidões (carne e leite). As estimativas de heterozigosidade observada (H_O) em todas as raças sugerem que a variabilidade genética existente pode ser explorada para conservação dos núcleos de animais localmente adaptadas, bem como para o melhoramento genético das raças zebuínas. Presença de mistura com zebuínos nas raças localmente adaptadas foi observada, especialmente na raça Curraleira. Contudo, para a linhagem Caracu Caldeano, a constituição genética manteve-se praticamente inalterada. O fluxo gênico observado nas raças zebuínas, em virtude de muitos cruzamentos, possibilitou variabilidade genética nessas populações, que pode ser explorada pela seleção.

Palavras-chave: mistura, conservação, introgressão de alelos

III – CHAPTER I

GENETIC DIVERSITY, POPULATION STRUCTURE AND RELATIONS BETWEEN RACES ZEBU RACES AND LOCALLY ADAPTED TO BRAZIL, USING MARKERS SNP

ABSTRACT - Genetic diversity studies in animals under conservation is critical to understanding the genetic resources available helping breeding. This study aimed to evaluate the genetic divergence five races/line of locally adapted european cattle (*Bos taurus taurus*): Franqueiro, Panteiro, Curraleiro, Cararu and Caracu Caldeano lineage and four zebu breeds (*Bos taurus indicus*): Indubrasil, Sindi, Tabapuã and dairy Gir, genotyped using a 777 K SNP chip. It has been estimated the fixation index (F_{ST}), principal component analysis (PCA) and cluster analysis bayesian clustering. The F_{ST} values showed genetic differentiation between European races and zebu breeds, a result confirmed by the formation of two groups by dendrogram. The Curraleiro (*Bos taurus*) grouped with the zebu, while Indubrasil breed (*Bos indicus*) was allocated to european, showing crosses between subspecies. The Caracu and Caracu Caldeano strains showed considerable genetic differentiation (F_{ST} close to 5%), despite the recent selection for the different skills (meat and milk). The estimates of the observed heterozygosity (H_O) in all breeds suggest that genetic variability can be exploited to conserve locally adapted cores animals as well as for the genetic improvement of zebu. Mixing presence with zebu in locally adapted breeds was observed, especially in Curraleiro. However, for Caracu Caldeano lineage genetic constitution remained virtually unchanged. The gene flow observed in the zebu breeds, because of many junctions possible genetic variability in these populations which can be exploited by selection.

Keywords: mixture, conservation, introgression of alleles

INTRODUÇÃO

A partir do Auroque selvagem (*Bos primigenius*), vários tipos de bovinos surgiram e, como consequência, acumularam variações genéticas que contribuíram para o surgimento de diferentes fenótipos. Sabe-se que a divergência dos Auroques ocorreu por meio de processos evolutivos em dois locais distintos: no Crescente Fértil e no Vale do Indo, originando as subsespécies *Bos taurus taurus* (gado taurino) e *Bos taurus indicus* (gado zebuíno) há dois milhões de anos, respectivamente (Bradley et al., 1998; Jorge, 2013; Mona et al., 2010).

No Brasil, os primeiros bovinos chegaram entre os séculos XVI e XVII, trazidos pelos portugueses para serem utilizados na alimentação e como força de trabalho e, após sucessivas gerações de acasalamentos aleatórios, adaptaram-se ao ambiente, sendo reconhecidos como localmente adaptados devido à capacidade de tolerar altas temperaturas dos trópicos e por apresentarem baixa exigência nutricional (McManus et al., 2009; Ajmone-Marsan et al., 2010; McTavisha et al., 2012). Já em meados do século XIX, rotas de tráfegos entre Índia e Brasil proporcionaram a introdução do gado zebuíno que, assim como as raças taurinas localmente adaptadas, naturalizaram-se no país (Giovambattista et al., 2000). Os zebuínos, animais já adaptados aos trópicos, foram introduzidos no país a partir do século XIX com o objetivo de aumentar a produção dos rebanhos nacionais.

A variação genética das raças localmente adaptadas é valiosa devido, principalmente, às características ligadas à adaptação, fertilidade e resistência às doenças (Bianchini et al., 2006; McManus et al., 2009 e Nicolau et al., 2004). Desse modo, deve-se manter a diversidade genética de cada raça a fim de atender o desenvolvimento de sistemas de produção, visto que não é possível definir quais características serão necessárias no futuro (Boettcher et al., 2010). Estudos de diversidade genética, em animais sob conservação, são fundamentais para compreensão dos recursos genéticos disponíveis, auxiliando o melhoramento genético (Notter et al., 1999).

A maioria dos estudos que avaliaram a diversidade genética entre populações foi realizada por meio de marcadores microssatélites, que são unidades de repetição de pares de bases em Tandem abundantes no DNA (McKay, 2008). Atualmente, vêm sendo utilizados painéis de SNP (polimorfismo de nucleotídeo único) capazes de cobrir

o genoma para milhares de SNP (Coutinho et al., 2010), permitindo a obtenção de informações refinadas sobre estudos de diversidade genética (constituição genética e estrutura das populações), essenciais para as decisões sobre a conservação de animais domésticos (Porto-Neto et al., 2010).

Assim, objetivou-se avaliar a divergência genética entre e dentro de raças/linhagens bovinas localmente adaptadas (*Bos taurus taurus*) e raças bovinas zebuínas (*Bos taurus indicus*), utilizando marcadores moleculares do tipo SNP.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais europeus das raças Franqueiro (FRA = 41), Pantaneiro (PAN = 18), Curraleiro (CUR = 17) e as linhagens Caracu Corte (CC = 24) e Caracu Caldeano (leite) (CL= 41) foram genotipados utilizando o *Illumina BovineHD Genotyping BeadChip* que inclui ~ 777 K SNP (Illumina Inc., San Diego, CA). Bovinos zebuínos das raças Indubrasil (IND = 38), Sindi (SI = 49), Tabapuã (TAB = 24) e Gir Leiteiro (GI = 442) foram utilizados na comparação entre as raças localmente adaptadas (*Bos taurus taurus*) e outras raças zebuínas (*Bos taurus indicus*).

Os SNP foram submetidos ao procedimento de controle de qualidade que constituiu apenas na utilização de SNP localizados nos cromossomos autossômicos de acordo com a versão alternativa UMD 3.1 do genoma bovino (Zimin et al., 2009), disponível em: http://bovinegenome.org/?q=umd_downloads e com menor frequência alélica (MAF) que > 0,02, restando 236378 SNP para realização deste trabalho.

Para o estudo de diversidade genética, a proporção de *loci* polimórficos (PP) e as heterozigosidades observadas (Ho) e esperadas (H_E) foram calculadas utilizando o *software* ARLEQUIN 3.5.2.2 (Excoffier & Lischer, 2010).

As estatísticas F globais F_{IT} (coeficiente de endogamia total), F_{ST} (índice de fixação – diferenciação genética entre subpopulações) e F_{IS} (coeficiente de endogamia intrapopulacional) foram calculadas com o *software* GENEPOP 4.1.4 (Rousset, 2008). O F_{ST} (par a par), as distâncias genéticas de Reynolds e a análise de variância molecular (AMOVA) foram calculados com o *software* ARLEQUIN 3.5.1.3 (Excoffier & Lischer, 2010) com 10^3 permutações para testar a significância.

Uma análise de agrupamento foi realizada pelo método UPGMA (*Unweighted Pair Group Method with Arithmetic Mean*) utilizando as distâncias

genéticas e o dendrograma construído por meio do software PAST (Hammer et al., 2001). Os valores de *bootstrap* foram computados com 10.000 repetições. Além disso, foi construída também uma árvore filogenética *Neighbor-Net* com base nas distâncias genéticas de Reynolds (Reynolds et al., 1983) usando o *software* T-REX (Culman et al., 2009).

A análise de componentes principais (ACP) foi realizada com o *software* SMARTPCA, utilizando um subconjunto de 16627 SNP e a significância testada empregando o teste de Tracy-Widom (Patterson et al., 2006).

Uma análise adicional por meio do método de inferência bayesiana foi realizada utilizando o *software* STRUCTURE (Pritchard et al., 2000). Para cada valor de subpopulações (K), foram realizadas dez cadeias independentes pelo método MCMC, com 10.000 iterações e período de *burn-in* igual a 1000. O número mais provável de K foi definido com base no método proposto por Evanno et al. (2005), implementado no *software* STRUCTURE HARVESTER (Earl & Vonholdt, 2012). Os resultados das cadeias independentes do STRUCTURE foram alinhados utilizando o *software* CLUMPP 1.1.2 (Jakobsson & Rosenberg, 2007), e os gráficos foram construídos com o *software* DISTRUCT 1.1 (Rosenberg, 2004).

RESULTADOS

As estimativas médias das heterozigosidades observadas (H_O) evidenciam variabilidade genética para todas as raças (Tabela 1). O F_{IS} é um coeficiente que estima a endogamia intrapopulacional e suas estimativas podem ser positivas ou negativas. As raças taurinas apresentaram valores menores que zero, o que nos leva a inferir sobre possíveis acasalamentos entre indivíduos não aparentados e, consequentemente, aumento dos níveis de heterozigose na população. Nos zebuínos, apenas a raça Sindi apresentou valor de F_{IS} maior que zero, sugerindo pequenos níveis de endogamia nas demais raças (Tabela 1).

Tabela 1. Diversidade genética nas raças/linhagens zebuínas e europeias de bovinos analisados por marcadores SNP.

Raças	PP	Ho*	H_E*	F_{IS}
CC	0,95	0,33 ± 0,16	0,33 ± 0,15	- 0,00186
CL	0,88	0,32 ± 0,16	0,31 ± 0,15	- 0,01770
CUR	0,88	0,33 ± 0,18	0,32 ± 0,15	- 0,03851
FRA	0,97	0,35 ± 0,16	0,34 ± 0,14	- 0,03869
PAN	0,93	0,38 ± 0,18	0,35 ± 0,14	- 0,07570
GI	0,99	0,36 ± 0,15	0,36 ± 0,15	- 0,00600
IND	0,96	0,38 ± 0,16	0,37 ± 0,14	- 0,03155
SI	0,97	0,37 ± 0,15	0,37 ± 0,13	0,01235
TAB	0,96	0,39 ± 0,16	0,38 ± 0,13	- 0,01580

CC = Caracu Corte; CL = Caracu Caldeano; CUR = Curraleiro; FRA = Franqueiro; PAN = Pantaneiro; GI = Gir; IND = Indubrasil; SI = Sindi; TAB = Tabapuã; PP = proporção de *loci* polimórficos; H_O = heterozigosidade observada; H_E = heterozigosidade esperada; F_{IS} = coeficiente de endogamia.*média ± desvio padrão.

Os valores globais estimados de F_{IT}, F_{ST} e F_{IS} foram 0,1271; 0,1363 e - 0,0106, respectivamente. A estimativa de F_{IT} (12,71%) evidencia a presença de heterozigotos na população e não aumentou a endogamia na população, uma vez que o coeficiente de endogamia (F_{IS}) foi negativo.

As estimativas par a par de F_{ST} entre todas as raças/linhagens variam de 4,39% (Caracu Corte e Caracu Caldeano) a 23,97% (Indubrasil e Caracu Caldeano) (Tabela 2). As raças europeias apresentaram diferentes graus de isolamento entre elas, variando de moderado 7,88% (Caracu Corte x Franqueiro) e 7,97% (Caracu Corte x Pantaneiro) a alto nível de diferenciação 15,00% (Curraleira x Caracu Caldeano). Por outro lado, em relação às raças zebuínas, todos os valores foram próximos a 5%, indicativo de pequena diferenciação genética, ou seja, maior fluxo gênico entre as raças.

Tabela 2. Estimativas de diferenciação genética par a par entre as raças/linhagens. Todas as estimativas de F_{ST} foram significativas ($p < 0,05$).

	CC	CL	FRA	PAN	CUR	IND	TAB	SIN	GI
CC		0,0439	0,0788	0,0797	0,1203	0,1982	0,1882	0,1926	0,1849
CL	0,0439		0,1126	0,1149	0,1500	0,2397	0,2351	0,2324	0,2130
FRA	0,0788	0,1126		0,1010	0,1439	0,1719	0,1639	0,1685	0,1601
PAN	0,0797	0,1149	0,1010		0,1330	0,1652	0,1542	0,1605	0,1552
CUR	0,1203	0,1500	0,1439	0,1330		0,2132	0,2039	0,2059	0,1950
IND	0,1982	0,2397	0,1719	0,1652	0,2132		0,0502	0,0634	0,0446
TAB	0,1882	0,2351	0,1639	0,1542	0,2039	0,0502		0,0530	0,0505
SIN	0,1926	0,2324	0,1685	0,1605	0,2059	0,0634	0,0530		0,0608
GI	0,1849	0,2130	0,1601	0,1552	0,1950	0,0446	0,0505	0,0608	

Caracu Corte= CC; Franqueiro= FR; Indubrasil= IND; Pantaneiro=PA; Caracu Caldeano= CL; Gir Leiteiro= GI; Sindi= SIN; Tabapuã= TAB e Curraleiro= CUR.

Na análise via UPGMA, utilizando as distâncias genéticas de Reynolds, (coeficiente de correlação cofenética de 0,96), observou-se a formação de dois grupos. No primeiro foram alocadas as raças zebuínas e a Curraleira, e no segundo grupo, as raças europeias localmente adaptadas e a Indubrasil (Figura 1a).

A análise filogenética (gráfico *Neighbor-Net*) corrobora o dendrograma via UPGMA, facilitando a visualização da diversidade entre as duas subespécies (Figura 1b). As raças europeias e zebuínas foram separadas em dois ramos. No ramo que identifica as raças zebuínas, observou-se que a raça taurina Curraleira apresentou similaridade com as raças Gir e Sindi, sugerindo possível introgressão de alelos dessas raças. As raças Franqueira e Indubrasil estão em posição intermediária aos dois extremos do gráfico (Figura 1b). Apesar de a raça Indubrasil estar alocada no grupo dos europeus localmente adaptados (dendrograma), esta se apresenta na posição que delimita estes grupos (gráfico *Neighbor-Net*), provavelmente, devido a cruzamentos entre as raças europeias e zebuínas.

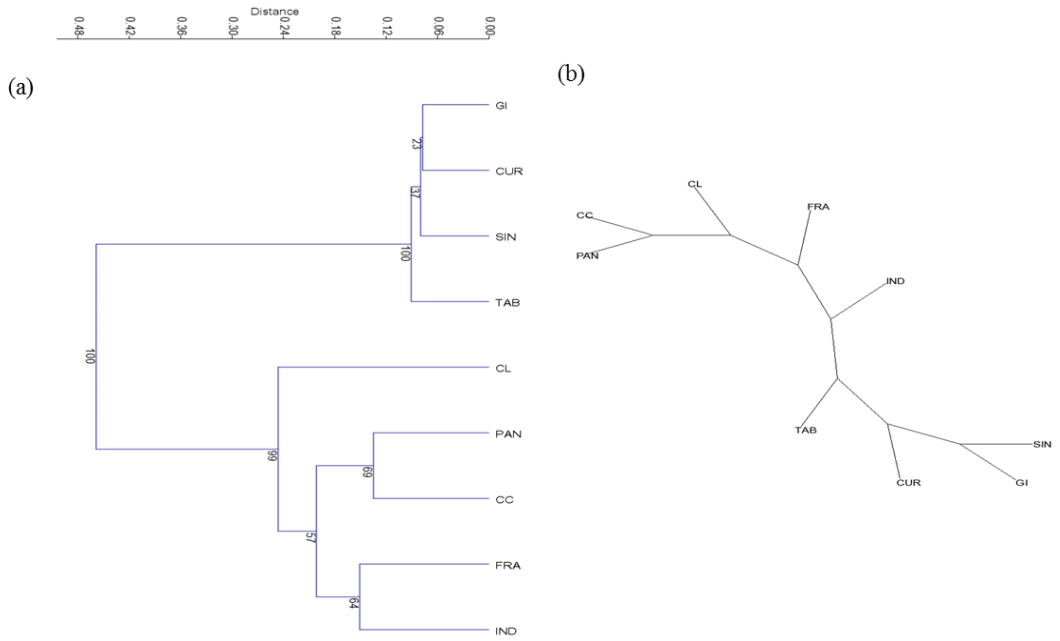

Figura 1. Relação genética entre as raças zebuínas e as raças/linhagens europeias localmente adaptadas. GI = Gir; CUR = Curraleiro; SIN = Sindi; TAB = Tabapuã; CL = Caracu Caldeano; PAN = Pantaneiro; CC = Caracu Corte; FRA = Franqueiro e IND = Indubrasil. Figura (a) dendrograma UPGMA e (b) gráfico de *Neighbor-Net* da relação genética com base nas distâncias genéticas de Reynolds (Reynolds et al., 1983). O número nos nós do dendrograma UPGMA são valores de *bootstrap* de 10.000 repetições.

A variação dentro dos grupos, analisando europeus e zebuínos conjuntamente através da AMOVA, explicou 85% da variação genética total. Esse resultado é corroborado pelo valor de F_{ST} (0,15), indicando pequeno fluxo gênico entre europeus e zebuínos (Tabela 3). Avaliando-se somente as raças/linhagens europeias, observou-se também que a maior parte da variação encontra-se dentro das raças (89,56%), refletindo origem comum das raças formadas por cruzamentos aleatórios e posterior seleção natural para adaptação a ambientes específicos. O valor de F_{ST} foi 0,10, sugerindo mediano isolamento atual entre raças, porém menor que entre os grupos taurinos e zebuínos. Para os zebuínos, quase que a totalidade da variação é explicada por diferenças dentro das raças (94,66%).

Tabela 3. Particionamento da variação genética entre e dentro das nove raças/linhagens de bovinos. A análise de variância molecular (AMOVA) foi realizada com base nas subespécies (*Bos taurus taurus* e *Bos taurus indicus*).

Estrutura	FV[1]	GL[2]	%Var[3]	Índice de Fixação	Nm*
Europeias adaptadas x Zebuínas	Entre raças Dentro de raças	1 1386	15,00 85,00	FST = 0,1500**	1,41
Europeias localmente adaptadas	Entre raças Dentro de raças	4 277	10,44 89,56	FST = 0,1044**	2,14
Zebuínas	Entre raças Dentro de raças	3 1102	5,34 94,66	FST = 0,0533**	4,44

[1] Fonte de variação; [2] Graus de liberdade; [3]Proporção da variância total. **Significativo ao nível de 1% de probabilidade; *Nm= Fluxo gênico estimado a partir do F_{ST}. $Nm=(1-F_{ST})/4*F_{ST}$.

Nos europeus localmente adaptados, observou-se no gráfico de dispersão, obtido pela análise de componentes principais (ACP), que as raças/linhagens ficaram bem discriminadas (Figura 2a). A raça Curraleira foi mais heterogênea, distanciando-se das demais, porém com alguns animais próximos à raça Pantaneira. As linhagens Caracu Corte e Caracu Caldeano estão mais próximas, mostrando grupos genéticos bastante homogêneos (Figura 2a). Em relação aos zebuínos, algumas sobreposições são visualizadas, indicando proximidade entre Indubrasil, Sindi e Tabapuã (Figura 2b). Observou-se separação do Gir Leiteiro em relação às outras raças que são de corte.

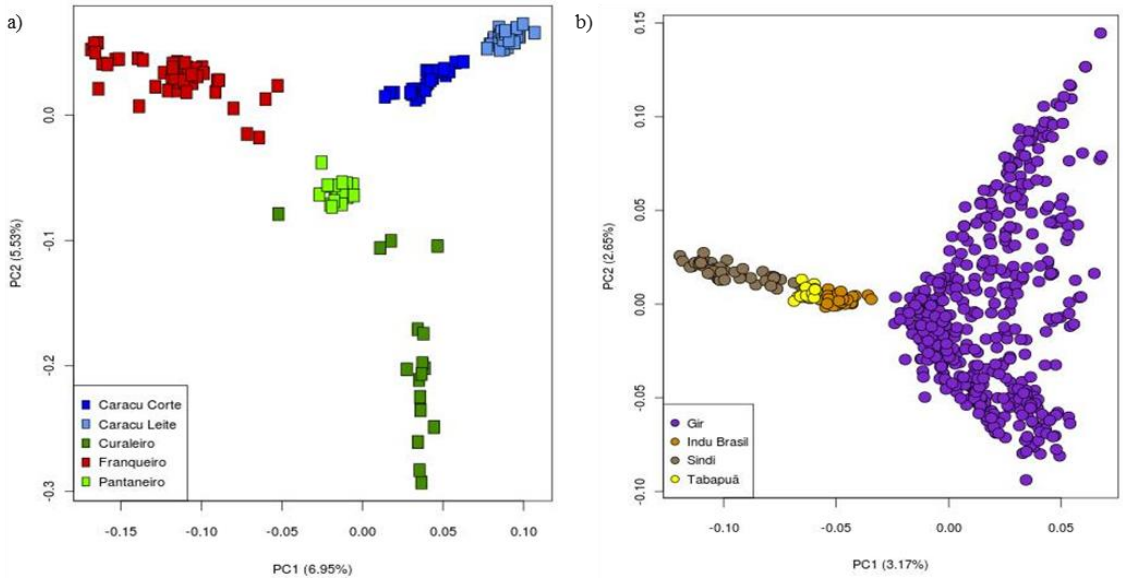

Figura 2. Análise de Componentes Principais (ACP) das raças zebuínas e europeias localmente adaptadas. a) raças/linhagens europeias localmente adaptadas e b) raças zebuínas.

A análise de inferência bayesiana para as subespécies *Bos taurus taurus* e *Bos taurus indicus* sugeriu a presença de dois *clusters* (Figura 3A). O conjunto de genótipos individuais para K=2 separou as raças/linhagens europeias (Caracu Corte, Caracu Caldeano, Franqueiro, Pantaneiro e Curraleiro) e zebuínas (Tabapuã, Indubrasil, Gir e Sindi) em dois *clusters* diferentes (Figura 4). Indícios de introgressão de genes zebuínos foram observados nas raças europeias, com exceção da Caracu Caldeano, que manteve seu genoma do gado europeu preservado. O Caracu Caldeado surgiu a partir da seleção de animais com aptidão leiteira da raça Caracu, e o resultado indica que os animais analisados não tiveram cruzamentos com zebuínos.

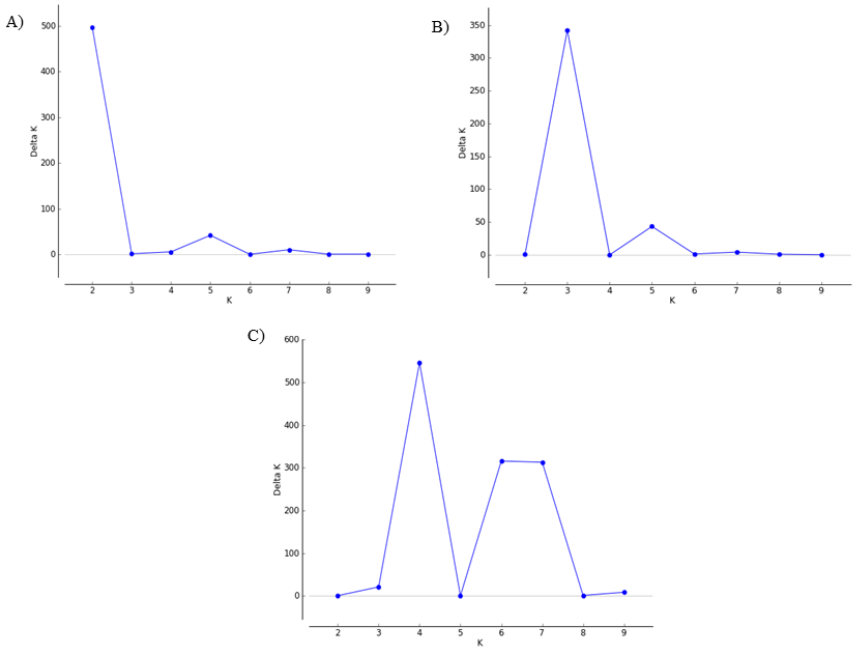

Figura 3. Estatística Delta K para a análise de clusterização Bayesiana nas raças zebuínas e europeias localmente adaptadas. A) Todas as raças, B) Raças/linhagens europeias localmente adaptadas e C) Raças zebuínas.

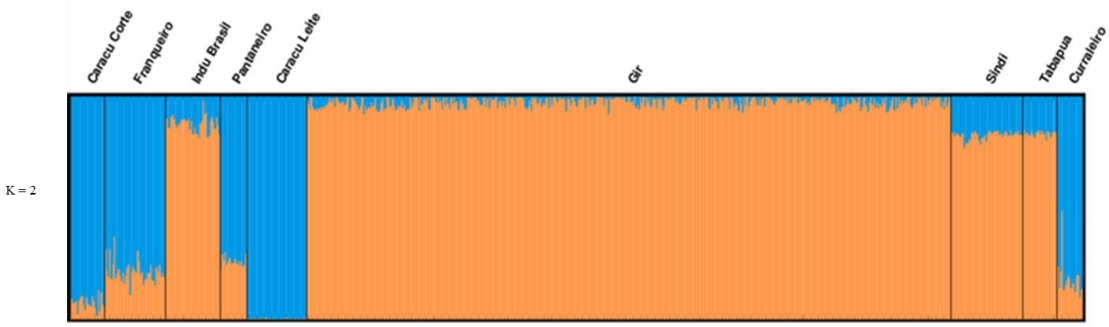

Figura 4. Resultados da análise clusterização Bayesiana para K=2 considerando as raças zebuínas e as raças/linhagens europeias localmente adaptadas conjuntamente.

Para as raças/linhagens europeias localmente adaptadas, o número provável de *clusters* foi três (Figura 3B), com evidente diferenciação entre a raça Caracu Caldeano (leite) e as demais localmente adaptadas (Figura 5). Essa amostra Caracu é homogênea, aparentemente derivada de uma pequena população da raça Caracu, com efeito fundador e sem indícios de mistura após sua formação. A raça Pantaneira apresenta grande diversidade em sua composição, devido à proporção de alelos das populações ancestrais, sendo formada, aparentemente, por eventos de mistura. As raças Curraleira e Franqueiro possuem maior uniformidade que a Pantaneira, porém com pequenas introgressões de outras raças. O Caracu (corte) conserva predominância dos alelos que

contribuíram para a formação do Caracu Caldeano, com pequenas contribuições ancestrais comuns a outras raças localmente adaptadas, como a Pantaneira.

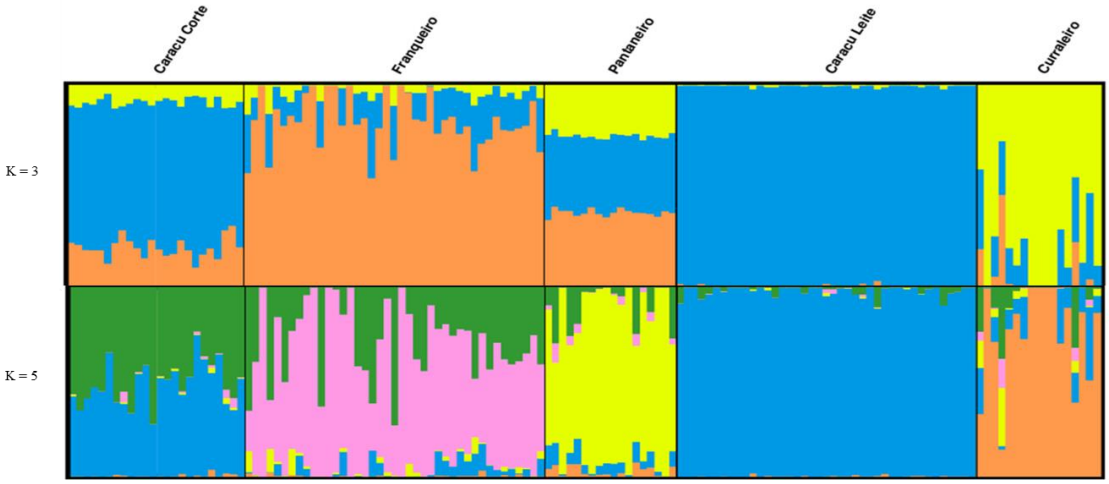

Figura 5. Resultados da análise clusterização Bayesiana para K=3 e K=5 considerando as raças/linhagens europeias localmente adaptadas.

A análise do Delta K (Figura 3B) permitiu a identificação de um pico adicional em K=5 e, portanto, é possível observar a separação entre as cinco raças/linhgens europeias (Figura 5).

Para as raças zebuínas, o número de *clusters* estimado foi de quatro (Figura 3C), com picos adicionais em K igual a 6 e 7, porém de menor magnitude. A raça Sindi possui maior diferenciação, derivada, provavelmente, de uma única população ancestral, e com poucos cruzamentos. As raças Indubrasil e Tabapuã apresentam semelhanças em sua composição, com equivalente proporção de influência de outros animais ancestrais. Porém, a raça Gir possui elevado grau de mistura, podendo observar que se trata de uma população heterogênea (Figura 6).

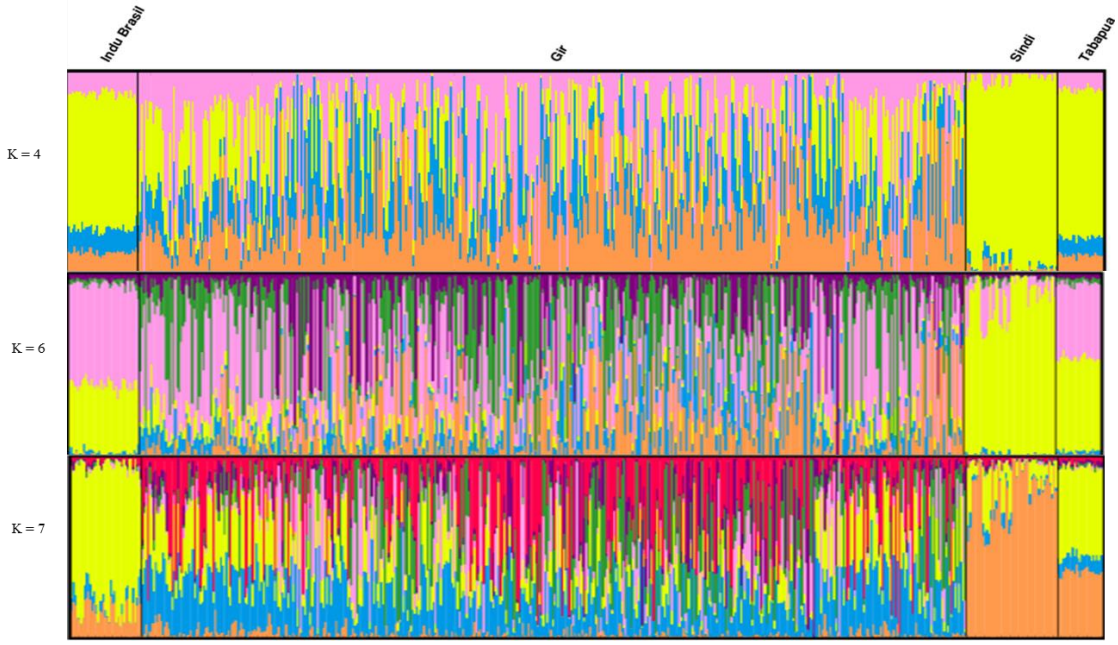

Figura 6. Resultados da análise clusterização Bayesiana para K=4, K=6 e K=7 considerando as raças zebuínas.

DISCUSSÃO

As estimativas médias das heterozigosidades observadas (H_O) evidenciam variabilidade genética para as raças das duas subespécies, em especial aos zebuínos, cujos valores foram ligeiramente superiores aos das europeias localmente adaptadas (Tabela 1). Entre as zebuínas, a raça Tabapuã apresentou maior valor de diversidade genética (H_O = 0,39), seguida da Indubrasil (H_O = 0,38), Sindi (H_O = 0,37) e Gir Leiteiro (H_O = 0,36). Os níveis de endogamia foram baixos para todas as raças, sendo o maior valor do coeficiente de endogamia para a raça Sindi (F_{IS}=0,01235), evidenciando acasalamentos entre indivíduos aparentados. Níveis baixos de diversidade também foram relatados em zebuínos criados no Brasil (Gautier et al., 2010; Gautier et al., 2011; Machado et al., 2003), enquanto que para as demais raças as estimativas das heterozigosidades observadas revelam que a diversidade presente nessas raças pode ser explorada para o melhoramento genético.

Os níveis de diversidade também foram altos nas raças europeias localmente adaptadas (Tabela 1). A raça Pantaneira possui maior valor de diversidade genética (H_O=0,39), próximo às raças zebuínas Gir e Indubrasil, corroborando as estimativas de F_{IS} (Tabela 1). Esses resultados conjuntamente indicam estratégias de conservação, uma

vez que o aumento da diversidade genética dos rebanhos é constatado, além de mostrarem condição incomum, devido à deficiência de indivíduos heterozigotos nos núcleos de animais sob conservação, em virtude do pequeno tamanho efetivo e de acasalamentos endogâmicos (Maudet et al., 2002). Resultados semelhantes foram relatados por Egito et al. (2007) que avaliaram níveis de diversidade genética de taurinos localmente adaptados brasileiros e zebuínos utilizando marcadores microssatélites. Altos níveis de diversidade genética também foram relatados em cinco raças cubanas localmente adaptadas (Acosta et al., 2013), no gado crioulo do Uruguai (Armstrong et al., 2006) e no gado crioulo do México (Ulloa-Arvizu et al., 2008), todos estudos realizados.

O déficit global de heterozigotos (F_{IT}), considerando as duas subespécies, foi moderado (0,12), indicando ausência de acasalamentos entre indivíduos aparentados dentro das populações, uma vez que a estimativa de F_{IS} foi de -0,0106, e a diferenciação genética (F_{ST}), igual a 13%. Estimativas moderadas para F_{IT} também foram observadas em outros estudos com raças europeias localmente adaptadas e zebuínas por meio de marcadores do tipo SNP (Gautier et al., 2010 e Lin et al., 2010), enquanto estudos com marcadores microssatélites em bovinos localmente adaptados do México relataram F_{IT} igual a 0,46 (Ulloa-Arvizu et al., 2008), já com zebuínos estimaram F_{IT} de 0,39 (Shan et al., 2012).

Os valores de F_{ST} par a par mostram que, em geral, existe grande diferenciação genética entre as raças, principalmente entre raças europeias localmente adaptadas e zebuínas (Tabela 2). O menor valor de diferenciação foi entre as linhagens da raça Caracu (0,0439). As linhagens Caracu Corte e Caracu Caldeano foram submetidas à seleção com objetivos diferentes, ou seja, carne e leite, respectivamente, justificando a divergência genética observada entre suas populações, podendo considerá-las como ecótipos geneticamente distintos. Adicionalmente, a distância genética estimada (0,12780) confirma essa diferenciação, devido ao isolamento geográfico por mais de um século da linhagem Caracu Caldeano no estado de Minas Gerais (Serrano et al., 2005).

As estimativas de F_{ST} para as raças zebuínas apresentaram menor grau de diferenciação, com valores próximos de 5% (Tabela 2). A similaridade entre essas raças pode ser explicada pelas primeiras introduções de animais zebuínos ao Brasil. Sem segregação específica da raça, muitos animais provenientes da Índia eram considerados como zebuínos e, a partir de cruzamentos com o gado nacional, resultaram em animais

cuja pureza racial foi mascarada pela mistura de alelos taurinos (Mariante et al., 1999). O baixo índice de diferenciação entre as raças Indubrasil e Gir (0,044) se dá devido à formação da raça Indubrasil pelos cruzamentos das raças Nelore, Guzerá e Gir (Vercesi Filho et al., 2002), enquanto que a raça Tabapuã possui alelos das raças Nelore e Guzerá (Oliveira et al., 2015).

A análise de UPGMA, utilizando as distâncias genéticas de Reynolds, agrupou a raça Curraleira com as raças zebuínas (Figura 1a e 1b). A proximidade dessa raça com as raças Gir, Sindi e Tabapuã pode estar relacionada com cruzamentos desses animais com raças zebuínas, no intuito de aumentar a produtividade da raça localmente adaptada. Além disso, diversos trabalhos realizados com esse gado identificaram aumento de endogamia entre os indivíduos e, dessa forma, seu uso em cruzamentos com animais zebuínos pode estar influenciando sua composição genética e aumenanto a diversidade (Egito et al., 2007; Oliveira et al., 2012). Outros autores sugerem a participação das subespécies (*Bos taurus taurus* e *Bos taurus indicus*) na formação dessa raça, devido ao dimorfismo presente no cromossomo Y (Britto e Mello, 1999; Issa et al., 2009). Entretanto, deve-se frisar que a má gestão do recurso genético pode descaracterizar a raça, principalmente se essa já se encontra em estado de risco e com reduzido tamanho populacional (Delgado et al., 2011; Fiovaranti et al., 2011; Liron et al., 2006; Martinéz et al., 2012).

Os resultados da AMOVA (Tabela 3) evidenciam que maior da parte da variação encontra-se dentro de grupos/raças (85% para subespécies, 89,56% para europeus e 94,66% para zebuínos). Essa variação favorece melhor adaptação dos animais em ambientes desafiadores ou em condições diversificadas de produção, além de ser importante na recuperação de recursos genéticos em risco de extinção (Notter, 1999). Por outro lado, a variação contida entre as raças desempenha um papel importante nos benefícios da heterose e da complementaridade (Toro & Caballero, 2005). Resultados semelhantes foram encontrados em estudos com raças localmente adaptadas e raças comerciais criadas no Brasil (Egito et al., 2007; Serrano et al., 2004). Lirón et al. (2006) relataram que apenas 1% da variação aconteceu devido a diferenças entre as raças crioulas da Argentina e da Bolívia, valor inferior ao estimado neste estudo (10,44%) entre as raças localmente adaptadas.

A raça Curraleira teve maior distância das outras raças europeias (Figura 2a). Adicionalmente, a maior dispersão dessa raça sugere maior diversidade genética,

possivelmente, consequência da sua maior relação com as raças zebuínas (Issa et al., 2009). Na mesma figura, visualiza-se que as linhgens Caracu Corte e Caracu Caldeano estão distantes das demais raças e próximas entre si. O Caracu Caldeano, única linhagem com aptidão para leite, apresentou altas distâncias genéticas em combinação com as raças Pantaneira, Curraleira e Franqueira, possivelmente em virtude do trabalho realizado na fazenda Chiqueirão no estado de Minas Gerais, que manteve o rebanho isolado desde 1940 e passou a produzir seus próprios reprodutores, permitindo a recuperação e, consequentemente, a preservação desse recurso genético (Queiroz et al., 2005; Serrano et al., 2005).

Por outro lado, a raça Caracu Corte possui maior tamanho efetivo, com superior inserção nos sistemas de produção, principalmente com a utilização de touros em cruzamentos com vacas zebuínas, gerando mestiços com alto grau de heterose (Pereira et al., 2005). Segundo Delgado et al. (2012), a discriminação das raças localmente adaptadas pode estar atribuída aos altos valores de F_{ST} e aos baixos níveis de fluxo gênico na população. O movimento de um ou mais indivíduos, por meio da migração, tende a ser suficiente para prevenir a diferenciação entre as populações. As estimativas de F_{ST} (0,1044) e Nm (1,41) indicam moderada diferenciação genética e pequeno fluxo gênico entre a maioria das raças/linhgens (Tabela 3). Resultados semelhantes foram relatados num estudo com bovinos localmente adaptados do Panamá e raças comerciais de *Bos taurus* (Cortés et al., 2010).

A raça Gir mostrou uma maior dispersão, na análise de ACP, em relação às raças Tabapuã, Indubrasil e Sindi, possivelmente em virtude do maior número de animais estudados (Figura 2b). As estimativas de F_{ST} e Nm revelam menor diferenciação genética e elevado fluxo gênico entre os indivíduos, provavelmente devido à seleção empregada nesses indivíduos, podendo considerá-los como unidades panmíticas (Tabela 3). Estudos com zebuínos na América (Villalobos-Cortés et al., 2015) e zebuínos no Sudão (Hussein et al., 2015) observaram resultados semelhantes de F_{ST} e Nm. Porém, Dani et al. (2008), estudando bovinos Nelore do Brasil, obtiveram estimativas 0,0840 e 2,7250 para F_{ST} e Nm, respectivamente.

Analisando todas as raças, o primeiro nível de agrupamento indicou um valor de K igual a 2, refletindo a divisão entre europeus localmente adaptados e zebuínos (Figuras 3A e 4). Além disso, níveis de introgressão de alelos europeus e zebuínos em ambas as direções foram identificados, principalmente na raça Curraleira, cuja

proximidade com as raças zebuínas pode ser observada pelo gráfico *Neighbor-Net* (Figura 1b).

O padrão de mistura presente em todas as raças é decorrência da introdução e utilização de zebuínos no final do século XIX, com o intuito de melhorar a produtividade das raças nacionais. Assim, as raças localmente adaptadas serviram de base para a formação das raças zebuínas, que, atualmente, possuem o maior rebanho no país (Dani et al., 2008; Euclides Filho, 2009; Mariante et al., 1999; Primo, 1992). Esses resultados são concordantes com um estudo de diversidade com raças europeias localmente adaptadas e zebuínas comerciais criadas no Brasil (Egito et al., 2007) e identificação de níveis de ascendência europeia nas raças zebuínas brasileiras Nelore e Gir (O'Brien et al., 2015).

Para as raças/linhagens localmente adaptadas, o valor de K indicado foi igual a 3, identificando níveis de mistura nas raças Franqueira, Pantaneira, Curraleira e Caracu Corte (Figuras 3B e 5). A análise de inferência bayesinana pode ainda distinguir o Caracu Caldeano das demais raças, provavelmente devido a sua formação, ao tipo de criação direcionada à exploração leiteira e pelo isolamento mantido desde 1893 (Queiroz et al., 2005). Além disso, essa linhagem é uma população homogênea, oriunda de poucos animais da raça Caracu, caracterizando efeito fundador. Outros estudos envolvendo a raça Caracu revelaram integridade na composição genética e, consequentemente, distinção em relação às outras raças localmente adaptadas e raças zebuínas comerciais (Delgado et al., 2011; Egito et al., 2007; Egito et al., 2014).

A variação na proporção de populações ancestrais nas raças Franqueira, Pantaneira e Curraleira sugere que, embora fenotipicamente caracterizados, esses animais não podem ser considerados de raças distintas em nível genômico (Figura 5). Na raça Pantaneira, níveis uniformes de mistura foram observados e atribuídos às maiores estimativas de diversidade genética (Tabela 2). O histórico dessa raça confirma a influência de descendentes das raças Franqueiro e Curraleiro em sua formação (Mazza et al., 1992; Serrano et al., 2004), podendo ser visualizado na Figura 8. Para a raça Caracu Corte, a variação foi menor, com predominância de alelos que contribuíram para a formação do Caracu Caldeano.

De acordo com Primo et al. (1992), a distinção entre as raças localmente adaptadas ocorreu pela miscigenação de raças fundadoras, provenientes de grupos pequenos, possibilitando a formação de grupos raciais diversificados e com grande

variabilidade genética (Tabela 2). Tal afirmação é confirmada pela estruturação formada com o valor de K igual a 5, que permitiu identificar pequenas diferenças genéticas (Figura 5).

Nas raças zebuínas, um padrão de estruturação complexo foi observado para a raça Gir e mais uniforme para as demais raças com um K igual a 4 (Figuras 3C e 6). A presença de mistura na raça Gir também foi relatada por Brasil et al. (2013), Gautier et al. (2010) e por Shan et al. (2012). A variabilidade genética presente na raça Gir pode ser justificada pelo gerenciamento da raça durante sua introdução no Brasil. As primeiras importações foram realizadas entre os anos de 1870 e 1962, estabelecendo, neste período, subpopulações para produção de carne e outras para produção de leite (Santana et al., 2014).

O Gir Leiteiro é uma subpopulação da raça Gir selecionada para a produção leiteira, sendo que muitos desses animais foram cruzados com o gado Holandês, Angus e Mocho Nacional, para a formação do Gir Mocho (Brasil et al., 2013; Leão et al., 2013; Reis Filho et al., 2010). Diversos trabalhos de estrutura de população evidenciaram a redução do tamanho efetivo populacional e, consequentemente, o aumento de endogamia entre os indivíduos da raça Gir (Malhado et al., 2010; Faria et al., 2009; Reis Filho et al., 2010). Entretanto, estimativas de diversidade genética (Tabela 2) revelam que o programa de melhoramento genético da raça Gir vem desempenhando papel importante para sua melhoria e gestão.

Para as raças Indubrasil, Sindi e Tabapuã também se observou indício de mistura, porém uniforme e baseado na proporção das populações ancestrais (Figura 7). O gado Sindi foi a única raça que apresentou provável homogeneidade na população, resultado comprovado pela estatística de F_{IS} (0,01235), que pode sugerir pequeno grau de endogamia entre os indivíduos, entretanto pouco expressivo diante do nível observado de diversidade da raça (Tabela 2). Diversos estudos também relataram níveis de diversidade genética para a raça Sindi (Egito et al., 2007; Villalobos-Cortés et al., 2015; Santana et al., 2014).

As estimativas de diversidade observadas nas raças/linhagens europeias localmente adaptadas e zebuínas permitem sugerir que esses indivíduos podem ser explorados para a conservação e melhoramento genético. Animais que apresentam mais *loci* heterozigotos têm maior diversidade alélica e mais alternativas de adaptação frente às mudanças do clima e do setor produtivo. Isso é importante para os zebuínos, que são

criados em diferentes condições de produção no Brasil e para os europeus localmente adaptados, que também sobrevivem nas diferentes regiões do país e que são alvos importantes e viáveis para a conservação.

CONCLUSÕES

A existência de variabilidade entre e dentro das raças/linhagens europeias localmente adaptadas sugere boas perspectivas para conservação e utilização dos animais Caracu Corte, Caracu Caldeano, Franqueiro, Curraleiro e Pantaneiro. Resultado semelhante foi observado para as raças zebuínas Indubrasil, Gir, Tabapuã e Sindi, o que permite que estes animais sejam explorados via seleção.

Presença de estruturação nas raças/linhagens localmente adaptadas sugere que a adaptação em diferentes ambientes permite considerá-las como materiais genéticos distintos. Entretanto, observa-se certo grau de mistura com zebuínos, especialmente na raça Curraleira. Já o ecótipo Caracu Caldeano apresenta-se como sendo uma população extremamente homogênea.

Maior fluxo gênico entre as raças zebuínas indica origem comum e cruzamentos entre animais das raças importadas da Índia. Os níveis de endogamia foram baixos na maioria das raças e moderado na raça Sindi, indicando controle nos acasalamentos de animais aparentados. Embora exista grande caracterização fenotípica na raça Gir, ela apresentou padrão de mistura muito acentuado, revelando pouca pureza em nível genômico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOSTA, A. C.; UFFO, O.; SANZ, A.; RONDA, R.; OSTA, E.; RODELLAR, C. et al. Genetic diversity and differentiation of five Cuban cattle breeds using 30 microsatellite loci. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.130, p. 79-86, 2013.

AJMONE-MARSAN, P.; GARCIA, J. F.; LENSTRA, J. A.; CONSORTIUM, T. G. On the origin of cattle: how Aurochs became cattle and colonized the word. **Evolutionary Anthropology**, v.19, p.148–157, 2010.

ARMSTRONGE, E.; POSTIGLIONI, A.; MARTINÉZ, A.; RINCÓN, G.; VEJA-PLA, J. L. Microsatellite analysis of a sample of Uruguayan Creole bulls (*Bos taurus*). **Genetics and Molecular Biology**, v.29, n.2, p. 267-272, 2006.

BIANCHINI, E.; MCMANUS, C.; LUCCI, C. M.; FERNANDES, M. C. B.; PRESCOTT, E.; MARIANTE, A. S.; EGITO, A. A. Características corporais associadas com a adaptação ao calor em bovinos naturalizados brasileiros. **Pesquisa Agropecuária Brasileira,** v.41, n.9, p.1443-1448, 2006.

BOETTCHER, P. J.; TIXIER-BOICHARD, M.; TORO, M. A.; SIMIANER, H.; EDING, H.; GANDINI, G. et al. Objectives, criteria and methods for using molecular genetic data in priority setting for conservation of animal genetic resources. **Animal Genetics**, v.41 (Suppl. 1), p.64–77, 2010.

BRADLEY, D. G.; LOFTUS, R. T.; CUNNINGHAM, P.; MACHUGH, D. Genetics and domestic cattle origins. **Evolutionary Anthropology,** p.79-86, 1998.

BRASIL, B. S. A. F.; COELHO, E. G. A.; DRUMMOND, M. G.; OLIVEIRA, D. A. A. Genetic diversity and differentiation of exotic and American commercial cattle breeds raised in Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v.12 (4), p.5516-5526, 2013.

BRITTO, C. M. C.; MELLO, M. L. Morphological dimorphism in the y chromosome of “pé-duro” cattle in the Brazilian state of Piauí. **Genetics and Molecular Biology**, v.22, n. 3, p.369-373, 1999.

CORTÉS, A. I. V.; MARTÍNEZ, A. M.; ESCOBAR, C.; VEJA-PLA, J. L.; DELGADO, J. V. Study of genetic diversity of the Guaymi and Guabala bovine populations by means of microsatellites. **Livestock Science,** v.131, p.45-51, 2010.

COUTINHO, L. L.; ROSÁRIO, M. F.; JORGE, E. C. Biotecnologia animal. **Estudos Avançados**, v.24 (70), p.123-147, 2010.

CULMAN, S. W.; BUKOWSKI, R.; GAUCH, H. G.; CADILLO-QUEIROZ, H.; BUCKLEY, D. H. T-REX: Software for the Processing and Analysis of T-RFLP data. **BMC Bioinformatics,** v.10:171, p. 1-24, 2009.

DANI, M. A. C.; HEINNEMAN, M. B.; DANI, S. U. Brazilian Nelore cattle: a melting pot unfolded by molecular genetics. **Genet. Mol. Res**., v.7(4), p.1127-1137, 2008.

DELGADO, J. V.; MARTÍNEZ, A. M.; ACOSTA, A.; ÁLVAREZ, L. A.; ARMSTRONG, E.; CAMACHO, E. et al. Genetic characterization of Latin-American creole cattle using microsatellite markers. **Animal Genetics**, v.43, p.2–10, 2011.

EARL, D. A.; VONHOLDT, B. M. STRUCTURE HARVESTER: a website and program for visualizing STRUCTURE output and implementing the Evanno method. **Conservation Genetics Resources,** v.4, n.2, p.359-361, 2012.

EGITO, A. A.; LARA, M. A. C.; ALBUQUERQUE, M. S. M.; MARTINEZ, A. M.; LANDO, V.; JULIANO, R. S. et al. Estrutura populacional e diversidade genética de raças bovinas brasileiras localmente adaptadas. **Actas Iberoamericanas de Conservación Animal,** v.4, p.16-18, 2014.

EGITO, A. A.; PAIVA, S. R.; ALBUQUERQUE, M. S. M.; MARIANTE, A. S.; ALMEIDA, L. D.; CASTRO, S. R.; GRATTAPAGLIA, D. Microsatellite based genetic diverity and relationshios among tem creole and comercial cattle breeds raised in Brasil. **BMC Genetics,** v.8:83, p. 1-14, 2007.

EUCLIDES FILHO, K. Evolução do melhoramento genético de bovinos de corte no Brasil**. Revista Ceres**, v.56, n.5, p. 620-626, 2009.

EVANNO, G.; REGNAUT, S.; GOUDET, J. Detecting the number of clusters of individuals using the software structure: a simulation study. **Molecular Ecolology,** v.14, n.8, p.2247-2620, 2005.

EXCOFFIER, L.; LISCHER, H. E. L. Arlequin suite ver 3.5: A new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. **Molecular Ecology Resources,** v.10, p.564-567, 2010.

FARIA, F. J. C.; FILHO, A. E. V.; MADDALENA, F. E.; JOSAHKIAN, L. A. Pedigree analysis in the Brazilian Zebu breeds. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.126, p.148-153, 2009.

FIOVARANTI, M. C. S.; JULIANO, R. S.; COSTA, G. L.; ABUD, L. J.; CARDOSO, V. S.; CARPIO, M. G.; COSTA, M. F. O. Conservación del bovino Curraleiro: cuantificación del censo y caracterización de los criadores. **Animal Genetic Resources**, v. 48, p.109-116, 2011.

GAUTIER, M.; LALOE, D.; MOAZAMI-GOUDARZI, K. Insights into the genetic history of frech cattle from dense SNP data on 47 worldwide breeds. **PLoS ONE** 5(9): e13038, p.1-11, 2010.

GAUTIER, M.; NAVES, M. Footprintis of selection in the ancestral admixture of a new world creole cattle breed. **Molecular Ecology**, v. 20, p. 3128-3143, 2011.

GIOVAMBATTISTA, G.; RIPOLI, M. V.; DE LUCA, J. C.; MIROL, P. M.; LIRÓN, J. P.; DULOUT, F. N. Male-mediated introgression of *Bos indicus* genes into Argentine and Bolivian creole cattle breeds. **Animal Genetics,** v. 31, p.302–305, 2000.

HAMMER, Ø. H.; DAVID, A.T.; PAUL, D. R. Past: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. **Palaeontologia Electronica**, v.4, issue 1, p.1-9, 2001.

HUSSEIN, I. H.; ALAM, S. S.; MAKKWI, A. A. A.; SID-AHMED, S. E.; ABDOON, A.; HASSANANE, M. Genetic diversity between and within Sudanese zebu cattle breeds using microsatellite markers. **Research in Genetics**, v. 2015 (2015), p. 1-16, 2015.

ISSA, E. C.; JORGE, W.; EGITO, A. A.; SERENO, J. R. B. Cytogenetic analysis of the y chromosome of native Brazilian bovine breeds: preliminary data. **Archivo de Zootecnia**, v.58 (221), p.93-101, 2009.

JAKOBSSON, M.; ROSENBERG, N. A. CLUMPP: A cluster matching and permutation program for dealing with label switching and multimodality in analysis of population structure. **Bioinformatics**, v.23, n.14, p.1801-1806, 2007.

JORGE, W. A genômica bovina – Origem e evolução de taurinos e zebuínos. **Veterinária e Zootecnia,** v.20(2), p.217-237, 2013.

LEÃO, G. F. M.; PIVATTO, D. R. D.; CARNEIL, H.; RODRIGUES, M. G. K.; BRAGA, R. A.; SILVA, M. R. H.; TEXEIRA, P. P. M. Melhoramento genético em zebuínos leiteiros – uma revisão. **Agropecuária Científica no Semiárido**, v.9, n.4, p.9-14, 2013.

LIN, B. Z.; SASAZAKI, S.; MANNEN, H. Genetic diversity and structure in *Bos taurus* and *Bos indicus* populations analyzed by SNP markers. **Animal Science Journal**, v.81, p.281–289, 2010.

LIRÓN, J. P.; BRAVI, C. M.; MIROL, P. M.; PERAL-GARCÍA, P.; GIOVAMBATTISTA, G. African matrilineages in American Creole cattle: evidence of two independent continental sources. **Animal Genetics**, v.37, p.379–382, 2006.

MACHADO, M. A.; SCHUSTER, I.; MARTINEZ, M. L.; CAMPOS, A. L.; Genetic diversity of four cattle breeds using microsatellite markes. **Revista Brasileira de Zootecnia,** v.32, n.1, p.93-98, 2003.

MALHADO, C. H. M.; CARNEIRO, P. L. S.; MALHADO, A. C. M.; MARTINS, J. A. M.; MARTINS FILHO, R.; BOZZI, R. History of registered Gyr breed in Brazilian Northeast: population structure and genetic improvement of growth traits. **Ciência Rural**, v.40, n.6, p. 1385-1391, 2010.

MARIANTE, A. da S.; ALBUQUERQUE, M. do S. M.; EGITO, A. A.; MCMANUS, C. Advances in the Brazilian animal genetic resources conservation programme. **AGRI**, v. 24, p.109-123, 1999.

MARTIÍNEZ, A. M.; GAMA, L. T.; CANÓN, J.; GINJA, C.; DELGADO, J. V.; DUNNER, S. Genetic Footprints of Iberian Cattle in America 500 Years after the Arrival of Columbus. **PLoS ONE,** v.7(11): e49066, p. 1-13, 2012.

MAUDET, C.; LUIKART, G.; TABERLET, P. Genetic diversity and assignment test among seven Frech cattle breeds based on microsatellite DNA analysis. **Journal of Animal Science,** v. 80, p. 942-950, 2002.

MAZZA, M. C. M.; MAZZA, C. A.; SERENO, J. R. B.; SANTOS, S. A. L.; MARIANTE, A. S. Conservation of pantaneiro cattle in Brazil historical origin. **Zootecnia**, v.41, n.154 (extra), p. 443-453, 1992.

MCKAY, S. D.; SCHNABEL, R. D.; MURDOCH, B. M.; MATUKUMALLI, L. K.; AERTS, J.; COPPIETERS, W et al. Na assessment of population structure in eight breeds of cattle using a whole genome SNP panel. **BMC Genetics**, v.9:37, p.1-9, 2008.

MCMANUS, C.; PRESCOTT, E.; PALULO, G. R.; BIANCHINI, E.; LOUVANDINI, H.; MARIANTES, A. S. Heat tolerance in naturalized Brasilian cattle breeds. **Livestock Science**, v.120, p.256-264, 2009.

MCTAVISH, E. J.; DECKER, J. E.; SCHANBEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; HILLIS, D. M. New world cattle show ancestry from multiple independent domestication events. **PNAS**, v.110, n.15, p.1398-1406, 2012.

MONA, S.; CATALANO, G.; LARI, M.; LARSON, G.; BOSCATO, P.; CASOLI, A. et al. Population dynamic of the extinct European aurochs: genetic evidence of a north-south differentiation pattern and no evidence of post-glacial expansion. **BMC Evolutionary Biology,** v.10:83, p.1-13, 2010.

NICOLAU, C. V. J.; SILVA, R. G.; MOTA, L. S. L. S.; VERÍSSIMO, C. J. Características da pele e do pelame em bovinos da raça Caracu. **Archivos de Zootecnia**., v.53, p.25-34, 2004.

NOTTER, D. R. The importance of genetic diversity in livestock populations of the future. **Journal of Animal Science,**v.77, p.61-69, 1999.

O'BRIEN, A. M. P.; HOLLER, D.; BOISON, S. A.; MILANESI, M.; BOMBA, L.; UTSUNOMIYA, Y. Low levels of taurine introgression in the current Brazilian Nelore and Gir indicine cattle populations. **Genetics Selection Evolution**, v.47 n.37, p. 1-7, 2015.

OLIVEIRA, A. P. F.; CARVALHO, J. H.; MIRETTI, M. M.; LARA, M. A. C.; CONTEL, E. P. B. Genetic diversity of the Brazilian Creole cattle Pé-duro assessed by microsatellites and mitochondrial DNA. **Revista Brasileira de Zootecnia,** v.41, n.11, p.2316-2322, 2012.

OLIVEIRA, A. P.; MALHADO, C. H. M.; BARBOSA, L. T.; MARTINS FILHO, R.; CARNEIRO, P. L. S. Inferência bayesiana na avaliação genética de bovinos da raça tabapuã do nordeste brasileiro. **Revista Caatinga**, v.28, n. 4, p. 227–234, 2015.

PATTERSON, N.; PRINCE, A. L.; REICH, D. Population structure and eigen analysis. **PLoS Genetics,** v.2(12): e190, 2006.

PEREIRA, M. C.; MERCADANTE, M. E. Z.; ALBUQUERQUE, L. G.; RAZOOK, A. G. Estimativa de ganho genético a partir de diferenciais de seleção e parâmetros

populacionais em um rebanho Caracu. **Revista Brasileira de Zootecnia,** v.34, n.6, p.2245-2252, 2005.

PORTO NETO, L. R.; BARENDSE, W. Effect of SNP origin on analyses of genetic diversity in cattle. **Animal Production Science**, v. 50, p.792–800, 2010.

PRIMO, A. T. El ganado bovino ibérico em las Américas: 500 anos después. **Zootecnia**, v.41, n.154, p. 421-432, 1992.

PRITCHARD, J. K.; STEPHENS, M.; DONNELLY, P. Inference of Population Structure Using Multilocus Genotype Data. **Genetics**, v.155, p.945-959, 2000.

QUEIROZ, S. A.; PELICIONI, L. C.; SILVA, B. F.; SESANA, J. C.; MARTINS, M. I. E. G.; SANCHES, A. Índices de Seleção para um Rebanho Caracu de Duplo Propósito. **Revista Brasileira de Zootecnia,** v.34, n.3, p.827-837, 2005.

REIS FILHO, J. C.; LOPES, P. S.; VERNEQUE, R. S.; TORRES, R. A.; TEODORO, R. L.; CARNEIRO, P. L. S. Population structure of Brasilian Gyr dairy cattle. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.39, n.12, p.2640-2645, 2010.

REYNOLDS, J.; WEIR, B. S.; COCKERHAM, C. C. Estimation of the coancestry coesfficiente: basis for a short-term genetic distance. **Genetics**, v.105, p. 767-779, 1983.

ROSENBERG, N. A. DISTRUCT: a program for the graphical display of population structure. **Molecular Ecology Notes**, v.4, p.137-138, 2004.

ROUSSET, F. GENEPOP'007: a complete re-implementation of the genepop software for Windows and Linux. **Molecular Ecology Resources**, v.8, n.1, p.103-106, 2008.

SANTANA Jr M L, PEREIRA R J, BIGNARDI A B, EL FARO L, TONHATI H, ALBUQUERQUE L G. History, structure, and genetic diversity of Brazilian Gir cattle. **Livestock Science**, v.163, p.26-33, 2014.

SERRANO, G. M.; EGITO, A. A.; MCMANUS, C.; MARIANTE, A. S. Estrutura genética de populações de raças bovinas brasileiras inferida por marcadores RAPD. **Archivos de Zootecnia**, v.54, p.409-414, 2005.

SERRANO, G. M.; EGITO, A. A.; MCMANUS, C.; MARIANTE, A. S. genetic diversity and population structure of Brazilian native bovine breeds. **Pesquisa Agropecuária Brasileira,** v.39, n.6, p.543-549, 2004.

SHAN, T. M.; PATEL, J. S.; BHONG, C. D.; DOIPHODE, A.; UMRIKAR, U. D.; MARMAR, S. S. Evaluation of genetic diversity and population structure of West-central Indian cattle breeds. **Animal Genetics**, v.44, p.442–445, 2012.

TORO, M. A.; CABALLERO, A. Characterization and conservation of genetic diversity in subdivided populations. **Philosophical Transactions of the Royal Society Biology,** v.360, p.1367-1378, 2005.

ULLOA-ARVIZU, R.; GAYOSSO-VÁZQUEZ, A.; RAMOS-KURI, M.; ESTRADA, F. J.; MONTANO, M.; ALONSO, R. A. Genetic analysis of Mexican criollo cattle populations. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.125, p.351–359, 2008.

VERCESI FILHO, A. E.; CARVALHO, F. F. J.; MADALENA, F. E.; JOSAHKIAN, L. A. Estrutura populacional do rebanho Indubrasil registrado no Brasil. **Archivos Latinoamericanos de Producción Animal**, v.10(2), p.86-92, 2002.

VILLALOBOS-CORTÉS A, MARTÍNEZ A, VEJA-PLA J L, LANDI V, QUEIROZ J, MARQUES J R. et al. Genetic relationships among five zebu breeds naturalized in America accessed with molecular markers. **Italian Journal of Animal Science**, v.14, p.158-162, 2015.

ZIMIN, A.V.; DELCHER, A.; FLOREA, L.; KELLEY, D. R.; SCHATZ, M. C.; PUIU, D. et al. A whole-genome assembly of the domestic cow, *Bos taurus*. **Genome Biology**, v. 10, issue. 4, p. 1-42, 2009.

IV-CAPÍTULO II

IDENTIFICAÇÃO DE ASSINATURAS DE SELEÇÃO EM LINHAGENS SELECIONADAS PARA PRODUÇÃO DE LEITE E PARA GANHO DE PESO NA RAÇA CARACU

RESUMO: A identificação de assinaturas de seleção permite obter conhecimento acerca dos processos evolutivos que atuam sobre essas raças e informações funcionais sobre genes que determinam a caracterização do genoma. Objetivou-se identificar e caracterizar regiões genômicas prováveis de estar sob seleção em bovinos localmente adaptados das linhagens Caracu (carne) e Caracu Caldeano (leite), com finalidade de identificar genes envolvidos com diferenças produtivas e adaptativas entre eles. A análise de F_{ST} identificou 21 regiões genômicas relacionadas com características adaptativas como resistência a altas temperaturas e desenvolvimento da epiderme, bem como produtivas para carne e leite. Os principais genes envolvidos com produção de carne foram *family with sequence similarity 186, member B (FAM186B), KIAA1244 ortholog (KIAA1244)* e *cadherin-like 23 (CDH23)* e *transcription factor CP2 (TFCP2).* Já na linhagem Caracu Caldeano foram identificados os genes *PERP TP53 apoptosis effector (PERP), solute carrier family 39, metal ion transporter, member 11 (SLC39A11)* e *complement component 6 (C6)* para resistência de doenças metabólicas em vacas de alta produção e *mucin 19, oligomeric (MUC19)* para composição do leite. Foram identificadas 21 regiões candidatas ao arrasto seletivo na raça Caracu, contendo 47 genes candidatos que podem explicar a presença de QTL nessas regiões. Na linhagem Caracu Caldeano, ressaltam-se os genes *MUC19* e *SLC39A11*, conhecidos por estarem envolvidos na síntese da composição do leite e no metabolismo reprodutivo em vacas de alta produção, respectivamente. Para o Caracu Corte, foram encontrados os genes *TFCP2*, *KIAA1244*, *CDH23* e *FAM186B*, todos envolvidos direta ou indiretamente no crescimento muscular e na qualidade da carne.

Palavras-chave: *Bos taurus taurus*, bovinos localmente adaptados, marcas de seleção

IV – CHAPTER II

IDENTIFICATION OF SELECTION OF SIGNATURES ON STRAINS SELECTED FOR MILK PRODUCTION AND WEIGHT GAIN IN RACE CARACU

ABSTRACT - The identification check signatures allows to obtain knowledge about the evolutionary processes that act on these races and functional information about genes that determine the characteristics of the genome. This study aimed to identify and characterize genomic regions likely to be under selection in cattle locally adapted strains of Caracu (meat) and Caracu Caldeano (milk), with the purpose of identifying genes involved in productive and adaptive differences between them. The F_{ST} analysis identified 21 genomic regions associated with adaptive features such as high temperature resistance and development of the epidermis as well as for meat and milk production. The main genes involved in meat production were *family with sequence similarity 186, member B (FAM186B), ortholog KIAA1244 (KIAA1244)* and *cadherin-like 23 (CDH23)* and *transcription factor CP2 (TFCP2)*. While, in line Caracu Caldeano were identified, *PERP TP53 genes apoptosis effector (PERP), solute carrier family 39, ion metal transporter, member 11 (SLC39A11)* and *complement component 6 (C6)* for resistance of metabolic diseases in high yielding cows and *mucin 19, oligomeric (MUC19)* for milk. 21 regions were identified candidates to selective trawling the Caracu containing 47 candidate genes that may explain the presence of QTL in these regions. In Caracu Caldeano line, we emphasize the *MUC19* and *SLC39A11* genes known to be involved in the synthesis of milk composition and reproductive metabolism in high producing cows, respectively. For Caracu cut the *TFCP2* genes were found, *KIAA1244*, *CDH23* and *FAM186B*, all directly or indirectly involved in muscle growth and meat quality.

Keywords: *Bos tauru taurus*, locally adapted cattle, checkmarks

INTRODUÇÃO

O Caracu é uma raça de origem europeia (*Bos primigenius taurus*), formada pelo cruzamento de várias raças portuguesas trazidas ao Brasil durante o período colonial, no início do século XVI. A princípio, esses animais foram utilizados para tração e, posteriormente, direcionados para exploração de carne e leite em algumas regiões do país (Dias, 2012; Mercadante, 2005). Por vários séculos, a seleção natural possibilitou a esses animais adaptação aos fatores climáticos, nutricionais e parasitários adversos ao seu local de origem, que contribuíram para que adquirissem resistência ao calor, menor exigência alimentar e maior resistência a endo e ectoparasitas. Além disso, durante a domesticação, o gado Caracu foi mantido como raça pura em algumas regiões isoladas no estado de São Paulo para produção de carne e selecionado no estado de Minas Gerais para produção de leite, originando a linhagem "Caracu Caldeano" (McManus et al., 2010).

A identificação de regiões sujeitas à seleção é um dos principais interesses da genética evolutiva e as suas consequências sobre a modificação das espécies na atualidade. Esses estudos podem auxiliar o entendimento de processos envolvidos na evolução dos genomas até a descoberta da função de genes ou regiões genômicas (Nielsen, 2005). Além disso, as seleções natural e artificial, ao longo dos anos, podem conduzir à ampla variação fenotípica e diferenciação genética entre diversas raças bovinas, permitindo a identificação de *loci* submetidos à seleção adaptativa (Flori et al., 2010). Como consequência, essa diferenciação pode moldar padrões de variação genética das regiões selecionadas, deixando assinaturas de seleção que fornecem informações sobre mecanismos de mudança do genoma e que podem ser utilizadas para identificar os *loci* sujeitos à seleção (Stela et al., 2010; Oleksyk et al., 2010).

O estudo das marcas de seleção é explicado pela teoria da neutra, que considera as mutações neutras (sem mudanças sobre a aptidão do indivíduo) mais frequentes que as mutações com efeitos sobre a adaptação dos animais na população. Nesse caso, quando uma mutação é favorável, a tendência é que sua frequência na população seja elevada. Esse processo influencia a combinação do alelo selecionado com os outros alelos neutros próximos à mutação, causando um fenômeno denominado arrasto seletivo (Charlesworth, 2006).

Vários métodos têm sido desenvolvidos para a detecção de assinaturas de seleção por meio de análise genômica. A estatística F_{ST} (coeficiente de endogamia das subpopulações em relação à população total) identifica a diferenciação genética entre populações para múltiplos *loci* e compara as estimativas observadas com as esperadas sob neutralidade (Bonhomme et al., 2010). Quando uma seleção positiva atua sobre determinada população, a região ao redor do *locus* selecionado apresenta diminuição dos níveis de diversidade dentro da população e aumento destes níveis entre as populações, levando a valores de F_{ST} mais altos do que o esperado pela teoria neutra (Beaumont, 2005).

Assim, objetivou-se detectar, por meio da estatística F_{ST}, regiões genômicas sob seleção e caracterizá-las com a finalidade de identificar genes envolvidos com as diferenças produtivas e adaptativas no bovino da raça Caracu e sua linhagem Caracu Caldeano.

MATERIAL E MÉTODOS

Sessenta e cinco animais (41 Caracu Caldeano e 24 Caracu) foram genotipados utilizando o *bovine SNP 777 BeadChip* (Illumina®). O *bovine SNP 777 BeadChip* (Illumina®) contém 777962 SNP distribuídos por todo o genoma bovino, os quais foram submetidos a um processamento adicional que constituiu na utilização apenas de SNP localizados nos cromossomos autossômicos de acordo com a versão alternativa UMD 3.1 do genoma bovino (Zimin et al., 2009), disponível em: http://bovinegenome.org/?q=umd_downloads) e com MAF > 0,02. Ao final deste processamento, restaram 650879 SNP que foram utilizados para realização deste trabalho.

A identificação de assinaturas de seleção com base na diferenciação entre populações por meio da estatística F_{ST} foi realizada utilizando o *software* BayeScan v2.1 (Foll e Gaggiotti, 2008). A estimativa dos valores de F_{ST} para cada *locus* é feita a partir da distribuição de Dirichlet e a identificação dos *loci* candidatos a estarem sob seleção é feita a partir da decomposição destes valores de F_{ST} utilizando regressão logística por meio da expressão:

$$log\left(\frac{Fst}{1 - Fst}\right) = \alpha_i + \beta_j$$

Para identificar se um determinado *locus* está sob seleção são utilizados dois modelos (completo e reduzido) utilizando o algoritmo iterativo Monte Carlo via Cadeias de Markov (MCMC). A probabilidade de a seleção estar atuando numa determinada região do genoma é estimada a partir da distribuição posterior, em que o primeiro modelo considera a presença de seleção e inclui os parâmetros α_i e β_j, e o segundo modelo não considera a seleção, sendo que, neste caso, inclui apenas o parâmetro β_j (Foll e Gaggiotti, 2008).

A interpretação das estimativas se dá por meio dos valores de α_i, em que valores diferentes de zero indicam que a seleção está atuando na população. Outro detalhe importante refere-se aos valores de α_i positivos, indicando seleção positiva, enquanto que valores negativos indicam seleção balanceadora (Foll e Gaggiotti, 2008). O controle de falsos positivos na análise é realizado por meio da probabilidade *a priori* do modelo neutro em relação ao modelo considerando seleção. Para isso, assumiu-se uma probabilidade *a priori* igual a 100 e a definição de SNP significativos considerando o p-valor igual a 0,01.

Os genes candidatos à seleção foram identificados por meio dos SNP considerados significativos pela análise de F_{ST}. A identificação destes genes se deu com base na versão alternativa UMD 3.1 do genoma bovino (Zimin et al., 2009), disponível em: http://bovinegenome.org/?q=umd_downloads). Quando um SNP significativo estava contido dentro de um gene, este foi considerado como candidato à seleção. Para os SNP significativos não localizados dentro de genes, foram considerados candidatos os genes mais próximos deste SNP em uma região de 25 kb antes e 25 kb depois do gene.

A análise funcional dos genes candidatos foi realizada por meio da plataforma DAVID (Huang et al., 2009). Como auxílio para busca literária científica, relacionado aos genes candidatos, utilizou-se as seguintes ferramentas: BOVINEGENOME.ORG (Reese et al., 2010; Childers et al., 2011), IHOP (Hoffman e Valencia, 2004) e CHILIBOT (Chen e Sharp, 2004).

RESULTADOS

A análise de F_{ST} mostra 94 SNP significativos (p-valor ≤ 0,01) comparando as linhagens Caracu (CA) e Caracu Caldeano (CC) (Tabela 4).

Tabela 4. SNP significativos nas análises de F_{ST} em bovinos da raça/linhagens Caracu e Caracu Caldeano.

Comparação*	SNP	Cromossomo	Posição	p-valor	A	F_{ST}
CA x CC	BovineHD0100001634	1	5012509	0,0015415	18,588	0,19858
CA x CC	BovineHD0100035940	1	127064068	0,0078206	19,213	0,20830
CA x CC	BovineHD0200022697	2	79010965	0,0028712	18,051	0,19228
CA x CC	BovineHD0200036497	2	125836443	0,0081900	19,092	0,20677
CA x CC	BovineHD0200037571	2	129296987	0,0076425	19,377	0,21011
CA x CC	BovineHD0500006919	5	23760604	0,0005001	20,917	0,22721
CA x CC	BovineHD0500008133	5	27774378	0,0071533	16,633	0,17636
CA x CC	BovineHD0500008210	5	28035141	0,0017372	17,849	0,18981
CA x CC	BovineHD0500008213	5	28048522	0,0000	23,329	0,25691
CA x CC	BovineHD0500008423	5	28676655	0,0022324	20,132	0,21786
CA x CC	BovineHD0500008431	5	28688761	0,0015415	20,216	0,21898
CA x CC	BovineHD0500008474	5	28845666	0,0093214	16,988	0,18158
CA x CC	BovineHD0500008518	5	29003352	0,0020787	20,197	0,21860
CA x CC	BovineHD0500008521	5	29019742	0,0012860	20,393	0,22096
CA x CC	BovineHD0500008528	5	29029409	0,0022324	20,131	0,21786
CA x CC	BovineHD0500008529	5	29030711	0,0013736	20,230	0,21909
CA x CC	BovineHD0500008841	5	30220454	0,0074820	16,941	0,18013
CA x CC	BovineHD0500008842	5	30222399	0,0067720	17,004	0,18085
CA x CC	BovineHD0500008843	5	30224569	0,0069650	16,950	0,18001
CA x CC	BovineHD0500008846	5	30238358	0,0017372	18,633	0,19891
CA x CC	BovineHD0500008847	5	30240009	0,0069650	16,895	0,17964
CA x CC	BovineHD0500008858	5	30289350	0,0098339	16,205	0,17277
CA x CC	BovineHD0500008899	5	30394579	0,0667	19,102	0,20428
CA x CC	BovineHD0500008900	5	30395381	0,0000	19,329	0,20689
CA x CC	BovineHD0500009246	5	31797367	0,0073718	17,628	0,18845
CA x CC	BovineHD0500009259	5	31812616	0,0028712	20,216	0,21893
CA x CC	BovineHD0500009260	5	31813820	0,0028712	18,073	0,19240
CA x CC	BovineHD0500009263	5	31817029	0,0028712	18,086	0,19254
CA x CC	BovineHD0500009264	5	31817721	0,0019147	18,015	0,19170
CA x CC	BovineHD0500009265	5	31818704	0,0023082	18,012	0,19188
CA x CC	BovineHD0500009267	5	31825300	0,0028712	18,020	0,19208
CA x CC	BovineHD0500009268	5	31827600	0,0031164	17,977	0,19151
CA x CC	BovineHD0500009271	5	31830484	0,0031164	17,875	0,19028
CA x CC	BovineHD0500009272	5	31833321	0,0002000	21,169	0,23031
CA x CC	BovineHD0500009273	5	31836544	0,0024576	17,936	0,19098
CA x CC	BovineHD0500009274	5	31837386	0,0031164	18,073	0,19282
CA x CC	BovineHD0500009275	5	31838288	0,0032507	17,890	0,19042
CA x CC	BovineHD0500009278	5	31849522	0,0008668	20,673	0,22425
CA x CC	BovineHD0500009280	5	31856323	0,0031164	17,951	0,19105
CA x CC	BovineHD0500009281	5	31858356	0,0031801	17,890	0,19036
CA x CC	BovineHD0500009283	5	31859764	0,0012860	18,486	0,19716
CA x CC	BovineHD0500009286	5	31880228	0,0020787	18,078	0,19265
CA x CC	BovineHD0500009298	5	31942379	0,0042784	17,555	0,18688
CA x CC	BovineHD0500009494	5	32738681	0,0047936	17,184	0,18268
CA x CC	BovineHD0500009495	5	32740542	0,0051838	17,374	0,18482
CA x CC	BovineHD0500009496	5	32741569	0,0066743	17,139	0,18242

CA x CC	BovineHD0500009675	5	33285636	0,0053777	17,383	0,18510
CA x CC	Hapmap57437rs29017167	5	38248775	0,0062927	17,195	0,18276
CA x CC	BovineHD0500010979	5	38359188	0,0091271	16,545	0,17627
CA x CC	BovineHD0500010981	5	38365859	0,0019147	17,867	0,18998
CA x CC	BTB-01700108	5	40664008	0,0012860	18,600	0,19856
CA x CC	BovineHD0500011649	5	40677626	0,00086684	18,710	0,19988
CA x CC	BovineHD0500011705	5	40917696	0,0085540	16,765	0,17870
CA x CC	BovineHD0500011717	5	40980009	0,00086684	18,268	0,19453
CA x CC	BovineHD0500012292	5	43004876	0,0024576	17,896	0,19053
CA x CC	BovineHD0500018395	5	65643489	0,0083718	17,013	0,18131
CA x CC	BovineHD0500020009	5	71274424	0,0033665	19,894	0,21549
CA x CC	BovineHD0600010277	6	36889292	0,0038230	17,280	0,18363
CA x CC	BovineHD0900021476	9	76941456	0,0072615	17,592	0,18778
CA x CC	BovineHD0900021478	9	76950816	0,0010366	20,763	0,22551
CA x CC	BovineHD0900021501	9	77057959	0,0028712	18,016	0,19185
CA x CC	BTB-01895465	9	91580703	0,0041675	17,525	0,18650
CA x CC	BovineHD1000006471	10	19741227	0,0080063	19,207	0,20808
CA x CC	BovineHD1500001902	15	7549611	0,0061983	17,782	0,18969
CA x CC	BovineHD1500002114	15	8325557	0,0095395	15,942	0,16954
CA x CC	BovineHD1900016734	19	58773208	0,0089307	16,794	0,17910
CA x CC	BovineHD2000009598	20	33425370	0,0039399	17,566	0,18705
CA x CC	BovineHD2000009600	20	33430750	0,0061983	17,671	0,18855
CA x CC	BovineHD2000009601	20	33436532	0,0064819	17,368	0,18494
CA x CC	BovineHD2000009602	20	33440129	0,0059345	17,446	0,18568
CA x CC	BovineHD2000009603	20	33441323	0,0057512	17,582	0,18732
CA x CC	BovineHD2000009606	20	33445416	0,0046953	17,634	0,18786
CA x CC	BovineHD2000009609	20	33451712	0,0066743	17,422	0,18545
CA x CC	BovineHD2000009610	20	33455306	0,0038230	17,537	0,18670
CA x CC	BovineHD2000009611	20	33459854	0,0048919	17,545	0,18669
CA x CC	BovineHD2000009614	20	33469689	0,0034816	17,463	0,18563
CA x CC	BovineHD2000009616	20	33470914	0,0057512	17,525	0,18654
CA x CC	BovineHD2000009617	20	33471558	0,0053777	17,456	0,18602
CA x CC	BovineHD2000009618	20	33474743	0,0063872	17,379	0,18493
CA x CC	BovineHD2000009621	20	33483625	0,0051838	17,428	0,18539
CA x CC	BovineHD2000009622	20	33485137	0,0057512	17,464	0,18591
CA x CC	BovineHD2000009623	20	33486517	0,0049903	17,665	0,18803
CA x CC	BovineHD2000009624	20	33489440	0,0046953	17,480	0,18589
CA x CC	BovineHD2000009625	20	33490278	0,0059345	17,516	0,18672
CA x CC	BovineHD2000009626	20	33491927	0,0010366	19,278	0,20676
CA x CC	BovineHD2000009629	20	33497401	0,0038230	17,435	0,18538
CA x CC	BovineHD2000009632	20	33502088	0,0061983	17,366	0,18489
CA x CC	BovineHD2000009633	20	33505909	0,0054732	17,553	0,18689
CA x CC	BovineHD2600006395	26	24768705	0,0041675	17,561	0,18694
CA x CC	BovineHD2600006396	26	24770057	0,0046953	17,572	0,18718
CA x CC	BovineHD2600006399	26	24775527	0,0046953	17,468	0,18594
CA x CC	BovineHD2600006400	26	24781114	0,0071533	17,469	0,18615
CA x CC	BovineHD2700000912	27	2773960	0,0087388	19,155	0,20768
CA x CC	Hapmap47359-BTA-3927	28	27977360	0,00036007	20,849	0,22630

* CA = Caracu; CC = Caracu Caldeano.

As assinaturas de seleção encontradas estão distribuídas por 12 dos 29 cromossomos autossômicos do genoma bovino (1, 2, 5, 6, 9, 10, 15, 19, 20, 26, 27 e 28).

Foi observada presença de agrupamentos de SNP significativos nos cromossomos 5 (seis *clusters* de 26 SNP), 9 (um agrupamento de dois SNP), 20 (um agrupamento de 21 SNP*)* e 26 (um agrupamento de quatro SNP) (Figura 7 e Tabela 5), indicando a possibilidade dessas regiões conterem genes sob seleção.

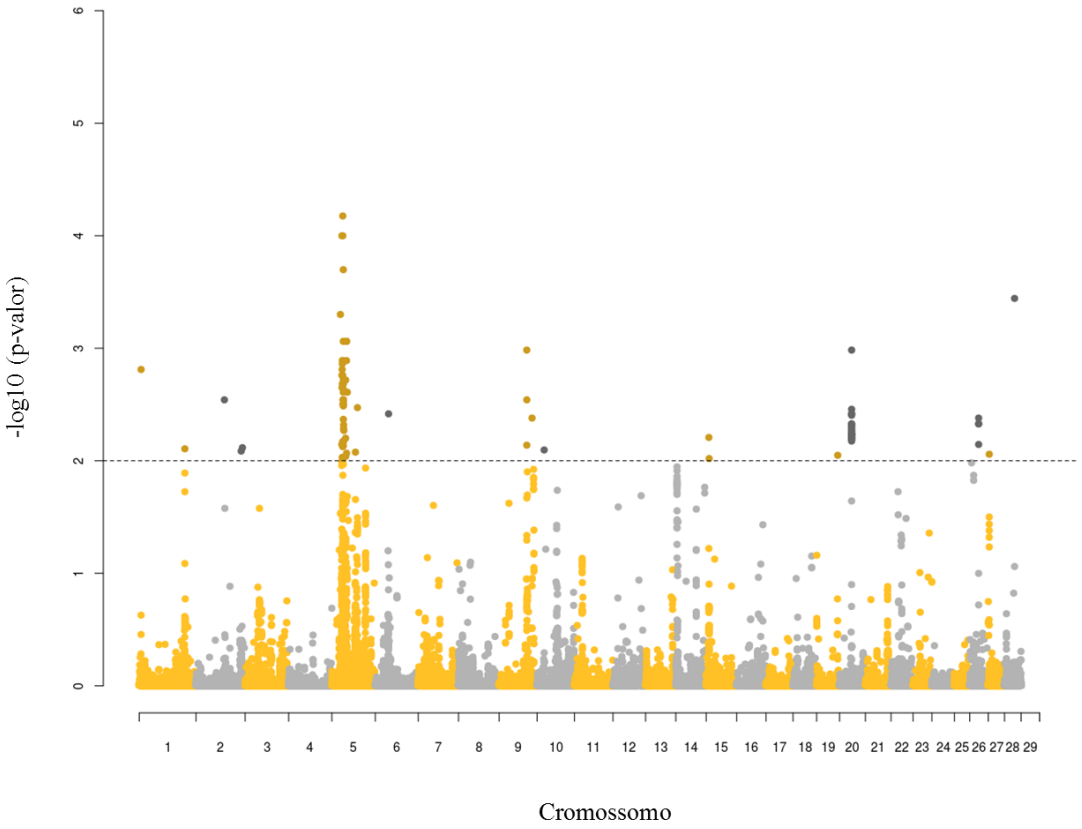

Figura 7. *Manhattan plot* para análise de F_{ST} em bovinos da raça/linhagens Caracu e Caracu Caldeano. Cromossomos ímpares estão representados em amarelo, enquanto os cromossomos pares, em cinza. Os pontos acima da linha tracejada indicam SNP significativos que estão sob seleção.

Dos 94 SNP significativos, apenas 66 identificaram genes candidatos à seleção, distribuídos nos cromossomos 1, 2, 5, 9, 15, 19, 20, 26 e 28. A presença de 66 SNP significativos resultou em 21 regiões genômicas para a anotação e identificação dos genes candidatos (Tabela 6).

Tabela 6. Regiões genômicas candidatas a conter genes sob seleção, identificadas através de análises de F_{ST} em bovinos da raça/linhagens Caracu e Caracu Caldeano.

Região	SNP	Cromossomo	Posição	Inicial	Final
1	BovineHD0100001634	1	5012509	4987509	5037509
2	BovineHD0100035940	1	127064068	127039068	127089068
3	BovineHD0200036497 BovineHD0200037571*	2	129296987	129271987	129321987
4	BovineHD0500008133	5	27774378	27749378	27799378
5	BovineHD0500008210 BovineHD0500008213* BovineHD0500008423 BovineHD0500008431 BovineHD0500008474	5	28048522	28023522	28073522
6	BovineHD0500008518 BovineHD0500008521* BovineHD0500008528 BovineHD0500008529	5	29019742	28994742	29044742
7	BovineHD0500008841 BovineHD0500008842 BovineHD0500008843 BovineHD0500008846 BovineHD0500008847 BovineHD0500008858 BovineHD0500008899 BovineHD0500008900*	5	30395381	30370381	30420381
8	BovineHD0500009494 BovineHD0500009495* BovineHD0500009496	5	32740542	32715542	32765542
9	BovineHD0500009675	5	33285636	33260636	33310636
10	Hapmap57437 -rs29017167 BovineHD0500010979 BovineHD0500010981*	5	38365859	38340859	38390859
11	BTB-01700108 BovineHD0500011649* BovineHD0500011705	5	40677626	40652626	40702626
12	BovineHD0500012292	5	43004876	42979876	43029876
13	BovineHD0500018395	5	65643489	65618489	65668489
14	BovineHD0500020009	5	71274424	71249424	71299424
15	BovineHD0900021476 BovineHD0900021478*	9	76950816	76925816	76975816
16	BovineHD0900021501	9	77057959	77032959	77082959
17	BovineHD1500002114	15	8325557	8300557	8350557
18	BovineHD1900016734	19	58773208	58748208	58798208

19	BovineHD2000009598 BovineHD2000009601 BovineHD2000009602 BovineHD2000009603 BovineHD2000009606 BovineHD2000009609 BovineHD2000009610 BovineHD2000009611 BovineHD2000009614 BovineHD2000009616 BovineHD2000009617 BovineHD2000009618 BovineHD2000009621 BovineHD2000009622 BovineHD2000009623 BovineHD2000009624 BovineHD2000009625 BovineHD2000009626* BovineHD2000009629 BovineHD2000009632 BovineHD2000009633	20	33491927	33466927	33516927
20	BovineHD2600006395 BovineHD2600006396* BovineHD2600006399 BovineHD2600006400	26	24770057	24745057	24795057
21	Hapmap47359-BTA-63927	28	27977360	27952360	28002360

* SNP com maior valor de F_{ST} dentro da região.

Essas regiões mostram a presença de 47 genes candidatos, sendo que 15 continham o SNP significativo localizado dentro do gene (ACVR1B, BIN2, SMAGP, SLC11A2, TMBIM6, ENDOU, PCED1B, PRINCKLE1, MUC19, PTPRR, PERP, KIAA1244, FLJ32810, MROH2B e CDH23). Apenas cincos genes, que continham o SNP significativo, foram encontrados nos cromossomos 9 (PERP, KIAA1244*)*, 15 (FLJ32810), 20 (MROH2B) e 28 (CDH23). Adicionalmente, 10 genes estavam presentes no cromossomo 5 (Tabela 5).

Os genes mais relevantes, envolvidos no processo adaptativo e produtivo dos animais Caracu e Caracu Caldeano, tiveram maior importância para a discussão deste trabalho. Assim, foram selecionados 26 genes (Tabela 7), dentre os quais oito apresentaram SNP significativos contidos dentro deles.

Tabela 7. Anotação das regiões genômicas candidatas mais relevantes para estar sob seleção em bovinos da raça/linhagens Caracu e Caracu Caldeano.

Região	Cro	Pico	Inicial	Final	RefSeq	Sigla gene	Nome gene
1	1	5012509	4987509	5037509	NM_001098096 NP_001091565	CLDN8	claudin 8
2	1	127064068	127039068	127089068	NM_001077951 NP_001071419	PAQR9	progestin and adipoQ receptor family member IX
3	2	125836443	125811443	125861443	NM_001040538 NP_001035628	PTAFR	platelet-activating factor receptor
4	5	27774378	27749378	27799378	NM_001083385 NP_001076854	KRT83	keratin 83
					XM_867065 XP_872158	KRT86	keratin 86
					NW_003103919	snoR4	small nucleolar RNA snoR4
5	5	28035141	28010141	28060141	XM_583750 XP_583750	GRASP	GRP1 (general receptor for phosphoinositides 1)-associated scaffold protein
6	5	28048522	28023522	28073522	XM_002687257 XP_002687303	ACVR1B*	activin A receptor, type IB
7	5	28688761	28663761	28713761	NM_001034701 NP_001029873	DAZAP2	DAZ associated protein 2
8	5	28845666	28820666	28870666	NP_001076866 NM_001083397	TFCP2	transcription factor CP2
9	5	29019742	28994742	29044742	NM_001101103 NP_001094573	SLC11A2*	solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporters), member 2 , mRNA
10	5	30289350	30264350	30314350	NM_001076414 NP_001069882	TMBIM6*	transmembrane BAX inhibitor motif containing 6
11	5	30394579	30369579	30419579	XM_591526 XP_591526	FMNL3	formin-like 3
12	5	30395381	30370381	30420381	NM_001080302	FAM186B	family with sequence similarity 186, member B

					NP_001073771		
13	5	32741569	32716569	32766569	NM_001101930 NP_001095400	RPAP3	RNA polymerase II associated protein 3
14	5	40664008	40639008	40689008	NW_003103922	MUC19*	mucin 19, oligomeric
15	5	43004876	42979876	43029876	NM_001113261 NP_001015662 NP_001106732	PTPRR*	protein tyrosine phosphatase, receptor type, R
16	5	71274424	71249424	71299424	NM_001205745 NP_001192674	BTBD11	BTB (POZ) domain containing 11
					NP_001039631	PWP1	Periodic tryptophan protein 1
17	9	76941456	76916456	76966456	NM_001034350 NP_001029522	PERP*	PERP, TP53 apoptosis effector
18	9	77057959	77032959	77082959	NW_003104223	KIAA1244*	KIAA1244 ortholog
19	19	58773208	58748208	58798208	NM_001076390 NP_001069858	SLC39A11	Solute carrier family 39 (metal ion transporter), member 11
20	20	33425370	33400370	33450370	NM_001045979 NP_001039444	C6	complement component 6
21	26	24768705	24743705	24793705	NM_001206077 NP_001193006	SLK	STE20-like kinase (yeast)
22	28	27977360	27952369	28002360	NM_001191206 NP_001178135	CDH23*	cadherin-like 23

*SNP significativo contido dentro do gene candidato.

A frequência alélica dos SNP nos principais genes possibilitou identificar o nível de fixação dos alelos que estão relacionados com características de produção e adaptabilidade de cada raça especificamente. O SNP (BovineHD0500008474) encontrado no cromossomo 5 foi identificado próximo ao gene *Transcription factor* CP2 (TFCP2), responsável pelo desenvolvimento e crescimento muscular. A frequência do alelo B na linhagem Caracu Corte foi igual a 0,56, enquanto que na linhagem Caracu Caldeano a frequência foi 0,0244 (Tabela 8). Demais genes ligados à linhagem destinada para produção de carne também puderam ser identificados devido à proximidade dos SNP, enquanto outros foram identificados pela presença do SNP significativo contido dentro desses genes. Isso pode ser observado no gene *KIAA1244 ortholog* (KIAA1244) e C*adherin-like 23* (CDH23), identificados nos cromossomos 9 e 28, respectivamente (Tabela 8).

O SNP (BTB-01700108) foi encontrado dentro do gene *Mucin 19, oligomeric* (MUC19), cuja frequência do alelo A apresentou fixação de 0,98 na linhagem Caracu Caldeano (Tabela 8). A expressão desse gene está envolvida na síntese da composição do leite, e o nível de fixação pode sugerir influência sobre a linhagem destinada à produção de leite. Outros genes com provável envolvimento com a linhagem Caracu Caldeano também foram identificados e apresentaram valores próximos da fixação (Tabela 8): *Solute carrier family 39 (metal ion transporter), member 11* (SLC39A11), *Complement component 6* (C6), C*adherin-like 23* (CDH23) e *Solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporters), member 2, mRNA* (SLC11A2).

Tabela 8. Frequência dos alelos dos SNP nos principais genes relacionados ao processo adaptativo e produtivo nas linhagens selecionadas para produção de leite e carne na raça Caracu.

		Linhagens		
SNP	Frequência alélica (%)	Caracu Corte	Caracu Caldeano	Genes
BovineHD0500008474	B	0,5625	0,02439	TFCP2
	A	0,4375	0,97561	
BovineHD0900021501*	B	0,6042	0,02439	KIAA1244
	A	0,3958	0,97561	
Hapmap47359-BTA-3927*	B	0,4792	0	CDH23
	A	0,5208	1	
BovineHD0500008841	B	0,6875	0,06098	FAM186B
	A	0,3125	0,93902	
BTB-01700108*	B	0,5625	0,0122	MUC19
	A	0,4375	0,9878	
BovineHD1900016734	B	0,5625	0,02439	SLC39A11
	A	0,4375	0.97561	
BovineHD2000009598	B	0,5833	0,02439	C6
	A	0,4167	0,97561	
BovineHD0500008133	B	0,7917	0,1098	KRT83
	A	0,2083	0,8902	
BovineHD0500008521*	B	0,5417	1	SLC11A2
	A	0,4583	0	
BovineHD0500009496	B	0,6667	0,04878	RPAP3
	A	0,3333	0,95122	
BovineHD0900021476*	B	0,4792	0,9878	PERP
	A	0,5208	0,0122	

*SNP significativo contido dentro do gene candidato.

DISCUSSÃO

A análise de F_{ST} identificou 21 regiões genômicas contendo genes candidatos à seleção, distribuídos ao longo de nove dos 29 pares de cromossomos autossômicos do genoma bovino. A quantidade de regiões identificadas é menor do que as relatadas em outros estudos envolvendo a espécie bovina (O'Brien et al., 2014; Somavilla et al., 2014; Qanbari et al., 2014), embora o *chip* utilizado (*Illumina Bovine SNP777 BeadChip*) tenha proporcionado ampla cobertura no genoma da espécie.

A maioria dos SNP significativos e genes identificados estão no cromossomo 5 (Tabela 5). A identificação de assinaturas de seleção evidencia que a seleção conduzida no Caracu e Caracu Caldeano está conservando regiões genômicas específicas neste cromossomo. Tais regiões podem estar associadas à caracterização da raça e de sua especialização para produção de carne (Caracu) e leite (Caracu Caldeano), regiões importantes no melhoramento genético. Outros estudos envolvendo o cromossomo 5 na espécie bovina encontraram marcadores associados ao crescimento (Gasparin et al., 2005) e produção de leite (Jiang et al., 2010).

Em bovinos leiteiros, a seleção para maior produção de leite tem sido acompanhada pelo declínio da fertilidade, longevidade, problemas de cascos e doenças metabólicas, ocasionando perdas econômicas no setor produtivo (Oltenacau et al., 2010; Zuener et al., 2007). O gene *PERP, TP53 apoptosis effector (PERP)* candidato à seleção (Tabela 7) foi associado com resistência à claudicação em bovinos leiteiros, provocada pela dermatite digital papilomatosa (DDP) (Oltenacau et al., 2010). Esses autores observaram a expressão desse gene com a presença de antígenos em animais expostos à bactéria *Treponema phagedenis-like* e identificaram funções imunes e de reparação de feridas que impossibilitaram a depuração e formação de lesão nos cascos. Este sinal de seleção (F_{ST}) foi identificado na comparação do Caracu e Caracu Caldeano (Figura 7).

Outra doença relacionada às mudanças metabólicas em vacas de alta produção é o deslocamento de abomaso. O gene *SLC39A11* está localizado no par cromossômico 19, em uma região que contém QTLs ligados a essa doença metabólica (Zerbin et al., 2015). Alguns estudos ainda revelaram a influência deste gene no transporte de selênio, cuja deficiência causa problema no desempenho reprodutivo em vacas (Mehdi et al., 2013) e na conformação das tetas dianteiras (Wu et al., 2013).

Ainda em vacas leiteiras, o gene candidato *C6* (Tabela 7) está envolvido na defesa do tecido mamário contra a bactéria *Staphylococcus aureus*, causadora da mastite clínica. Dentre as doenças que acometem vacas de alta produção, a mastite clínica é a mais frequente e, embora existam estratégias de prevenção e tratamentos, a doença continua causando grande impacto na rentabilidade da pecuária leiteira (Sahana et al., 2014).

Em um estudo realizado para rastrear proteínas durante a ocorrência da mastite bovina, o gene *C6* foi expresso na glândula mamária como resposta à primeira linha de defesa contra a infecção bacteriana, sugerindo que este gene desempenha um papel

crucial na imunidade adaptativa (Huang et al., 2014). Demais estudos abordando a importância do gene *C6* na produção de anticorpos e fagocitose de células bacterianas são discutidos na literatura (Meredith et al., 2013; Tiezzi et al., 2015).

Os sinais de seleção envolvidos nas doenças que afetam principalmente bovinos selecionados para produção leiteira podem estar ligados aos animais da linhagem Caracu Caldeano, indicando que os genes *PERP*, *SLC39A11* e *C6* são candidatos para investigações que possibilitem compreender as adaptações biológicas durante o desenvolvimento das doenças, além de permitir a seleção de animais mais resistentes. Essa relação foi comprovada por meio da frequência alélica dos SNP que se mantiveram próximos dos genes ou contidos dentro deles. O SNP (BovineHD0900021476) foi encontrado dentro do gene *PERP, TP53 apoptosis effector* (PERP) e apresentou frequência igual a 0,9878 para o alelo B (Tabela 8). A identificação desse gene presente no cromossomo 9 confirma uma influência direta com a linhagem destinada à produção de leite e uma vantagem aos animais que expressam esse gene, repassando para as gerações seguintes. Fato semelhante também foi observado para os genes *SLC39A11* e *C6*, cujas frequências para o alelo A apresentaram valores próximos a 1.

As regiões selecionadas detectadas nos cromossomos 5 e 9 abrigam os genes (CDH23 e TFCP2) ligados ao desenvolvimento e crescimento (Tabela 7), sugerindo que a pressão imposta durante o processo de domesticação foi determinante para que o bovino Caracu adquirisse um desenvolvimento corporal robusto, com potencial para crescimento rápido e uma carcaça pesada. Conjuntamente, a seleção artificial vem aprimorando essas características de crescimento e obtendo ganhos favoráveis (McManus et al., 2010). Além disso, o uso desses animais em cruzamentos com vacas zebuínas vem sendo muito frequente na geração de mestiços com alto grau de heterose capazes de competir em igualdade de condições com raças especializadas tanto em termos de qualidade como produtividade (Pereira et al., 2005). Genes envolvidos no crescimento muscular por meio do estudo de assinaturas de seleção também foram identificados por (Boitard et al., 2013) em linhagens da raça Blonde d'Aquitaine selecionados para corte.

Em bovinos de corte, a gordura entremeada é um importante indicador de qualidade de carne. As carcaças com melhor acabamento tendem a apresentar maior teor de gordura entremeada, que é depositada com maior intensidade na fase de engorda dos bovinos (Felício, 1997). Os genes *FAM186B* e *KIAA1244* (Tabela 7) estão

associados, mediante interação com outros genes, às características de qualidade sensorial da carne, como o sabor, maciez e suculência, determinadas pela quantidade de gordura intramuscular na carcaça (Hocquette et al., 2010). No bovino Caracu, o SNP (BovineHD0500008841) foi encontrado próximo ao gene *FAM186B*, enquanto que o SNP (BovineHD0900021501) estava contido dentro do gene *KIAA1244* (Tabela 8). Para ambos, a frequência do alelo B apresentou valores iguais a 0,6875 e 0,6042, enquanto para a linhagem Caracu Caldeano, essa frequência foi de 0,06098 e 0,02439, respectivamente.

Através da identificação dos genes *FAM186B* e *KIAA1244* é possível considerar o efeito da seleção artificial sobre as características de qualidade de carne, uma vez que a presença desses genes presume a capacidade dos animais precoces em "depositar" ácidos graxos no tecido muscular, otimizando a produção de carne. Essa condição é muito importante no setor produtivo, uma vez que o bovino Caracu possui o acabamento de gordura subcutânea em torno de 4,0 mm, necessitando de um período maior para atingir a espessura ideal. Porém, esta deposição pode ficar comprometida pelo fato de que esses animais apresentam carcaça muito pesada (Bonilha et al., 2012; Caldas et al., 2014). Outros genes como *CSPG4* e *SNUPN* foram recentemente associados ao crescimento muscular e qualidade da carne (Bomba et al., 2015) em um estudo comparativo entre raças para produção de leite, carne e com duplo propósito.

Ligados ao processo reprodutivo estão envolvidos os genes *TMBIM6*, *PTPRR*, *PAQR9*, *PTAFR*, *GRASP*, *DAZAP2*, *FMNL3*, *BTBD11*, *PWP1* e *SLK* (Tabela 7), destacando-se o gene *TMBIM6*, relacionado ao processo de inibição da apoptose dos oócitos (células germinativas femininas) durante o estresse térmico, que acarreta diminuição da concepção em fêmeas (Hansen, 2009). Possivelmente, a expressão deste gene está ligada à seleção natural que proporcionou a estes animais resistência ao calor. Além disso, outras adaptações inerentes à raça foram determinadas ao longo dos anos, como: pêlos claros e curtos, resistência a endo e enctoparasitas, bons aprumos, cascos resistentes, capacidade de digerir fibras grosseiras e facilidade de parto (McManus et al., 2010).

Em relação à capacidade de resistir a altas temperaturas, os genes *KRT83* e *KRT86* (Tabela 7) estão relacionados com o desenvolvimento da epiderme e queratinização do folículo piloso, vantagem adaptativa contra a irradiação solar e infestação de carrapatos (Chan et al., 2010; Codina et al., 2013). Em um estudo

realizado em diferentes estações do ano sobre características da pele e pelagem no Caracu, observou-se que a raça possui características importantes de pelame para proteção, uma vez que apresentou boa adequação em ambientes tropicais, influenciando diretamente no conforto e desempenho fisiológico (Nicolau et al., 2004). Estes genes também foram encontrados em ovelhas em resposta à resistência contra uma dermatite bacteriana que causa *fleece rot* (podridão do velo) (Smith et al., 2010).

Outro gene interessante é o *MUC19* encontrado no cromossomo 5 (Tabela 7). Na linhagem Caracu Caldeano, o SNP (BTB-01700108) estava contido dentro desse gene, cuja frequência para o alelo A foi de 0,9878 (Tabela 8). A fixação detectada pode estar relacionada ao tipo de criação direcionada para exploração leiteira e pelo isolamento mantido desde 1893, realizado na fazenda Chiqueirão no estado de Minas Gerais, local onde a linhagem foi desenvolvida (Queiroz et al., 2005; Serrano et al., 2005). Esse transcrito também foi encontrado em regiões relacionadas à composição do leite e à produção de glicoproteínas ricas em imunoglobulinas, capazes de agir no organismo dos mamíferos como anticorpo (Hettinga et al., 2011; O'Riordan et al., 2014).

De acordo com McManus et al. (2010), a seleção artificial praticada atualmente na linhagem Caracu Caldeano vem proporcionando aumento de produção de leite (atingindo até 2.100 kg/lactação), com aproximadamente 5% de teor de gordura. Além disso, o *MUC19* desempenha papel de revestimento nas mucosas do trato respiratório, gastrointestinal e reprodutor, permitindo maior proteção às bactérias e parasitas (Hoorens et al., 2011; Linden et al., 2008; McGetrick et al., 2014). Outro gene responsável pela defesa do trato gastrointestinal é o *CDH23* (Tabela 7). A expressão deste transcrito e sua interação com outros genes inviabilizam o desenvolvimento do nematoide *Cooperia oncophora* após a infestação (Li et al., 2011).

O gene *CLDN8* é encontrado no cromossomo 1 e associado com desenvolvimento de chifres (Mariasegaram et al., 2010). A seleção de bovinos sem chifres reduz acidentes durante o manejo, injúrias na carcaça, além de diminuir custo com a descorna (Brockmann et al., 2000). Este sinal de seleção foi identificado (Figura 7) devido à presença dos córneos em animais Caracu e Caracu Caldeano, característica mantida durante o período de domesticação, além de ser uma condição aceita para fins de registro genealógico. Estes animais apresentam chifres muito desenvolvidos e grossos, embora não seja possível identificar a raça apenas por conta dessa estrutura (McManus et al., 2010).

Ligado à baixa exigência nutricional, o gene *RPAP3* foi identificado e relacionado ao processo adaptativo dos animais da raça Caracu a ambientes de baixa disponibilidade de alimentos. O bovino Caracu é uma raça europeia que adquiriu, ao longo dos séculos, características fenotípicas e fisiológicas próprias. Esses animais têm a capacidade de digerir fibras grosseiras e aproveitar melhor os alimentos de baixo valor nutricional (McManus et al., 2010). Em estudo realizado em bovinos de corte em crescimento, Connor et al. (2010) associou a expressão do gene *RPAP3* à melhoria da eficiência alimentar quando os animais foram submetidos à restrição de alimentos e observou crescimento compensatório favorável à condição exposta.

De um modo geral, as análises de assinaturas de seleção permitiram identificar genes candidatos em todo o genoma nos animais Caracu e Caracu Caldeano, sugerindo que, durante a seleção natural, esses animais adquiriram características voltadas à adaptação em ambientes tropicais, caracterizados por altas temperaturas e escassez de alimentos. Em seguida, observou-se presença de regiões genômicas selecionadas para produção de leite e de carne, que desempenham papéis em características economicamente relevantes e que são atributos da seleção artificial empregada nestes indivíduos. Além disso, descreveu-se funções em regiões importantes sob recente seleção positiva, especificando genes do Caracu Caldeano relacionados com a composição do leite, resistência às doenças metabólicas, enquanto genes do Caracu estão relacionados com o crescimento do animal e textura da carne e suculência.

CONCLUSÕES

Existem diferenças genômicas entre as linhagens Caracu (carne) e Caracu Caldeano (leite), cuja presença de genes candidatos foi relacionada a cada tipo de produção, bem como a características ligadas ao processo adaptativo da raça. A maioria dos genes identificados apresentou SNP com alelos fixados na linhagem Caracu Caldeano, ficando evidentes as consequências do efeito fundador e da deriva genética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEAUMONT, M. A. Adaptation and speciation: what can F_{ST} tell us? **Trendin Ecology and Evolution**, v.20, n.8, p.435-440, 2005.

BOITARD, S.; ROCHA, D. Detection of signatures of selective sweeps in the Blonde d'Aquitaine cattle breed. **Animal Genetics**, v.44, p.579–583, 2013.

BOMBA, L.; NICOLAZZI, EL.; MILANESE, M.; NEGRINI, R.; MANCINI, G.; BISCARINI, F. et al. Relative extended haplotype homozygosity signals across breeds reveal dairy and beef specific signatures of selection. **Genetics Selection Evolution**, v.47:25, p.1-14, 2015.

BONHOMME, M.; CHEVALET, C.; SERVIN, B.; BOITARD, S.; ABDALLAH, J.; BLOTT, S. et al. Detecting Selection in Population Trees: The Lewontin and Krakauer Test Extended. **Genetics,** v.186, p.241–262, 2010.

BONILHA, S. F. M.; TEDESCHI, L. O.; FIGUEIREDO, L. A.; BRANCO, R. H.; CYRILLO, J. N. S. G.; MERCADANTE, M. E. Z. Características de carcaça de bovinos Nelore, Caracu, Guzerá e Gir selecionados para peso pós-desmame. **Boletim de Indústria Animal,** v.69(1), p.063-069, 2012.

BROCKMANN, G. A.; MARTIN, J.; TEUSCHER, F.; SHWERIN, M. Marker controlled inheritance of the polled locus in Simmental cattle. **Archives Tierzucht,** v.43(3), p.207-212, 2000.

CALDAS, Y. R.; FORTES, M. R. S.; HUDSON, N. J.; PORTO-NETO, L. R.; BOLORMA. A. S.; BARENDSE, W. et al. A marker-derived gene network reveals the regulatory role of PPARGC1A, HNF4G, and FOXP3 in intramuscular fat deposition of beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 92, n.7, p.2832-2845, 2014

CHAN, E. K. F.; NAGARAJ, S. H.; REVERTER, A. The evolution adaptation: comparing taurine and zebu cattle. **Animal Genetics**, v.41, p.467-477, 2010.

CHARLESWORTH, D. Balancing Selection and Its Effects on Sequences in Nearby Genome Regions. **PLoS Genetics**, v. 2(4), p. 0379-0384, 2006.

CHEN, H.; SHARP, B. M. Content-rich biological network constructed by mining PubMed abstracts. **BMC Bioinformatics,** v.5, p.1-13, 2004.

CHILDERS, C. P.; REESE, J. T.; SUNDARAM, J. P.; VILE, D. C.; DICKENS, C. M.; CHILDS, K. L. et al. Bovine Genome Database: integrated tools for genome annotation and Discovery. **Nucleic Acids Research**, v.39, p.830-834, 2011.

CODINA, A. E.; PAUDEL, Y.; FERRETTI, L.; RAINERI, E.; MEGENS, H. J.; SILIÓ, L, et al. Dissecting structural and nucleotide genoe-wide variation in inbred Iberian pigs. **BMC Genomics**, v.14:148, 2013.

CONNOR, E. E.; JAHL, S.; ELSASSER, T. H.; PARKER, J. S.; LI, R.W.; TASSEL, C. P. V. et al. Enhanced mitochondrial complex gene function and reduced liver size may mediate improved feed efficiency of beef cattle during compensatory growth. **Functional Integrative Genomics**, v.10(1), p.39-51, 2010.

DIAS, A. C. **Análise da estrutura genética da raça Caracu**. 2012. 39p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande.

FELÍCIO, P. E. **Fatores *ante* e *post mortem* que influenciam na qualidade da carne bovina.** In: A. M. Peixoto; J. C. Moura; V. P. de Faria. (Org.). Produção de Novilho de Corte. 1.ed. Piracicaba: FEALQ, 1997, v. Único, p.79-97.

FLORI, L.; FRITZ, S.; JAFFRÉZIC, F.; BOUSSAHA, M.; GUT, I.; HEATH, S.; et al. The Genome Response to Artificial Selection: A Case Study in Dairy Cattle. **PLOS ONE,** v.4(8), e6595, 2010.

FOLL, M.; GAGGIOTTI, O. A Genome-Scan method to Identify Selection Loci Apprpriate for Both Dominant and Codomiant Markers: A Bayesian Perspective. **Genetics,** v.180, p.977–993, 2008.

GASPARIN, G.; MIYATA, M.; COUTINHO, L. L.; MÁRIO, L. M.; SILVA, M. V. G. B.; MACHADO, M. A. et al. Quantative trait locus affecting birth weight on bovine chromosome 5 in a F_2 Gyr x Holstein population. **Genetics and Molecular Biology,** v.28(4), p.670-676, 2005.

HANSEN, P. Effects of heat stress on mammalian reproction. **Philosophical Transactions of the Royal Society Biology**, v.364, p.3341–3350, 2009.

HETTINGA, K.; VALENBERG, H. V.; VRIES, S.; BOEREN, S.; HOOIJDONK, T. V.; ARENDONK, J. V.; VERVOORT, J. The Host Defense Proteome of Human and Bovine Milk. **PLOS ONE**, v.6(4), e19433, 2011.

HOCQUETTE, J. F.; GONDRET, F.; BAÉZA, E.; MÉDALE, F.; JURIE, C.; PETHIVK, D. W. Intramuscular fat contente in meat-producing animals: development, genetic and nutritional control, and identification of putative markers. **Animal,** v.4(2), p.303–319, 2010.

HOFFMANN, R.; VALENCIA, A. A gene network for navigating the literature. **Nature Genetics,** v. 36, p. 664, 2004.

HOORENS, P. R.; RINALDI, M.; LI, R. W.; GODDEERIS, B.; CLAEREBOUT, E.; VERCRUYSSE, J.; GELDHOF, P. Genome wide analysis of the bovine mucin genes and their gastrointestinal transcription profile. **BMC Genomics**, v.12:140, 2011.

HUANG, J.; LUO, G.; ZHANG, Z.; WANG, X.; JU, Z.; QI, C. et al. iTRAQ-proteomics and bioinformatics analyses of mammary tissue from cows with clinical mastites due to natural infection with Staphylococci aureus. **BMC Genomics**, v.15:839, 2014.

HUANG, W.; SHERMAN, B. T.; LEMPICKI, R. A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. **Nature,** v.4, p.44-57, 2009.

JIANG, L.; LIU, J.; SUN, D.; M. A. P.; DING, X.; YU, Y.; ZHANG, Q. Genome Wide Association Studies for Milk Production Traits in Chinese Holstein Population. **PLOS ONE**, v;5(10), e13661, 2010.

LI, R.; LI, C.; GASBARRE, L. C. The vitamin D receptor and inducible nitric oxide synthase associated pathways in acquired resistance to Cooperia oncophora infection in cattle. **Veterinary Research**, v.42:48, 2011.

LINDEN, S. K.; SUTTON, P.; KARLSSON, N. G.; KOROLIK, V.; MCGUCKIN, M. A. Mucins in the mucosal barrier to infection. Mucosal **Immunology**, v.1:3, 2008.

MARIASEGARAM, M.; REVERTER, A.; BARRIS, W.; LEHNER, A. S.; DALRYMPLE, B.; PRAYAGA, K. Transcription profiling provides insights into gene pathways involved in horn scurs development in cattle. **BMC Genomics**, v.11:370, 2010.

MCGETRICK, J. A.; REID, C. J.; CARRINGTON, S. D. Improving bovine sêmen diluentes: insights from the male and female reprodctive tracts, and the potential relevance of cervical mucins. **Animal,** v.8, p.173–184, 2014.

MCMANUS, C.; RIBEIRO, R.; SEIXAS, L.; MELO, C. **A Raça Caracu**. INCT: Informação Genético-Sanitária da Pecuária Brasileira. Série Técnica: Genética. (2010a). Disponível em: <http://www.animal.unb.br> Acesso em 16 mai. 2015.

MEHDI, Y.; HORNICK, J. L.; ISTASSE L, DUFRASNE I. Selenium in the Environment, Metabolism and Involment in Body Functions. **Molecules** v.18, p.3292-3311, 2013.

MERCADANTE, M. E. Z. Caracu, O *Bos taurus* Brasileiro Adaptado aos Trópicos: Experiências de um Programa de Seleção para Peso ao Sobreano. **Agrociência**, v.9(1), p. 485– 494, 2005.

MEREDITH, B.; BERRY, D. P.; KEARNEY, F.; FINLAY, E. K.; FAHEY, A. G.; BRADLEY, D. G, et al. A genome-wide association study for somatic cell score using the Illumina high-density bovine beadchip identifies several novel QTL potentialy related to mastites susceptibility. **Frontiers in Genetics**.v.4(229):1, 2013.

NICOLAU, C. V. J.; SILVA, R. G.; MOTA, L. S. L. S.; VERÍSSIMO, C. J. Características da pele e do pelmame em bovinos da raça Caracu. **Archivos de Zootecnia**, v.53, p.25-34, 2004.

NIELSEN, R. Molecular Signatures of Natural Selection. **Annual Review of Genetics**, v.39, p.197–218, 2005.

O'BRIEN, A.M. P.; UTSUNOMIYA, Y. T.; MÉSZÁROS, G.; BICKHART, D. M.; LIU, G. E.; TASSEL, C. P. V, et al. Assesseing signatures of selection through variation

in linkage disequilibrium between taurine and índice cattle. **Genetics Selection Evolution,** v.46:19, 2014.

O'RIORDAN, N.; KANE, M.; JOSHI, L.; HICKEY, R. M. Structural and functional characteristics of bovine milk protein glycosylation. **Glycobiology,** v.24(3), p.220–236, 2014.

OLEKSYK, T. K.; SMITH, M. W.; O'BRIEN, S. J. Genome-wide scans for footprints of natural selection. **Philosophical Transactions of the Royal Society Biology**, v.365, p.185–205, 2010.

OLTENACU, P. A.; BROOM, D. M. The impacto f genetic selection for increased milk yield on the welfare of dairy cows. **Animal Welfare**, v.19, p.39-49, 2010.

PEREIRA, M. C.; MERCADANTE, M. E. Z.; ALBUQUERQUE, L. G.; RAZOOK, A. G. Estimativa de Ganho Genético a Partir de Diferenciais de Seleção e Parâmetros Populacionais em um Rebanho Caracu. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.34(6), p.2245-2252, 2005.

QANBARI, S.; PAUSCH, H.; JANSEN, S.; SOMEL, M.; STROM, T. M.; FRIES, R.; et al. Classic Selective Sweeps revealed by Massive Sequencing in Cattle. **PLOS Genetics**, v.10(2), e1004148, 2014.

QUEIROZ, S. A.; PELICIONI, L. C.; SILVA, B. F.; SESANA, J. C.; MARTINS, M. I. E. G.; SANCHES, A. Índices de Seleção para um Rebanho Caracu de Duplo Propósito. **Revista Brasileira de Zootecnia,** v.34, n.3, p.827-837, 2005.

REESE, J. T.; CHILDERS, C. P.; SUNDARAM, J. P.; DICKENS, C. M.; CHILDS, K. L.; VILE, D. C, et al. Bovine Genome Database: suppoting community annotation and analysis of the *Bos taurus* genome. **BMC Genomics**, v.11:645, 2010.

SAHANA, G.; GULDBRANDTSEN, B.; THOMSEN, B.; HOLM, L. E.; PANITZ, F.; BRONDUM, R. F. et al. Genome-wide association study using high–density sigle nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastites traits in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v.97, p.7258–7275, 2014.

SERRANO, G. M.; EGITO, A. A.; MCMANUS, C.; MARIANTE, A. S. genetic diversity and population structure of Brazilian native bovine breeds. **Pesquisa Agropecuária Brasileira,** v.39, n.6, p.543-549, 2004.

SMITH, W. J. M.; LI, Y.; INGHAM, A.; COLLIS, E.; MCWILIAM, S. M.; DIXON, T. J. et al. A genomics-informed, SNP association study reveals FBLN And FABP4 as contributing to resistance to fleece rot in Australian Merino Sheep. **BMC Veterinary Research,** v.6:27, 2010.

SOMAVILLA AL, SONSTEGARD TS, HIGA RH, ROSA AN, SIQUEIRA F, SILVA LOC, et al. A genome-wide scan for selection signatures in Nellore cattle. **Animal Genetics,** v.45, p.771–781, 2014.

STELLA A, AJOMENE-MARSAN P, LAZZARI B, BOETTCHER P. Identificatio of Selection in Cattle Breeds Selected for Dairy Production. **Genetcis,** v.185, p.1451–1461, 2010.

TIEZZI F, GADDIS KP, COLE JB, CLAY JS, MALTECA C. A Genome-Wide Association Study for Clinical Mastitis in First Parity US Holstein Cows Using Single-Step Approach and Genomic Matrix Re-Weighting Procedure. **PLOS ONE,** v.10(2), e0114919, 2015.

WU X, FANG M, LIU L, WANG S, LIU J, DING X, et al. Genome wide association studies for body confarmation traits in the Chinese Holstein cattle population. **BMC Genomics,** v.14:897,2013.

ZERBIN I, LEHNER S, Distl O. Genetcis of bovine abomasal displacement. **The Veterinary Journal,** v.204, p.17–22, 2015.

ZIMIN AV, DELCHER A, FLOREA L, KELLEY DR, SCHATZ MC, PUIU D, et al. A whole-genome assembly of the domestic cow, *Bos taurus*. **Genome Biology.,** v.10, 2009.

ZUERNER RL, HEIDARI M, ELLIOTT MK, ALT DP, NEILL JD. Papillomatous digital dermatitis spirochetes suppress the bovine macrophage innate immune response. **Veterinary Microbiology**, v.125, p.256–264, 2007.

V - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe variabilidade genética inter e intra raças analisadas, evidenciando boas perspectivas para a conservação dos animais naturalizados. Os zebuínos vêm sendo explorados nos sistemas de produção e selecionados desde sua chegada ao Brasil, porém ainda mantêm altos níveis de variabilidade. Existem graus de mistura dos animais naturalizados com os zebuínos, especialmente na raça Curraleira. Esse fato tem que ser monitorado, dado o risco de descaracterização dos animais Curraleiros que já se encontram em extinção e com reduzido tamanho populacional. A linhagem Caracu Caldeano, destinada para produção leiteira, foi o único grupo que não apresentou mistura com as raças zebuínas, mantendo-se como uma população homogênea, cuja constituição genética permaneceu praticamente íntegra desde sua formação. Em comparação com a linhagem Caracu (carne), as marcas genômicas sob seleção puderam identificar diversos genes candidatos que estão envolvidos no processo produtivo e adaptativo das linhagens de acordo com o tipo de seleção, mediante as frequências gênicas de cada SNP contido dentro dos genes ou adjacentes a eles. A maioria dos genes identificados apresentou SNP com alelos fixados na linhagem Caracu Caldeano, podendo ser justificado pelos efeitos fundador e da deriva. A identificação das marcas de seleção instiga estudos futuros, no intuito de mapear QTL nas regiões identificadas como sinais de seleção, além de proporcionar estudos de associação genômica, visando verificar a associação com as características de produção entre as linhagens.

VI- APÊNDICE

Tabela 5. Principais SNP identificados pela análise de F_{ST} em bovinos da raça/linhagens Caracu e Caracu Caldeano.

Cromossomo	Número de SNP	Nome do SNP	
5	26	BovineHD0500008210	BovineHD0500008213
		BovineHD0500008423	BovineHD0500008431
		BovineHD0500008474	BovineHD0500008518
		BovineHD0500008528	BovineHD0500008529
		BovineHD0500008841	BovineHD0500008842
		BovineHD0500008843	BovineHD0500008846
		BovineHD0500008847	BovineHD0500008858
		BovineHD0500008899	BovineHD0500008900
		BovineHD0500009494	BovineHD0500009495
		BovineHD0500009496	Hapmap57437-rs29017167
		BovineHD0500010979	BovineHD0500010981
		BTB-01700108	BovineHD0500011649
		BovineHD0500011705	
9	2	BovineHD0900021476	BovineHD0900021478
20	21	BovineHD2000009598	BovineHD2000009601
		BovineHD2000009602	BovineHD2000009603
		BovineHD2000009606	BovineHD2000009609
		BovineHD2000009610	BovineHD2000009611
		BovineHD2000009614	BovineHD2000009616
		BovineHD2000009617	BovineHD2000009618
		BovineHD2000009621	BovineHD2000009622
		BovineHD2000009623	BovineHD2000009624
		BovineHD2000009625	BovineHD2000009626
		BovineHD2000009629	BovineHD2000009632
		BovineHD2000009633	
26	4	BovineHD2600006395	BovineHD2600006396
		BovineHD2600006399	BovineHD2600006400

VII- ARQUIVO ADICIONAL

Tabela 9. Anotação das regiões genômicas candidatas a estar sob seleção em bovinos das linhagens Caracu e Caracu Caldeano.

Região	Cro	Pico	Inicial	Final	RefSeq	Sigla do gene	Nome do gene
1	1	5012509	4987509	5037509	NM_001098096 NP_001091565	CLDN8	claudin 8
2	1	127064068	127039068	127089068	NM_001077951 NP_001071419	PAQR9	progestin and adipoQ receptor family member IX
3	2	79010965	78985965	79035965	-	-	-
4	2	125836443	125811443	125861443	NM_001040538 NP_001035628	PTAFR	platelet-activating factor receptor
					XM_001251081 XP_001251082	HNRNPA1L2	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1-like 2
5	2	129296987	129271987	129321987	NM_001191497 NP_001178426	IFNLR1	interferon, lambda receptor 1
6	5	23760604	23735604	23785604	-	-	-
7	5	27774378	27749378	27799378	NM_001083385 NP_001076854	KRT83	keratin 83
					XM_867065 XP_872158	KRT86	keratin 86
					NW_003103919	snoR4	small nucleolar RNA snoR4
					NM_001076206 NP_0010696674	KRT81	keratin 81
8	5	28035141	28010141	28060141	XM_583750 XP_583750	GRASP	GRP1 (general receptor for phosphoinositides 1)-associated scaffold protein

9	5	28048522	28023522	28073522	XM_002687257 XP_002687303	ACVR1B*	activin A receptor, type IB
10	5	286766558	28651655	28701655	NM_001083435 NP_001076904	BIN2*	bridging integrator 2
					NM_001083793 NP_001077262	SMAGP*	small cell adhesion glycoprotein
11	5	28688761	28663761	28713761	NM_001034701 NP_001029873	DAZAP2	DAZ associated protein 2
12	5	28845666	28820666	28870666	NP_001076866 NM_001083397	TFCP2	transcription factor CP2
					NM_001083430 NP_001076899	LETMD1	LETM1 domain containing 1
					XM_595087	CSRNP2	cysteine-serine-rich nuclear protein 2
13	5	29003352	28978352	29028352	NW_003103920	SNORA38	small nucleolar RNA SNORA38
14	5	29019742	28994742	29044742	NM_001101103 NP_001094573	SLC11A2*	solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporters), member 2 , mRNA
15	5	30220454	30195454	30245454	NM_001075216 NP_001068684	BCDIN3D	BCDIN3 domain containing
16	5	30238358	30213358	30263358	NM_001205539 NP_001192468	NCKAP5L	NCK-associated protein 5-like
17	5	30240009	30215009	30265009	NM_001205539 NP_001192468	Bta-mir-2425	microRNA mir-2425
18	5	30289350	30264350	30314350	NM_001076414 NP_001069882	TMBIM6*	transmembrane BAX inhibitor motif containing 6

19	5	30394579	30369579	30419579	XM_591526 XP_591526	FMNL3	formin-like 3
					NW_003103920	PRPF40B	PRP40 pre-mRNA processing factor 40 homolog B
20	5	30395381	30370381	30420381	NM_001080302 NP_001073771	FAM186B	family with sequence similarity 186, member B
21	5	31797367	31772367	31822367	-	-	-
22	5	31812616	31787616	31837616	-	-	-
23	5	31813820	31788820	31838820	-	-	-
24	5	31817029	31792029	31842029	-	-	-
25	5	31817721	31792721	31842721	-	-	-
26	5	31818704	31793704	31843704	-	-	-
27	5	31825300	31800300	31850300	-	-	-
28	5	31827600	31802600	31852600	-	-	-
29	5	31830484	31805484	31855484	-	-	-
30	5	31833321	31808321	31858321	-	-	-
31	5	31836544	31811544	31861544	-	-	-
32	5	31837386	31812386	31862386	-	-	-
33	5	31838288	31813288	31863288	-	-	-
34	5	31849522	31824522	31874522	-	-	-
35	5	31856323	31831323	31881323	-	-	-
36	5	31858356	31833356	31883356	-	-	-
37	5	31859764	31834764	31884764	-	-	-
38	5	31880228	31855228	31905228	-	-	-
39	5	31942379	31917379	31967379	-	-	-
40	5	32738681	32713681	32763681	NM_001080302 NP_001073771	RAPGEF3	Rap guanine nucleotide exchange factor (GEF) 3
41	5	32740542	32715542	32765542	NM_001102090 NP_001095560	ENDOU*	endonuclease, polyU-specific

42	5	32741569	32716569	32766569	NM_001101930 NP_001095400	RPAP3	RNA polymerase II associated protein 3
43	5	33285636	33260636	33310636	NM_001101207 NP_001094677	PCED1B*	PC-esterase domain containing 1B
44	5	38359188	38334188	38384188	NM_001102534 NP_001096004	PRINCKE1*	prickle homolog 1
45	5	40664008	40639008	40689008	NW_003103922	MUC19*	mucin 19, oligomeric
46	5	40917696	40892696	40942696	NM_001206086 NP_001193015	LRRK2	leucine-rich repeat kinase 2
47	5	40980009	40955009	41005009	-	-	-
48	5	43004876	42979876	43029876	NM_001113261 NP_001015662 NP_001106732	PTPRR*	protein tyrosine phosphatase, receptor type, R
49	5	65643489	65618489	65668489	NM_001046229 NP_001039694	ARL1	ADP-ribosylation factor-like protein 1
					NM_001076421 NP_001069889	SPIC	Spi-C transcription factor (Spi-1/PU.1 related)
50	5	71274424	71249424	71299424	NM_001205745 NP_001192674	BTBD11	BTB (POZ) domain containing 11
					NW_003103927 NM_001046166	U6	U6 spliceosomal RNA (RFAM)
					NP_001039631	PWP1	Periodic tryptophan protein 1
51	6	36889292	36864292	36914292	-	-	-
52	9	7641456	76916456	76966456	NM_001034350	PERP*	PERP, TP53 apoptosis effector

					NP_001029522		
53	9	77057959	77032959	77082959	NW_003104223	KIAA1244*	KIAA1244 ortholog
54	9	91580703	91555703	91605703	-	-	-
55	10	19741227	19716227	19766227	-	-	-
56	15	7549611	7524611	7574611	-	-	-
57	15	8325557	8300557	8350557	XP_003584814 XM_003584766	FLJ32810*	Putative uncharacterized protein FLJ32810
58	19	58773208	58748208	58798208	NM_001076390 NP_001069858	SLC39A11	Solute carrier family 39 (metal ion transporter), member 11
59	20	33425370	33400370	33450370	NM_001045979 NP_001039444	C6	complement component 6
60	20	33430750	33405750	33455750	-	-	-
61	20	33459854	33434854	33484854	XM_597009 XP_597009	MROH2B*	maestro heat-like repeat family member 2B
62	26	24768705	24743705	24793705	NM_001206077 NP_001193006	SLK	STE20-like kinase (yeast)
63	27	2773960	2748960	2798890	-	-	-
64	28	27977360	27952369	28002360	NM_001191206 NP_001178135	CDH23*	cadherin-like 23

*SNP significativo contido dentro do gene candidato.