Corridas de homozigose (ROH) em populações simuladas de bovinos de leite com diferentes níveis de endogamia

Francisco Rosa[1]; Rodrigo de Almeida Teixeira[2]; Laila Talarico Dias[3]; Gisele Ferreira da Silva[4].

[1]Universidade Federal do Paraná – UFPR. E-mail: ffrancisco.rosa@gmail.com; [2]Universidade Federal do Paraná – UFPR. E-mail: rteixeira@ufpr.br; [3]Universidade Federal do Paraná – UFPR. E-mail: lailatalarico@ufpr.br; [4]Universidade Federal do Paraná – UFPR. E-mail: gisele.zootecnia@gmail.com.

Resumo

Devido à tecnologia de genotipagem com milhares de marcadores SNP a corrida de homozigose (ROH) surge como uma nova metodologia para estimar o grau de parentesco entre animais de produção. O objetivo foi verificar a variação existente no número e comprimento de segmentos de DNA em homozigose em bovinos leiteiros. Foram simulados por meio do software QMSim o pedigree, o genótipo e marcadores de duas populações, a primeira submetida à monta natural e outra à inseminação artificial. A partir dos marcadores, foram estimados os seguimentos em homozigose utilizando o software PLINK. O número de corridas de homozigose com diferentes comprimentos varia de acordo com a estrutura da população, na população com inseminação artificial verificou-se aumento de 20% no número de ROH entre 10 - 50 Mb, e aumento de 212 % no número de ROH > 50 Mb em relação ao cenário de monta natural. Portanto, a inseminação artificial proporciona um aumento expressivo no número e tamanho dos seguimentos de DNA em homozigose.

Palavras-chave: Painel SNP; marcador molecular; PLINK; QMSim.

1. Introdução

A maior parte dos animais de produção possui algum grau de parentesco (ROBERTSON, 2008), no entanto, com o avanço dos painéis de marcadores SNP, novas metodologias surgiram para melhor estimar e controlar a endogamia em rebanhos comerciais. Dentre elas podemos citar a estimativa de endogamia (F_{ROH}) a partir da corrida de homozigose (ROH) (CURIK; FERENČAKOVIĆ; SÖLKNER, 2014). Pela genotipagem com marcadores SNP é possível identificar longos trechos em homozigose (ROH), esses trechos estão relacionados com assinaturas de seleção em bovinos da raça Holandesa, ou seja, animais selecionados possuem maior variação na distribuição desses trechos comparados a animais não selecionados (KIM et al., 2013).

A genotipagem com marcadores SNP já está sendo amplamente utilizada, no entanto, ainda, uma alternativa para o estudo de fatores que podem influenciar a estimativa das corridas de homozigose é a utilização de softwares de simulação. Dentre os descritos na literatura o QMSim se destaca porque cria diferentes cenários envolvendo grande número de marcadores. Além disso, está muito bem documentado e possibilita imitar situações muito próximas ao que encontramos em animais de produção (SARGOLZAEI; SCHENKEL, 2009).

O objetivo desse trabalho foi verificar a variação existente no número e comprimento das corridas de homozigose em duas populações simuladas, uma sobre monta natural e outra que utilizaria a inseminação artificial, em bovinos de leite.

2. Material e Métodos

O pedigree e o genótipo dos animais foram simulados com o software QMSim (SARGOLZAEI; SCHENKEL, 2009). A população histórica foi simulada partindo de 30 até 20.600 animais (20.000 fêmeas e 600 machos) em 100 gerações para estabelecer o desequilíbrio de ligação (LD) desejado. Foi simulado um “afunilamento” na população histórica para criar um alto nível de

LD, isso foi possível pela queda brusca no número de animais na geração 70 a 78 e posterior aumento até a geração 100. Para criar um cenário de monta natural e outro com inseminação artificial, a partir da população histórica foram simuladas duas populações com diferentes porcentagens de machos em relação ao número de fêmeas, 2% e 0,1%, respectivamente. Nas 10 gerações de seleção o acasalamento foi assortativo positivo, com uma progênie por acasalamento e 50 % de probabilidade de ser macho ou fêmea. Em cada geração foi considerada uma taxa de reposição de 25 % para fêmeas e 95% para machos, e utilizou-se a idade como critério de descarte.

O genoma foi simulado com 29 pares de cromossomos autossomos, com o tamanho variando entre 60 e 154 cM, e o número de QTLs relacionados à produção de leite, variou entre 0 e 41dentro de cada cromossomo, distribuídos aleatoriamente entre os mesmos. A taxa de mutação aplicada na população histórica foi de $2{,}5x10^{-5}$ para marcadores e QTLs. Os genótipos foram simulados com 50.558 marcadores SNP, com a densidade de aproximadamente 17 marcadores a cada cM imitando um painel de 50 kb. Sobre o genoma foram distribuídos 93 QTLs com número de alelos variando aleatoriamente entre 2, 3 e 4 (DEHNAVI et al., 2018).

A identificação das corridas de homozigose foi feita com o software PLINK (PURCELL et al., 2007). Os critérios e limiares considerados na análise foram (i) mínimo 15 SNPs em homozigose; (ii) comprimento mínimo de 1000 kb; (iii) densidade de pelo menos 1 SNP a cada 50 kb; (iv) máximo de 4 SNPs perdidos no trecho; (v) permitido apenas 1 SNP heterozigoto no trecho; (vi) intervalo entre SNPs no trecho de 500 kb; (vii) sobreposição de trechos em homozigose de 0,05.

3. Resultados e Discussão

Eventos recentes ou antigos de acasalamento entre animais consanguíneos podem ser revelados pela identificação de corridas de homozigose (ROH) (KIM et al., 2013). A estatística descritiva do número de ROH e comprimento por classes é ilustrado na Tabela 1. Na população com monta natural, com valor médio de endogamia na décima geração de 0,06, a maior proporção ROH é composta por trechos entre 1 e 2 Mb e menor número de trechos com mais de 10 Mb. Na população inseminação artificial, com valor médio de endogamia de 0,39 na décima geração, o número de trechos menores que 10 Mb é inferior ao da população com monta natural e superior para trechos maiores que 10 Mb. Corridas de homozigose com 16 Mb estão relacionadas com ancestrais comuns a 3 gerações anteriores, 10 e 5 Mb com ancestrais comuns a 5 e 10 gerações passadas (CURIK; FERENČAKOVIĆ; SÖLKNER, 2014). Dessa forma, na população com inseminação artificial o número de machos é menor em relação ao número de fêmeas, isso justifica o número de 47,09 ROH entre 10 - 50 Mb e 13,42 ROH > 50 Mb, valores superiores comparados a 39,01 ROH entre 10 – 50 Mb e 4,20 ROH > 50 Mb.

Tabela 1- Média de endogamia, número de corridas de homozigose (nROH), comprimento médio (Mb) e seu desvio padrão (σ) por classe de comprimento de ROH (ROH_{1-4}, ROH_{4-10}, ROH_{10-50}, $ROH_{>50}$) na décima geração da população simulada

Acasalamento	Média de endogamia	Classe de ROH	nROH	Comprimento Médio (Mb)	σ(Mb)
Monta natural	0,06	ROH_{1-4}	196,29	3,02	1,98
		ROH_{4-10}	103,01	7,50	2,50
		ROH_{10-50}	39,01	29,99	19,99
		$ROH_{>50}$	4,28	101,95	51,95
Inseminação artificial	0,39	ROH_{1-4}	153,56	3,01	1,99
		ROH_{4-10}	70,88	7,50	2,50
		ROH_{10-50}	47,09	30,00	20,00
		$ROH_{>50}$	13,42	101,93	51,93

O número de corridas de homozigose com diferentes comprimentos varia de acordo com a estrutura da população, na população com inseminação artificial verificou-se aumento de 20% no número de ROH entre 10 - 50 Mb, e aumento de 212 % no número de ROH > 50 Mb em relação ao cenário de monta natural.

4. Conclusão

A inseminação artificial proporciona um aumento expressivo no número e tamanho dos seguimentos de DNA em homozigose. Portanto, devido ao avanço da seleção genômica, se torna ainda mais importante o monitoramento da quantidade, comprimento e localização dos segmentos que estão perdendo variabilidade. Dessa forma será possível aumentar o ganho genético, e ao mesmo tempo evitar perdas relacionadas à depressão endogâmica.

5. Referências

CURIK, I.; FERENČAKOVIĆ, M.; SÖLKNER, J. Inbreeding and runs of homozygosity: A possible solution to an old problem. **Livestock Science**, v. 166, n. 7, p. 26–34, 6 ago. 2014.

DEHNAVI, E. et al. The effect of using cow genomic information on accuracy and bias of genomic breeding values in a simulated Holstein dairy cattle population. **Journal of Dairy Science**, p. 5166–5176, 2018.

KIM, E. S. et al. Effect of artificial selection on runs of homozygosity in U.S. Holstein cattle. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. 1–14, 2013.

PURCELL, S. et al. PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. **The American Journal of Human Genetics**, v. 81, n. 3, p. 559–575, 2007.

ROBERTSON, A. Inbreeding in artificial selection programmes. **Genetics Research**, v. 89, n. 5–6, p. 275–280, 2008.

SARGOLZAEI, M.; SCHENKEL, F. S. QMSim: A large-scale genome simulator for livestock. **Bioinformatics**, v. 25, n. 5, p. 680–681, 2009.