

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

**REVELANDO A ARQUITETURA GENÔMICA DO INTERVALO DE PARTOS
EM BOVINOS DA RAÇA NELORE**

MAYRA SILVA DIAS

**SALVADOR - BA
JULHO - 2023**



i

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - UFBA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA**

**REVELANDO A ARQUITETURA GENÔMICA DO INTERVALO DE PARTOS
EM BOVINOS DA RAÇA NELORE**

MAYRA SILVA DIAS
Zootecnista

**SALVADOR - BAHIA
JULHO DE 2023**

MAYRA SILVA DIAS

**REVELANDO A ARQUITETURA GENÔMICA DO INTERVALO DE
PARTOS EM BOVINOS DA RAÇA NELORE**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de pós-graduação em Zootecnia da Universidade Federal da Bahia, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Zootecnia.

Área de Concentração: Melhoramento Animal

Orientador (a): Prof. Dr. Luís Fernando Batista Pinto

**SALVADOR - BAHIA
JULHO – 2023**

Dados internacionais de catalogação-na-publicação
(SIBI/UFBA/Biblioteca Universitária Reitor Macedo Costa)

Dias, Mayra Silva.

Revelando a arquitetura genômica do intervalo de partos em bovinos da raça Nelore / Mayra Silva
Dias. - 2023.
51 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Luís Fernando Batista Pinto.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal da Bahia, Escola de Medicina Veterinária e
Zootecnia, Salvador, 2023.

1. Zootecnia. 2. Genética veterinária. 3. Bovinos - Melhoramento genético. 4. Bovinos - Reprodução. 5. Nelore (Bovino) - Reprodução. I. Pinto, Luís Fernando Batista. II. Universidade Federal da Bahia. Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia. III. Título.

CDD - 636.213
CDU - 636.082

REVELANDO A ARQUITETURA GENÔMICA DO INTERVALO DE PARTOS EM BOVINOS DA RAÇA NELORE

MAYRA SILVA DIAS

Dissertação defendida e aprovada para obtenção do grau de Mestre em Zootecnia.

Salvador, em 31 de julho de 2023.

Comissão Examinadora:



Dr. Luís Fernando Batista Pinto
Universidade Federal da Bahia / UFBA



Dr. Victor Breno Pedrosa
Neogen Corporation, USA



Paulo Luiz Souza Carneiro
Professor Titular
Genética e Melhoramento Animal
DCR / UESB / Insuir
Mat. 73376138 - 9

Dr. Paulo Luiz Souza Carneiro
Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia / UESB

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

MAYRA SILVA DIAS – Nasci em 06 de agosto de 1997, na cidade de Feira de Santana - BA, morei toda a infância em Ipirá, mas resido atualmente em Salvador. Com a Monografia sobre "Variantes e Haplótipos no gene *MSTN* associados com características de Carcaça em Ovinos Santa Inês", graduei em Zootecnia pela Universidade Federal da Bahia em 2021, onde durante todo processo atuei como Estagiária e Bolsista em Melhoramento Animal. Agora Mestranda em Zootecnia na Universidade Federal da Bahia, na área de Melhoramento Animal, com o presente trabalho de Dissertação, sempre sob a orientação do Professor Luís Fernando Batista Pinto.

AGRADECIMENTOS

O processo de uma pós-graduação tende a ser árduo, cheio de altos e baixos, mas com o apoio daqueles que nos cercam, toda a travessia, por mais desafiadora que se apresente, se torna mais branda e suave.

Por isso, primeiro agradeço a Deus e a equipe espiritual que tanto me apoia, a fé é o ingrediente primário para o foco e a força necessária para superar os desafios.

Também muito tenho a agradecer à minha família, que estejam próximos ou mais distantes, estão sempre presentes, acreditando no meu potencial e ajudando no que podem, são o alicerce para este edifício de conhecimento que estou construindo e a base para este empreendimento.

Aos meus amigos, da infância até recentes, da escola à universidade, presencial ou online, todos eles têm sua importância em algum ponto da minha trajetória, se fazendo imprescindíveis no apoio, suporte e torcida para que cada conquista se torne uma realidade a ser comemorada.

Também aos meus animais, que sempre fizeram parte da minha trajetória e são musa inspiradora, para que eu tenha me decidido a seguir por esse fascinante caminho, desvendando uma parte da biologia e ciência, conhecido a zootecnia e me aprofundado no melhoramento.

Por último, mas não menos importante, meus agradecimentos a parte mais fundamental de toda essa empreitada. Com a UFBA, o departamento de zootecnia, a pós-graduação, e os meus professores, com especial atenção ao meu orientador de já há tanto tempo, Professor Doutor Luís Fernando Batista Pinto, por todo o intermédio para que esse projeto viesse a acontecer.

A vocês, eu muito
agradeço!!!

LISTA DE FIGURAS

Página

Figura 1. Gráfico quantile-quantile (Q-Q Plot).....	26
Figura 2. Manhattan Plot.....	27

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1. SNPs significativos para IDP na raça Nelore.....	28
Tabela 2. Genes candidatos para IDP na raça Nelore.....	29

LISTA DE SIGLAS

- bp - Pares de base (Base pair)
BTA - Autossomo do Bos Taurus (Bos taurus autosome)
CDLS4 - Síndrome de Cornélia de Lange 4 (Cornelia de Lange syndrome 4)
DNA - Ácido desoxirribonucleico (Deoxyribonucleic acid)
IDP - Intervalo de partos
GALLO - Anotação genômica em rebanhos para loci candidatos posicionais (Genomic Annotation in Livestock for positional candidate Loci)
GWAS – Estudo de associação genômica ampla (Genome-wide association study)
LD - Desequilíbrio de ligação (Linkage Disequilibrium)
MAF - Frequência do alelo menor (Minor allele frequency)
NA - Não identificados (Not applicable)
PE - Pré-eclâmpsia
Q-Q plot - Gráfico quantile-quantile
QTL - Locus de característica quantitativa (Quantitative trait loci)
SNP – Polimorfismo de nucleotídeo único (Single Nucleotide Polymorphism)
ssGBLUP - Melhor predição linear genômica não viesada de passo único (Single-step genomic BLUP)
TGF- β - Fator de transformação do crescimento beta (Transforming growth factor- β)
UV - Ultravioleta

Sumário

	Página
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1. PANORAMA GERAL.....	15
2.2. GWAS	17
2.3. FATORES QUE PODEM AFETAR O IDP.....	18
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	18
3.1. POPULAÇÃO E FENÓTIPOS.....	18
3.2. CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS GENOTÍPICOS.....	19
3.3. ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA.....	20
3.4. POLIGENES	21
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	22
4.1. CARACTERIZAÇÃO.....	22
4.2. ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA.....	23
4.3. POLIGENES	27
5. CONCLUSÕES	34
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

RESUMO

Os estudos usando fenótipos e pedigree mostram pouca variabilidade genética aditiva para o IDP. Entretanto, ainda não se tem estudos que agreguem os genótipos nessa avaliação em bovinos da raça Nelore. A adição de genótipos, permitirá avaliar a arquitetura genômica dessa complexa e importante característica. Assim, objetivou-se estimar a herdabilidade baseada em dados genômicos, realizar um estudo GWAS e funcional para IDP na raça Nelore. Os dados analisados foram cedidos das fazendas Katayama, sendo 12.599 registros de pedigree, 7.778 de fenótipos de IDP e 3.836 animais genotipados com chip Illumina 50k. Marcadores moleculares contidos nos cromossomos autossomos e no cromossomo X, foram utilizados nas análises. Para realizar o controle de qualidade dos dados genotípicos e análises de associação foram utilizados os pacotes da família BLUPF90, adotando o método da Melhor predição linear genômica não viesada de passo único. O nível de significância genômico foi de $2,55 \times 10^{-05}$, mas também foram avaliados SNPs significativos ao nível cromossômico. A média do IDP foi de aproximadamente 450,3 dias, com desvio-padrão de 134,1 dias e a amplitude total de 270 a 730 dias. As variâncias ambiental e genética foram de 8.986,6 e 369,20, respectivamente, com uma herdabilidade de aproximadamente $0,04 \pm 0,04$. A análise GWAS gerou p-valores que resultaram em um fator de inflação genômica (λ) de 1,08. O único SNP (rs136725686) significativo em nível genômico ($P = 1,532587e^{-06}$) foi localizado no cromossomo 13. Outros 19 SNPs foram significativos, em nível cromossômico, os quais estão distribuídos nos cromossomos 1, 2, 3, 6, 10, 13, 14, 17, 18, 22 e 26. Na região desses SNPs foram encontrados 32 genes, dentre os quais destacamos *LYZL4*, *TEC*, *RAD21*, *SLC38A7*, *GOT2*, *CLPX*, *CCK*, *LMO4*, *NFATC2*, *SLC51B*, *TXK*, *BCAR3*, *UTP23*, *MTFMT*, *FOXP1* e *TRAK1* como relevantes, pois foram previamente relacionados com fatores que podem afetar a reprodução.

Palavras-chave: Herdabilidade, índices de seleção, reprodução, seleção genômica, SNPs, zebuínos

ABSTRACT

Studies using phenotypes and pedigree show little additive genetic variability for CI. However, there are still no studies that aggregate the genotypes in this evaluation in Nelore cattle. The addition of genotypes will allow evaluating the genomic architecture of this complex and important trait. Thus, the objective was to estimate the heritability based on genomic data, to carry out a GWAS and functional study for CI in the Nelore breed. The data analyzed were provided by Katayama farms, with 12,599 pedigree records, 7,778 CI phenotypes and 3,836 animals genotyped with an Illumina 50k chip. Molecular markers contained in the autosomal chromosomes and in the X chromosome were used in the analyses. To carry out the quality control of the genotypic data and association analyzes, the packages of the BLUPF90 family were used, adopting the Single-step genomic best linear unbiased predictor method. The genomic significance level was 2.55×10^{-05} , but significant SNPs at the chromosomal level were also evaluated. The mean CI was approximately 450.3 days, with a standard deviation of 134.1 days and a total range of 270 to 730 days. The environmental and genetic variances were 8986.6 and 369.20, respectively, with a heritability of approximately 0.04 ± 0.04 . GWAS analysis generated p-values that resulted in a genomic inflation factor (λ) of 1.08. The only SNP (rs136725686) significant at the genomic level ($P = 1.532587e^{-06}$) was located on chromosome 13. Another 19 SNPs were significant at the chromosomal level, which are distributed on chromosomes 1, 2, 3, 6, 10, 13, 14, 17, 18, 22 and 26. In the region of these SNPs, 32 genes were found, among which we highlight *LYZL4*, *TEC*, *RAD21*, *SLC38A7*, *GOT2*, *CLPX*, *CCK*, *LMO4*, *NFATC2*, *SLC51B*, *TXK*, *BCAR3*, *UTP23*, *MTFMT*, *FOXP1* and *TRAK1* as relevant, as they were previously linked to factors that can affect reproduction.

Keywords: Genomic selection, heritability, reproduction, selection indices, SNPs, zebu cattle

1. INTRODUÇÃO

O Brasil é um país com forte tradição em produção agropecuária, que atinge a incrível marca de um rebanho com mais de 224 milhões de bovinos de corte e leite criados a pasto ou confinados (IBGE, 2021), superando a população humana do país (IBGE, 2022). Destes bovinos, a raça Nelore é a que mais se destaca, sendo que seu crescimento em número de animais se deve, dentre outros fatores, a sua grande capacidade de adaptação ao clima tropical. Nessa raça se destacam as resistências à ecto e endoparasitos, à altas temperaturas e às pobres condições de manejo e alimentação de sistemas extensivos de criação a pasto. Portanto, o Nelore contribui para o rebanho e produção com sua maior rusticidade e bom desempenho produtivo e reprodutivo. Isso faz com que a raça Nelore seja foco de vários estudos em genética e melhoramento genético (UTSUNOMIYA et al., 2022), já com vários estudos também com abordagens genômicas (SBARDELLA et al., 2021; ALVES et al., 2022).

Muitas das variáveis mensuradas no âmbito da bovinocultura de corte são consideradas de origem genética complexa, ou seja, são controladas por múltiplos genes de pequeno efeito e altamente influenciadas por fatores ambientais, também contendo aquelas características que são fenótipo final, sendo compostas por vários outros fenótipos. Em razão disso, várias características de interesse apresentam de média a baixa estimativas de herdabilidade (h^2), o que significa que respondem lentamente aos processos de seleção (BAYSSA et al., 2021). Neste contexto se encaixam algumas variáveis ligadas à reprodução, como Intervalo de Partos (IDP).

Apesar da menor importância dada nos índices de seleção, as características mensuráveis diretamente nas fêmeas têm ganhado atenção, por sua influência ainda pouco explorada no sistema pecuário de corte e, principalmente, por sua importância econômica (SCHMIDT et al., 2019). O Intervalo de Partos pode ser definido como o período entre o nascimento de um bezerro e o nascimento do bezerro seguinte, ambos da mesma vaca (SHAO et al., 2021). Os criadores de bovinos buscam obter um bezerro por ano, logo um IDP médio de 12 meses atende a essa demanda dos criadores. Além de ampliar a produtividade das fêmeas, esse IDP permite melhorar a intensidade de seleção nas fêmeas e reduzir o intervalo de gerações (SCHMIDT et al., 2019). Ressalto ainda que vários estudos de natureza econômica, através das décadas, consideram que o

melhoramento de características reprodutivas, como o IDP, gera mais eficiência para o sistema de produção do que a melhoria de características relacionadas com o desenvolvimento ponderal (LUCY, 2001; BRUMATTI et al., 2011; KEOGH et al., 2020). Contudo, há grande variação de natureza ambiental no IDP e por isso baixos valores de h^2 tem sido observados em bovinos, via os métodos de estimação tradicionais. Em bovinos de corte nos trópicos, uma herdabilidade de $0,03 \pm 0,04$ foi reportada (GATHURA et al., 2020). Isso indica que os processos seletivos clássicos irão obter ganhos genéticos para IDP apenas em longo prazo, com bastante dificuldade, entretanto informações de natureza molecular podem aprimorar esse processo, mas um foco direcionado ao aprimoramento ambiental, ao invés do genético, renderão resultados mais rápidos e eficientes.

O estudo de associação genômica ampla (GWAS – *Genome-wide association study*) pode contribuir para a identificação de genes causais para características de interesse na pecuária. A análise GWAS usa polimorfismos de nucleotídeo único (SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*) distribuídos ao longo de todo o genoma, juntamente com as informações de fenótipo e genealogia, para identificar associação entre genótipo e fenótipo. Além disso, permite descobrir novos genes relacionados a características complexas e, conseqüentemente, ampliar o conhecimento sobre o controle genético de características complexas (ATASHI et al., 2020). A identificação de novos genes ligados a fenótipos de interesse econômico cresceu à medida que painéis com alta densidade de SNPs foram se tornando comercialmente disponíveis (BOVINE HAPMAP CONSORTIUM, 2009; MATUKUMALLI et al., 2009). Existe uma relevante quantidade de análises GWAS realizadas nos últimos anos em populações de diferentes raças bovinas, para uma grande variedade de características. Os resultados obtidos em muitos desses estudos melhoraram a compreensão dos mecanismos genéticos que regulam características de interesse econômico em bovinos, bem como o aprimoramento de programas de melhoramento genético das raças avaliadas (SHARMA et al. 2015).

Atualmente existem 193.898 locus de característica quantitativa (QTL - *Quantitative trait loci*) encontrados em 1.130 publicações que representam 680 diferentes características de interesse econômico e 201 variantes identificadas por GWAS em bovinos (CATTLEQTLDB, 2023). Porém, até o presente momento não há pesquisas

dessa natureza para IDP em bovinos da raça Nelore. Assim, incluímos no presente estudo o objetivo de realizar um estudo GWAS para IDP na raça Nelore.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. PANORAMA GERAL

Programas de seleção genômica tem como um dos principais objetivos na seleção de touros que gerem filhas com maior desempenho reprodutivo. Estes programas se concentram primeiramente nas características que podem ser mensuradas diretamente nas fêmeas (NAYERI et al., 2016), para examinar a fertilidade e, em seguida, examinam as regiões associadas ao sucesso das características reprodutivas, como as relacionadas à inseminação, que é o caso do IDP e do período de serviço.

Além da definição abordada anteriormente sobre IDP, existem também outras características com conceitos similares e ramificados do IDP, como o de aumento do intervalo de partos (HOWARD et al., 2015), sendo também uma medida diretamente ligada à fertilidade, consistindo basicamente numa medida cumulativa de consecutivos IDP.

A redução do IDP, objetivando maior produtividade, é uma das grandes preocupações de pesquisadores e produtores. Brumatti et al. (2011), por exemplo, demonstraram por meio de índices econômicos que as características reprodutivas podem ser até treze vezes mais importantes que as características de crescimento. Além disso, estudos com raças de bovinos de corte indicam que a seleção para a melhoria do crescimento e de características de carcaça podem estar aumentando o IDP, o que é indesejável (CHOI et al., 2020). Apesar do IDP poder ser um possível critério de seleção, utilizado na avaliação genética de bovinos de corte para fins de melhoria da produtividade, suas características próprias, como a baixa herdabilidade, fazem com que essa característica não seja tão usada em programas de seleção. Esta característica é reflexo de múltiplos fatores ambientais, incluindo os manejos sanitário, nutricional e reprodutivo. Logo, doenças diversas, má oferta de alimentos ou uma estação de monta mal planejada podem alongar o IDP. Assim, é de se esperar uma grande variação de

tempo para IDP em bovinos de corte, sobretudo nas condições de criação. Para bovinos de corte criados nos trópicos, uma meta-análise indicou que a média do IDP é de 487,9 dias com desvio-padrão de 116,3 dias (GATHURA et al., 2020), o que interfere no objetivo desejado de um parto por ano. Logo, a média supracitada na meta-análise indica uma necessidade de processos seletivos para melhorar o valor genético dos rebanhos para IDP, mas principalmente um ajuste nas condições ambientais que esses rebanhos são submetidos, para uma melhoria eficiente nos resultados reprodutivos e produtivos. Já o elevado desvio-padrão observado nessa meta-análise, indica que é possível avançar na redução dessa média.

A seleção genômica já se provou eficaz para o avanço do ganho genético de bovinos em características relacionadas à produtividade (MRODE et al., 2018). Entretanto, os programas de melhoramento genético de bovinos de corte ainda carecem de avanços genéticos nas características associadas à eficiência reprodutiva (BERRY et al., 2014). Isso se deve a uma junção de problemáticas como, a baixa herdabilidade, as dificuldades nos registros e até o caráter próprio das características reprodutivas. Mas em gado de leite, já existem exemplos da seleção genômica assistindo o melhoramento tanto da produção, quanto da reprodução, simultaneamente, o que indica que em gado de corte também pode-se seguir esse caminho (GUTIERREZ-REINOSO et al., 2021).

Infelizmente, características reprodutivas tão importantes como é o caso do Intervalo de Partos, possuem herdabilidade baixa. SHAO et al. (2021) reportaram baixas estimativas para IDP, entre outras características, em gado leiteiro, de corte e búfalos. Demonstrando que esses tipos de características são mais fortemente influenciados e melhorados por práticas de manejo adequadas.

Outro grande problema do IDP é a dificuldade geral de registrar os valores fenotípicos em vacas de corte (MARTÍNEZ-VELÁZQUEZ et al., 2003; DONOGHUE et al., 2004; BERRY et al., 2014) e com os registros censurados (GONZÁLEZ-RENCIO et al., 2006). Muitos produtores decidem excluir, os dados de vacas que não tiveram sucesso em parir novamente, ou então atribuir um valor máximo que não condiz com a realidade, prejudicando a capacidade preditiva dos modelos que não tem meios de contabilizar, anotar ou corrigir a censura ou adulteração. Essa prática deve ser combatida e corrigida, visto que para atingir altos níveis na eficiência reprodutiva é necessário a colaboração de

produtores conscientes que se esforçam nas metas decisivas para a produção, que inclui entre elas o IDP (DISKIN et al., 2016).

Além disso, as características relacionadas à reprodução têm também um fator desfavorável de caráter próprio, já que são tipicamente expressas tardiamente, assim, as técnicas tradicionais de melhoramento, em circunstâncias normais, exigem mais tempo para avaliar o potencial reprodutivo de animais individuais (DE MELO et al., 2017), circunstância, porém, que a genômica pode auxiliar, pois graças a ela pode-se prever o valor genético das fêmeas já no início da vida.

2.2. GWAS

Todos os fatores problemáticos da avaliação fenotípica de IDP também contribuem para um baixo poder na detecção de variantes genéticas aditivas associadas a IDP. Porém, dada sua importância econômica, IDP segue sendo alvo de estudos que visam esclarecer seu controle genético, como àqueles focados em análises GWAS (JENKO et al., 2019; KEOGH et al., 2021). O GWAS utiliza o desequilíbrio de ligação (LD - *Linkage Disequilibrium*) entre marcadores e QTL para identificar as variantes associadas às características e também pode ser usado para mapear regiões que abrigam QTL (HAYES et al., 2010). Esses estudos genômicos identificam genes candidatos que explicam a variância genética das variáveis de interesse, informação que posteriormente pode ser adicionada aos programas de seleção, tornando-os mais eficientes.

Para as raças Charolês e Limousin existem diversos estudos (KAUSE et al., 2015; PURFIELD et al., 2019a) que avaliaram a arquitetura genética para características relacionadas à produção em vacas, todavia, existem bem menos informações disponíveis para SNPs quanto ao potencial reprodutivo dessas raças (PURFIELD et al., 2019b). Keogh et al. (2021) trabalharam intermediando ambos os vieses, identificando variantes genéticas associadas aos principais determinantes da eficiência reprodutiva e, que provavelmente afetam características relacionadas à reprodução, visando que pudessem ser incorporadas aos programas de criação de gado de corte e melhorar a sustentabilidade das empresas de bovinos de corte.

O GWAS realizado em gado Charolês e Limousin identificou 77 SNPs significativos com associações para todas as características economicamente importante

investigadas (KEOGH et al., 2021). Desses 77 foram identificados 6 SNPs em comuns para ambas as raças, para o intervalo de partos, todos localizados na região genômica do gene MSTN (Myostatin), a Miostatina, que atua como um regulador negativo do crescimento do músculo esquelético.

2.3. FATORES QUE PODEM AFETAR O IDP

O IDP também é bastante correlacionado com outras características. Diagnósticos de doenças uterinas em vacas Holandesas tiveram um forte efeito prejudicial para a fertilidade das vacas, mas as características de produção de leite não foram afetadas por infecções uterinas (MAY et al., 2022). Isso indica que a seleção para maior resistência às infecções uterinas resulta em melhoras nos índices reprodutivos, como é o caso de IDP mais curtos, ou seja, contribuem para melhorar a fertilidade. Por outro lado, o aumento da suscetibilidade a infecções uterinas implica em IDPs maiores, além de tornar a obtenção dos índices reprodutivos de interesse ainda mais tardia. As correlações genéticas estimadas entre doenças uterinas diagnosticadas com o IDP foram moderadamente positivas, de 0,40 (MAY et al., 2022). Como é esperado, IDP mais longos foram associados com taxas de prenhez ao serviço ruins, ou seja, mais serviços por prenhez confirmada (MAY et al., 2022).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. POPULAÇÃO E FENÓTIPOS

Foram utilizados, inicialmente, dados de 12.599 registros de pedigree, 7.778 de fenótipos de IDP, com 3.836 animais genotipados, sendo estes dados cedidos pelas fazendas Katayama, com sede no estado de São Paulo. Vale ressaltar que esse projeto não requereu parecer da comissão de ética no uso de animais em pesquisa, pois utilizou dados de controle Zootécnico realizado na fazenda, a qual já trabalha com genotipagem dos animais.

A ferramenta do R Studio (RStudio Team, 2020) foi utilizada para a formação dos grupos de contemporâneos, em que depois de vários testes para checar os efeitos tinha influência significativa, com possíveis covariáveis, como a Idade ao Primeiro Parto, ou quantas estações de nascimentos os dados ficariam mais bem agrupados, em manter a maior quantidade de informação possível, principalmente os registros de genótipos, acabamos por adotar os efeitos de: Fazenda, ano e estação de nascimento, esta última sendo definida apenas como chuvosa (outubro a março) ou seca (abril a setembro). Grupos de contemporâneos contendo menos de três animais foram descartados. Nessa etapa também foram retirados outliers.

A variável IDP passou por uma avaliação, em que foi utilizado um modelo básico como segue $y_{ij} = \mu + GCi + \varepsilon_{ij}$, em que y_{ij} é o valor da característica de interesse, μ é a média geral dessa característica, GCi é o efeito do i -ésimo grupo de contemporâneo e ε_{ij} é o resíduo da análise. Foi utilizado o PROC MIXED do programa Statistical Analysis System (SAS, 2018). Esta análise teve por objetivo identificar possíveis erros de mensuração, bem como verificar as pressuposições da análise de variância. Animais que estavam fora do intervalo de mais ou menos 3 desvios-padrão e que tinham IDP acima de dois anos, foram excluídos, restando 5.078 registros de IDP.

Como o banco de dados genotípico nos foi cedido, não fizemos nenhuma das etapas laboratoriais, mas a genotipagem passada para nós, consistia em um processo em que o DNA foi extraído a partir de amostras de pelos obtidas em cada animal. A extração do DNA ocorreu por meio de proteinase K e a quantificação e avaliação da qualidade do DNA extraído foi feita no NanoDrop® (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Após a quantificação, foi realizada a diluição adequada do DNA, de acordo com o protocolo do fabricante, visando a posterior hibridização na matriz do chip Bovine SNP50 BeadChip (Illumina Inc., San Diego, CA). Além da quantificação do DNA, a integridade das amostras de DNA foi analisada, sendo as amostras submetidas à eletroforese em gel de agarose 1%, utilizando corante GelRed para análise do DNA genômico sob iluminação UV. Assim, os dados foram reunidos num banco de dados, que foi disponibilizado para as nossas análises.

3.2. CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS GENOTÍPICOS

No presente estudo, marcadores moleculares contidos nos cromossomos autossomos e no cromossomo X foram utilizados nas análises. Para realizar o controle de qualidade dos dados genotípicos foi utilizado os pacotes da família BLUPF90 (MISZTAL, TSURUTA, et al., 2018). Foram excluídos das análises os SNPs com frequência do alelo menor a 5% ($MAF < 0,05$), ausência de equilíbrio Hardy-Weinberg ($P < 1 \times 10^{-5}$), além dos SNPs e indivíduos com Call rate menor que 90%. Após o controle de qualidade, dos 3.836 animais iniciais, foram excluídos 18 e restaram 3.818 animais genotipados, e dos 53.746 marcadores contidos no chip, foram excluídos 11.170, resultando em 42.576 SNPs.

3.3. ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA

Nas análises de associação foram utilizados os programas da família BLUPF90 (MISZTAL, TSURUTA, et al., 2018), pelo método da Melhor predição linear genômica não viesada de passo único (ssGBLUP - *single-step genomic BLUP*). A matriz genômica utilizada incluiu todos os animais com informações genotípicas e fenotípicas empregando na análise um modelo animal unicaracterística. O modelo para predizer os efeitos dos SNPs pode ser descrito como: $y = X\beta + Z\alpha + e$, em que y é o vetor de observações da característica em análise; X é a matriz de incidência para os efeitos fixos; β é o vetor de efeitos fixos, neste caso apenas o grupo de contemporâneos; Z é a matriz de incidência dos efeitos dos marcadores; α é o vetor dos efeitos genéticos individuais dos animais; e e é o vetor dos resíduos. Assume-se neste modelo que as variâncias de α e e são: $Var[\alpha \ e] = [H\sigma_\alpha^2 \ I\sigma_e^2]$, onde σ_α^2 e σ_e^2 são as variâncias genética aditiva e residual, respectivamente. H é a matriz híbrida de relacionamento, que combina a matriz de relacionamento obtida com o pedigree dos animais (A) e a matriz de relacionamento genômica (G). A inversa de H pode ser descrita como $H^{-1} = A^{-1} + [G^{-1} - A_{22}^{-1}]$, em que A_{22} representa a matriz de relacionamento obtida com o pedigree dos animais genotipados (MISZTAL, TSURUTA, et al., 2018). Os componentes de covariância foram estimados pelo programa AIREMLF90, através do método de máxima verossimilhança restrita, utilizando o algoritmo EM (Expectation – Maximization) do programa BLUPF90, usando um modelo animal proposto por Misztal et al. (2002). Para estimar os efeitos dos SNPs foi utilizado o programa POSTGSF90 (AGUILAR et al., 2014). Os

efeitos dos SNPs foram obtidos utilizando: $\hat{u} = DZ'[ZDZ']^{-1}a^g$ em que: \hat{u} é o vetor de efeito dos SNPs; D representa a matriz diagonal com ponderadores para efeito dos SNPs; Z é a matriz de incidência dos genótipos; e a^g representa o vetor das estimativas de valor genético-genômico dos animais (MISZTAL, TSURUTA, et al., 2018). Todas essas etapas, onde foram utilizados os programas da família GBLUP, nós utilizamos os valores padrões, de default, já inclusos ou gerados, pelos mesmos. Um gráfico Manhattan dos p-valores de cada SNP, na escala $-\log_{10}$, foi elaborado para apresentar o resultado da análise GWAS. O pacote QQman do R foi utilizado para criar o gráfico Manhattan. Além disso, o fator de inflação genômica (λ) foi calculado também usando o R.

Para reduzir a ocorrência de falso positivos, foi utilizada uma adaptação da correção de Bonferroni, dividindo-se o nível de significância de 5% (0,05) pelo número efetivo de segmentos independentes segregando na população (Me). Inicialmente, o Me de cada cromossomo foi calculado conforme descrito por Goddard et al. (2011):

$$Me = 2NeL / \log(NeL)$$

em que: Ne é o tamanho efetivo da população Nelore, cujo valor usado foi 103,68 (FALLEIRO et al., 2014); L é o comprimento em Morgan do cromossomo analisado. Para obter o L de cada cromossomo, foi consultado o genoma referência ARS-UCD1.3 no NCBI (2023), o qual fornece o comprimento em Mbp, que foi convertido em Morgan conforme descrito por Wang et al. (2016). Os níveis de significância cromossômicos foram então calculados dividindo-se 0,05 pelo Me de cada cromossomo. Para estabelecer o nível de significância genômico, 0,05 foi dividido pelo somatório dos valores de Me dos diferentes cromossomos. A ideia básica desse ajuste é considerar que todos os marcadores que estão ligados não são independentes e por isso devem ser considerados como um mesmo teste.

3.4. POLIGENES

Depois que os marcadores significativos em nível genômico ou cromossômico foram identificados, o próximo passo foi criar uma lista com estes, para que a análise de identificação dos genes significativos fosse feita. Para esta identificação foi utilizado o

pacote GALLO (*Genomic Annotation in Livestock for positional candidate LOci*) que é projetado para facilitar a anotação de genes candidatos e QTLs de estudos genéticos (FONSECA et al. 2020). Ao fornecer ao pacote a lista de marcadores significativos, mais um arquivo de genes vindo do *Ensembl* e QTLs do *Animal QTLdb*, é possível obter as tabelas com informações básicas para que os genes e QTLs possam ser pesquisados na análise funcional.

A análise funcional consiste em pesquisar os genes significativos para saber se suas funções realmente estão relacionadas à característica em avaliação. Nessa análise foram utilizadas as ferramentas *STRING* (SZKLARCZYK et al., 2023), *PANTHER* (THOMAS et al., 2022) e *GeneCards* (STELZER et al., 2016a), além do pacote *VarElect* (STELZER et al., 2016b). Em todas essas análises foi utilizada o genoma referência ARS-UCD1.3.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. CARACTERIZAÇÃO

Os 5.475 IDP analisados nos 54 grupos de contemporâneos apresentou média de aproximadamente 450,3 dias com desvio-padrão de 134,1 dias e a amplitude total de 270 a 730 dias. A gestação bovina dura em média 290 dias (HAILE-MARIAM et al., 2019) e considerando um período de descanso de pelo menos 60 dias, tem-se um IDP ideal de aproximadamente 12 meses (HAILE-MARIAM et al., 2019). Dessa forma, o IDP ainda está bem acima do buscado, revelando que existe uma margem, de cerca de 3 meses, para melhorar essa característica, até chegar ao ideal desejado, que poderia ser melhorada por meio da seleção ou da melhoria ambiental.

Já as variâncias ambiental e genética foram de 8.986,60 e 369,20, respectivamente, levando a uma estimativa de herdabilidade de $0,04 \pm 0,04$. Esses valores estão de acordo com a meta-análise de Gathura et al. (2020) que encontraram uma média de IDP de 487,9 dias, com desvio-padrão de 116,3 dias e herdabilidade de $0,03 \pm 0,04$. Ou seja, a herdabilidade encontrada para o IDP foi baixa, como é geralmente observado para muitas características ligadas a reprodução, confirmando que se trata de uma

característica poligênica com baixa herdabilidade. Assim, estudos genômicos podem contribuir para uma seleção mais acurada, mas como a baixa herdabilidade reforça que seriam ganhos pequenos e a longos prazos por meio de seleção, a melhoria do ambiente de produção é uma alternativa mais viável. E trabalhos como este, contribuem majoritariamente, para o entendimento da arquitetura genômica dos vários genes que influenciam a característica.

4.2. ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA

Muitos estudos de GWAS para Nelore já foram desenvolvidos anteriormente (SBARDELLA et al., 2021; ALVES et al., 2022; UTSUNOMIYA et al., 2022), os quais consideraram outras características de interesse, mas não IDP. No entanto, GWAS de IDP foram realizadas em outras raças bovinas, tais com Holandês (ATASHI et al., 2020), Charolês e Limousin (KEOGH et al., 2021), bem como na espécie bubalina (DE ARAÚJO NETO et al., 2020; SHAO et al., 2021).

O gráfico quantile-quantile (Q-Q plot) esboça a distribuição de frequência esperada e observada dos p-valores na escala $-\text{Log}_{10}$ (Figura 1). Como esperado, os pontos observados seguem em sua maioria a probabilidade esperada, com poucos dispersando no final da reta, o que indica não ter havido alta frequência de testes falsos positivos ou negativos. Além disso, o lambda encontrado foi de 1,08, o que confirma a indicação gráfica do Q-Q plot.

Neste estudo de GWAS, como pode ser observado pelo gráfico Manhattan (Figura 2), foi encontrado um único SNP (rs136725686) significativo em nível genômico ($P = 1,532587e-06$), localizado no cromossomo 13. Outros 19 SNPs foram significativos em nível cromossômico, os quais estão distribuídos nos cromossomos BTA (*Bos taurus autosome*) 1, 2, 3, 6, 10, 13, 14, 17, 18, 22 e 26. Resultando em 20 SNPs analisados para encontrar genes candidatos. Outros SNPs associados a IDP também têm sido encontrados em outros estudos, como para bovinos Limousin, em que foram encontrados 4 SNPs significativos, 1 próximo ao gene BTA3, e 3 no BTA2, enquanto para Charolais, encontraram um SNP no BTA2 (KEOGH et al., 2021). Também foram encontradas três regiões genômicas em BTA3, BTA6 e BTA7, associadas à duração do IDP em vacas leiteiras da raça Holandesa, totalizando 50 SNPs (ATASHI et al., 2020). Já para búfalos,

regiões candidatas para as características IDP e idade ao primeiro parto, foram localizadas em BBU3, 12, 21 e 22 e em BBU 4, 14 e 19 para o IDP (DE ARAÚJO NETO et al., 2020). Todos esses estudos então realçam o caráter poligênico da característica.

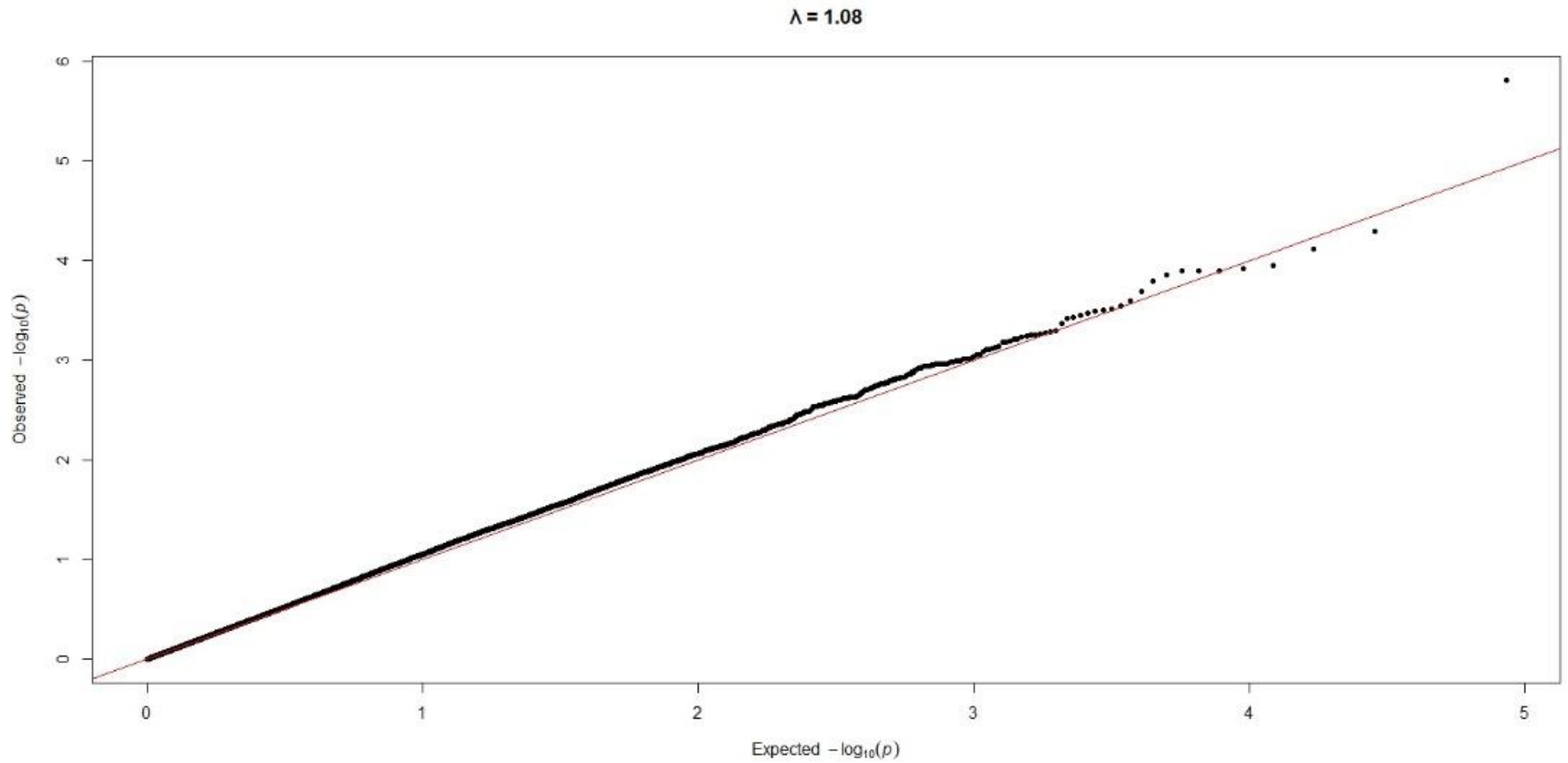


Figura 1. Gráfico quantile-quantile (Q-Q Plot), onde nos eixos horizontal e vertical estão os valores de $-\log_{10}(\text{P-valor})$ esperados e observados, respectivamente. Valor do lambda (λ) acima.

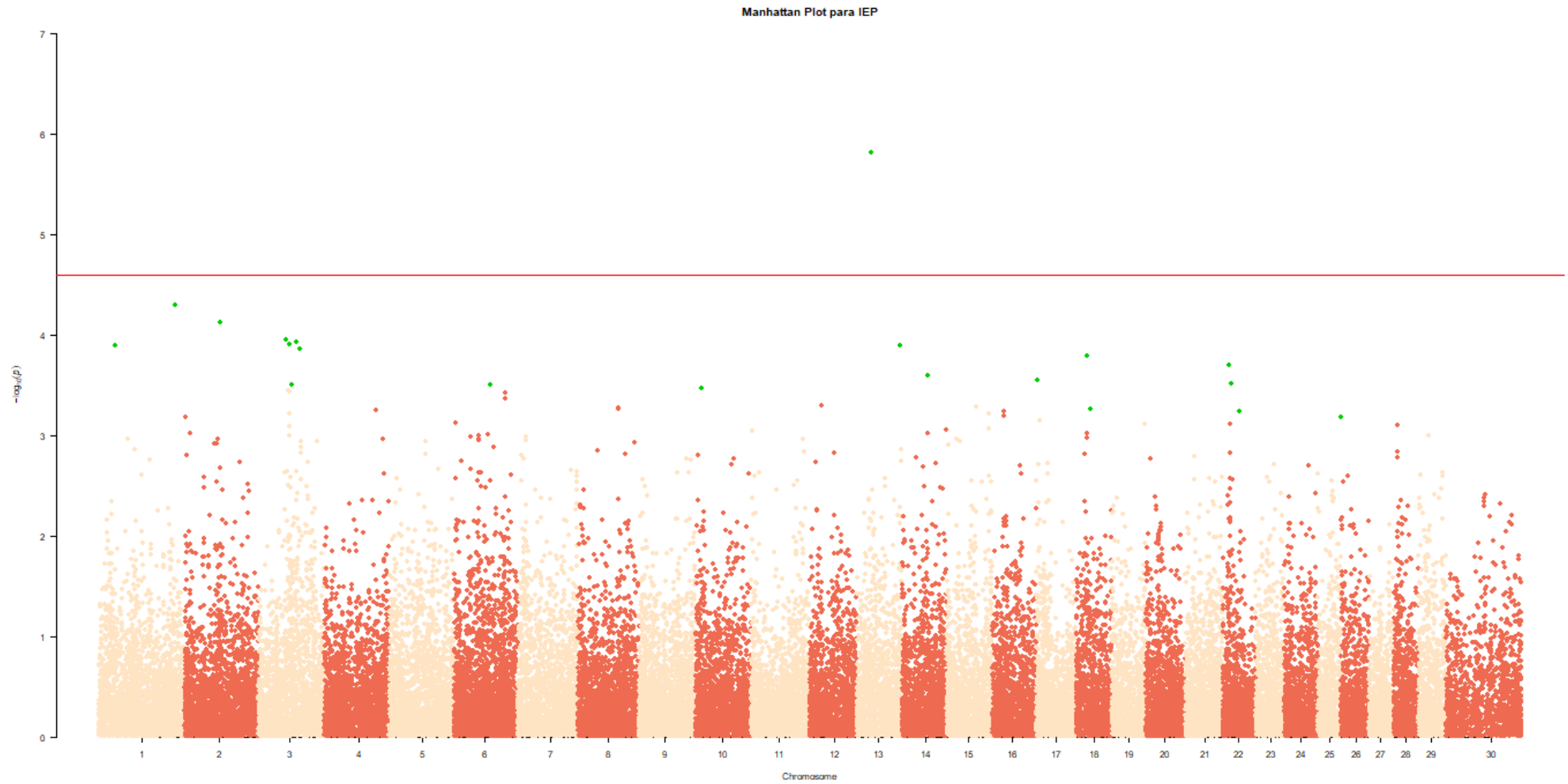


Figura 2. Manhattan Plot construído a partir os p-valores da análise GWAS para Intervalo de Partos na raça Nelore. No eixo x estão os cromossomos e no eixo y o P Valor em $-\log_{10}$. A linha horizontal vermelha indica o limiar de significância genômico. Pontos destacados em verdes são os significativos ao nível cromossômico.

4.3. POLIGENES

A partir dos SNPs significativos (Tabela 1), buscou-se genes em janelas de 100 Kbp (antes e depois). Essa análise identificou 32 genes (Tabela 2) em 8 cromossomos, incluindo BTA 2, 3, 6, 10, 13, 14, 18 e 22. Desses 32 genes, 3 foram excluídos por serem genes ainda não identificados (NA), restando então 29 genes para análise funcional. Alguns dos genes analisados (Tabela 2) tiveram informações encontradas, suficientemente pertinentes, para poderem indicar mais fortemente a possibilidade de serem realmente genes relevantes para o IDP em bovinos na raça Nelore. São genes relacionados a características reprodutivas, de fertilidade ou fertilização, prenhez e desenvolvimento fetal ou embrionário. Além disso, alguns genes estão associados ao índice de massa corporal ou peso vivo, que são fatores que podem indiretamente influenciar o Intervalo de Partos (HA et al., 2023).

Tabela 1. SNPs significativos para IDP na raça Nelore.

SNP ID	Cromossomo	Posição (bp)	P-Valor
rs43179227	1	140813290	5,089839e-05
rs43219402	1	29773499	1,267166e-04
rs132813379	2	64117513	7,556069e-05
rs135999132	3	75348501	1,380589e-04
rs43341133	3	69568186	1,195341e-04
rs109590948	3	61330996	3,175289e-04
rs137795418	3	56667735	1,260735e-04
rs110428603	3	49898786	1,112534e-04
rs110533726	6	66845727	3,164333e-04
rs43615333	10	12056720	3,402566e-04
rs41712858	13	79289045	1,272387e-04
rs136725686	13	26079622	1,532587e-06*
rs137408292	14	47448631	2,555081e-04
rs136788423	17	2262977	2,847057e-04
rs110768691	18	26518052	5,524884e-04
rs133870570	18	20429870	1,615826e-04
rs134957858	22	30656134	5,754704e-04
rs110703440	22	14554388	3,066452e-04
rs41998527	22	10289255	2,025053e-04
rs42973247	26	1061267	6,538721e-04

Fonte: Construída a partir de dados próprios. *Significativo ao nível genômico ($-\log_{10}(P) < 4,59360425$). Da esquerda para direita: Identificação do SNP, Cromossomo, Posição em pares de bases/base pair (bp) e P-valor.

Tabela 2. Genes candidatos para IDP na raça Nelore.

Código	Nome	ID	Cromossomo	Distância (bp)
<i>NCKAP5</i>	<i>NCK Associated Protein 5</i>	ENSBTAG00000005238	2	39959
<i>BCAR3</i>	<i>BCAR3 Adaptor Protein</i>	ENSBTAG00000003245	3	207741
<i>FNBP1L</i>	<i>Formin Binding Protein 1 Like</i>	ENSBTAG00000004383	3	26444
NA	-	ENSBTAG000000052091	3	92299
<i>LMO4</i>	<i>LIM Domain Only 4</i>	ENSBTAG00000000305	3	30865
<i>SLC44A5</i>	<i>Solute Carrier Family 44 Member 5</i>	ENSBTAG00000001326	3	100895
<i>LHX8</i>	<i>LIM Homeobox 8</i>	ENSBTAG00000019192	3	67978
<i>LRRC7</i>	<i>Leucine Rich Repeat Containing 7</i>	ENSBTAG00000009338	3	309138
<i>TXK</i>	<i>TXK Tyrosine Kinase</i>	ENSBTAG00000005055	6	88486
<i>TEC</i>	<i>Tec Protein Tyrosine Kinase</i>	ENSBTAG00000005062	6	26663
NA	-	ENSBTAG000000051457	6	28877
<i>MTFMT</i>	<i>Mitochondrial Methionyl-TRNA Formyltransferase</i>	ENSBTAG000000021630	10	120155
<i>SLC51B</i>	<i>Solute Carrier Family 51 Subunit Beta</i>	ENSBTAG00000003737	10	73366
<i>RASL12</i>	<i>RAS Like Family 12</i>	ENSBTAG00000000062	10	62823
<i>KBTD13</i>	<i>Kelch Repeat And BTB Domain Containing 13</i>	ENSBTAG00000017471	10	38036
<i>UBAP1L</i>	<i>Ubiquitin Associated Protein 1 Like</i>	ENSBTAG000000051351	10	12228
<i>PDCD7</i>	<i>Programmed Cell Death 7</i>	ENSBTAG000000039658	10	14586
<i>CLPX</i>	<i>Caseinolytic Mitochondrial Matrix Peptidase Chaperone Subunit X</i>	ENSBTAG00000008386	10	35823
<i>GPR158</i>	<i>G Protein-Coupled Receptor 158</i>	ENSBTAG000000023920	13	120846
<i>NFATC2</i>	<i>Nuclear Factor Of Activated T Cells 2</i>	ENSBTAG00000018270	13	43062
<i>RAD21</i>	<i>RAD21 Cohesin Complex Component</i>	ENSBTAG00000007303	14	50206
<i>UTP23</i>	<i>UTP23 Small Subunit Processome Component</i>	ENSBTAG000000040422	14	97124
NA	-	ENSBTAG000000052877	18	5683
<i>SLC38A7</i>	<i>Solute Carrier Family 38 Member 7</i>	ENSBTAG00000007170	18	88818
<i>GOT2</i>	<i>Glutamic-Oxaloacetic Transaminase 2</i>	ENSBTAG00000007172	18	70312
NA	-	ENSBTAG000000051834	18	68282
<i>STAC</i>	<i>SH3 And Cysteine Rich Domain</i>	ENSBTAG00000006735	22	161590
<i>LRRFIP2</i>	<i>LRR Binding FLII Interacting Protein 2</i>	ENSBTAG00000016760	22	57805
<i>TRAK1</i>	<i>Trafficking Kinesin Protein 1</i>	ENSBTAG00000016076	22	98596
<i>CCK</i>	<i>Cholecystokinin</i>	ENSBTAG00000013027	22	12968
<i>LYZL4</i>	<i>Lysozyme Like 4</i>	ENSBTAG00000018601	22	68961
<i>FOXP1</i>	<i>Forkhead Box P1</i>	ENSBTAG00000016533	22	361783

Fonte: Construída a partir de dados próprios. Da esquerda para direita: Código do gene, Nome completo do gene, Identificação do Gene no Ensembl, Cromossomo e Distância em pares de base do gene para o marcador.

Dos genes no cromossomo 13, onde foi encontrado o SNP significativo a nível genômico, não foram encontradas informações suficientemente relevantes para conectar o IEP ao *GPR158*. Mas várias informações foram encontradas para o gene *NFATC2* (*Nuclear Factor Of Activated T Cells 2*), que codifica uma proteína de ligação ao DNA que funciona como um indutor da transcrição gênica durante a resposta imune (LARSEN et al., 2023). As angiopietinas, proteínas ligadas ao desenvolvimento vascular e a angiogênese, *FGF2*, *CCN2* e *NFATC2* atuam em conjunto com o *VEGFA* e seus receptores relevantes durante a angiogênese, estando envolvidos na sobrevivência, migração, adesão e remodelação, durante a implantação das células endoteliais (GORYSZEWSKA et al., 2021). Genes expressos diferencialmente, como o *NFATC2*, indicaram uma resposta imune severa à sobrevivência e fertilização do esperma no oviduto (YANG et al. 2023). *NFATC2* também regula várias funções celulares importantes, incluindo diferenciação e adaptação de células e a adipogênese (XIE et al. 2023). Em suínos, o estresse térmico é um fator limitante que afeta a produção, a saúde e a fertilidade, resultando em perdas econômicas significativas (Ross et al., 2017), mas a transcrição mediada pela família de genes NFAT é induzida em células epidérmicas em resposta à luz UV (HORSLEY e PAVLATH, 2002), estando então envolvido na adaptação fisiológica a estressores gerais e relacionado à apoptose e ao estresse celular (KIM et al., 2018).

O gene *LYZL4* (*Lysozyme Like 4*) está costumeiramente mais relacionado a fertilidade e fertilização, por ser uma molécula multifuncional agindo basicamente na proteção do esperma e na ligação do óvulo ao espermatozoide, seja em humanos (HUANG et al., 2018) ou em ratos (NARMADHA et al., 2016). Portanto, trata-se de um gene ligado a fatores masculinos, mas há possibilidade de que genes dessa família possam ter um papel bacteriolítico no ambiente ácido do trato reprodutivo feminino não pode ser descartada (HUANG et al., 2017).

Para o gene *TEC* (*Protein Tyrosine Kinase*), existe uma ligação indireta relacionada a formação e diferenciação de tecidos, por meio do gene *FGF2* (*Fibroblast Growth Factor-2*), que ocorre massivamente na gestação e durante o crescimento fetal (VANOVA et al., 2017). A regulação negativa de *TEC*, leva a uma expressão mais baixa dos marcadores de pluripotência na linhagem neuroectodérmica e uma falha no desenvolvimento do mesoderma cardíaco. Assim, *TEC* é mais um regulador da pluripotência e diferenciação de células-tronco, mediada por *FGF2*. A secreção de *FGF2* mediada por *TEC* é essencial para a autorrenovação dessas células e *TEC* está envolvido nas decisões iniciais sobre o destino celular (VANOVA et al., 2017).

O *RAD21* (*RAD21 Cohesin Complex Component*) está envolvido principalmente no crescimento geral e na padronização do ciclo celular (DONG et al., 2016). Também tem um pequeno papel na meiose e na espermatogênese de mamíferos (BISWAS et al., 2016). Apontado como estando relacionado à vida reprodutiva e menopausa de fêmeas em humanos, o gene *RAD21* também pode determinar os resultados de saúde em fêmeas em humanos em seus anos pós-

reprodutivos. Já que as funções biológicas potenciais específicas dessas características, têm sido associadas, entre outras características afins, ao envelhecimento ovariano (Meldrum et al., 2016), que culminaria na menopausa precoce e afetaria diretamente a duração do tempo reprodutivo (HUANG et al., 2022). Tumores humanos foram encontrados carregando mutações na região de codificação do *RAD21*. A maioria dessas alterações incluem ampliações gênicas, particularmente em cânceres de ovário e mama (DENG et al., 2022). Segundo Chen et al. (2015), a perda de função de *RAD21* causa Síndrome de Cornélia de Lange (CDLS4), que é caracterizada por múltiplas anomalias congênitas, incluindo características como partos prematuros, déficit de crescimento pré e pós-natal, atraso neuropsicomotor, doença do refluxo gastroesofágico e malformações em membros superiores. Assim, Chen et al. (2015) apresentaram diagnóstico pré-natal de CDLS4, associando a mutações heterozigóticas ou deleção do gene *RAD21*, que codifica a proteína 1 da matriz nuclear, essencial para a coesão das cromátides irmãs durante a mitose e a meiose.

A expressão de *SLC38A7* (*Solute Carrier Family 38 Member 7*) diminuiu à medida que o ciclo estral e o início da gravidez progrediram e aumentou à medida que o desenvolvimento embrionário progrediu. Um aumento precoce nas concentrações de progesterona ovariana aumentou a expressão endometrial de *SLC38A7* no dia 7 pós-estro (FORDE et al., 2014). Em bovinos de corte, as alterações no meio endócrino periovulatório estão associadas à fertilidade e ao crescimento do concepto. Um grande folículo pré-ovulatório e as concentrações elevadas resultantes de progesterona durante o diestro afetam positivamente as taxas de gravidez (FRANÇA et al., 2017). Nesse estudo, os resultados da transcrição mostraram que no quarto e sétimo dia do diestro, *SLC38A7* foi um dos genes mais abundantes no endométrio de vacas do grupo com folículo dominante e corpo lúteo desenvolvido. Ressalta-se que a expressão deste gene pode estar relacionada com a dieta. Em novilhas mestiças Angus, a nutrição materna influenciou a abundância de *SLC38A7* (CROUSE et al., 2020). Além disso, foi demonstrado em Cabra-da-caxemira que proteínas de membrana como *SLC39A7*, *SLC1A5* e *SLC38A7* exercem um papel importante no transporte de aminoácidos (ZHENG et al., 2021).

Em fêmeas com Síndrome do Ovário Policístico, foram identificadas alterações na expressão de alguns genes metabólicos, como por exemplo o *GOT2* (*Glutamic-Oxaloacetic Transaminase 2*), que teve expressão diminuída no nível transcricional (ZHAO et al., 2021). Características de fertilidade, onde se inclui o IDP, são altamente influenciadas por características ambientais como as nutricionais, como é o caso do papel fundamental em relação ao metabolismo de gordura (ROJAS CANADAS et al., 2019). Yang et al. (2015) reportaram que o *GOT2* participa do metabolismo mitocondrial através da acetilação, o que foi corroborado por Borst (2020), e *GOT2* também está relacionado com a oxidação de ácidos graxos em ratos (LIU et al., 2022). O gene *GOT2* tem papel na diminuição da diferenciação dos adipócitos, representa moléculas

inibidoras derivadas de adipócitos maduros e é inversamente correlacionado com a sensibilidade à insulina (CHALLA et al., 2015).

O gene *CLPX* (*Caseinolytic Mitochondrial Matrix Peptidase Chaperone Subunit X*) está relacionado indiretamente a fertilidade através da sua relação com o gene *CLPP*, que provoca redução do tamanho corporal, ou até mesmo da manifestação de infertilidade completa. Ratos com mutação no *CLPP* apresentaram não apenas insuficiência ovariana primária, como na síndrome de Perrault, uma condição autossômica recessiva acompanhada de deficiência ovariana e neurossensorial (JENKINSON et al., 2013), mas também azoospermia (KEY et al., 2021). Camundongos nulos para *CLPP* têm uma letalidade embrionária parcial e os filhotes sobreviventes exibem retardo de crescimento, infertilidade, tanto feminina quanto masculina, e morrem prematuramente (GISPERT et al., 2013; CORMIO et al., 2021). Da mesma forma, pacientes humanos com mutações em *CLPP* adquiriram perda auditiva e infertilidade, sugerindo assim que a perda de *CLPP* não é incompatível com a vida, afetando principalmente as células que dependem da fosforilação oxidativa (BRODIE et al., 2018). O *CLXP* mitocondrial desempenha claramente funções importantes e é necessário para crescimento e desenvolvimento robustos (ZHANG et al., 2015). Os dois genes também foram apontados como atuantes na regulação da proliferação de células tumorais, como de próstata (SEO et al., 2016).

CCK (*Cholecystokinin*), é conhecido como o hormônio ligado à saciedade. A sinalização do *CCK* é funcionalmente pleiotrópica, na maioria dos animais estudados e regula o comportamento e a fisiologia associados à alimentação, digestão, agressão e reprodução (NASSEL et al., 2019; WU et al., 2019; CAWTHON et al. 2021; NASSEL et al., 2022). A alimentação, o metabolismo e o crescimento estão integrados entre si e com outros processos, como a reprodução, e ajustes adaptativos podem ser feitos na alocação de energia durante a história de vida de um animal e/ou em resposta a mudanças em condições ambientais (SHERIDAN et al., 2021). Uma das linhas de pesquisa sobre a inervação do trato reprodutivo, em muitas espécies de animais, tratou da distribuição e codificação química das fibras nervosas que suprem o órgão genital masculino, nela os marcadores específicos utilizados para desvendar a composição das fibras nervosas consistem em, entre outros, o *CCK* (OMIRINDE et al., 2022). Assim, *CCK* é uma molécula que está envolvida em uma integração central da entrada sensorial e ação do hormônio esteróide para modular o comportamento reprodutivo (NASSEL et al., 2022). As taxas de *CCK* também aumentam após o parto e continuam a aumentar à medida que a lactação avança, podendo interferir na ingestão de matéria seca por meio de efeitos nos receptores hipotalâmicos e na motilidade intestinal. Assim, as concentrações plasmáticas de *CCK* aumentam juntamente com o consumo de matéria seca e a produção de leite após o parto em vacas leiteiras (RELLING et al., 2007). Além disso, também foram encontradas evidências do *CCK* ser significativo em vários outros fatores relacionados à reprodução e IDP, como na saciedade, perda de peso ou obesidade,

diabetes, condições alteradas de gravidez, nutrição parenteral e metabolismo de gorduras (BIBEROGLU et al., 2015; WANG et al., 2019; GEARY et al., 2022; WARRILOW et al., 2022).

LMO4 (LIM Domain Only 4) é expresso no sistema nervoso central no início do desenvolvimento embrionário e a remoção germinativa de *LMO4* é letal antes do nascimento (ZHOU et al., 2012). No cérebro de camundongos juvenis, um estudo mostrou que os principais reguladores do desenvolvimento, com funções opostas durante os estágios embrionários, como *CTIP2* e *SATB2*, podem co-localizar, ou seja, ambos se expressarem, nos estágios pós-natais. O adaptador transcricional *LMO4* modifica epigeneticamente o locus *CTIP2* e permite sua expressão em neurônios da camada inferior *SATB2* +, interferindo com a desacetilação mediada por *SATB2* de maneira específica de tempo e área (HARB et al., 2016). *LMO4* também é um modulador da sinalização da leptina no hipotálamo, com efeitos predominantes na regulação do metabolismo da gordura/gasto energético e alimentação. O fenótipo de aumento precoce da adiposidade, sem aumento da ingestão alimentar, foi observado em camundongos com mutação no *LMO4*, sugerindo um defeito na partição de energia direcionando preferencialmente as calorias para a gordura em vez de massa corporal magra (ZHOU et al., 2012). Entre os genes da família *LMO*, o *LMO4* é expresso nas gônadas de camundongos em desenvolvimento de maneira sexualmente dimórfica (SINGH et al., 2022). Resultados revelam que a perda do *LMO4* leva a uma redução na expressão dos genes específicos de células de Sertoli, implicando seu envolvimento na diferenciação testicular, sendo então mais fortemente ligado a expressão de características masculinas (MUNGER et al., 2013).

Estudos GWAS, envolvendo a análise de ácidos graxos no leite, em populações de vacas da raça Holandesa identificaram que o gene *SLC51B (Solute Carrier Family 51 Subunit Beta)* está implicado no transporte lipídico. Portanto, é altamente provável que o efeito de *SLC51B* se deva a seu envolvimento nos processos de transporte de ácidos graxos (GEBREYESUS et al., 2019). As vesículas seminais desempenham um papel importante no sistema reprodutor masculino, produzindo fluido seminal e, portanto, ambiente adequado para o esperma, o que tem levado o *SLC51B* a ser listado como um dos transportadores de membrana encontrados em níveis de expressão relevantes em vesículas seminais (MALINOWSKI et al., 2022).

Em cruzados de Holandesa com Friesian, o gene *TXK (TXK Tyrosine Kinase)* foi associado a motilidade espermática antes do congelamento e a motilidade bruta pré-congelamento (ABRIL-PARREÑO et al., 2023). A fosforilação da tirosina de proteínas tem um papel importante na regulação de processos como maturação epididimal, motilidade, capacitação, hiperativação, reconhecimento celular e reação acrossômica (González-Fernández et al., 2009). Consequentemente, a via de atividade da tirosina quinase (TXK) parece compartilhar um mecanismo comum de regulação gênica que pode estar associado à taxa de prenhez ajustada e à característica de qualidade do sêmen pré-congelamento (ABRIL-PARREÑO et al., 2023).

O gene *BCAR3* (*BCAR3 Adaptor Protein, NSP Family Member*) codifica uma molécula sinalizadora que desempenha um papel importante sobre o câncer de mama e na resistência a terapias antiestrogênicas. Logo, é concebível que mudanças epigenéticas nesse gene possam afetar a resposta hormonal das células epiteliais da mama e sua propensão à tumorigênese (GHOSH et al., 2014). *BCAR3* confere resistência a drogas antiestrogênicas em células de câncer de mama (KOVACHEVA et al., 2009) e a inibição da sua expressão suprime a proliferação de células de câncer de ovário (ZHOU et al., 2017). Por isso, o gene *BCAR3* pode fornecer novas informações sobre o mecanismo de ação local do estrogênio na endometriose (MENG et al., 2019) e pode contribuir para a complexa heterogeneidade tumoral das células de câncer de ovário (ZHOU et al., 2017). A proteína *BCAR3*, por meio de seu domínio sobre os genes da família SH2, está envolvida nas vias de sinalização do *EGF* levando à progressão do ciclo celular, e o próprio *BCAR3* faz parte de uma via de sinalização mitogênica (OH et al., 2008). Este gene tem sido implicado em estudos GWAS para diabetes (SCHIERDING et al., 2015) e está envolvido na via de sinalização TGF- β , que desempenha um papel fundamental na resistência à insulina e na adipogênese (TSURUTANI et al., 2011; YADAV et al., 2011). *BCAR3* também foi considerado um potencial gene candidato relacionado ao número de natimortos em suínos (WANG et al., 2022).

A diminuição da expressão de *UTP23* (*UTP23 Small Subunit Processome Component*) foi observada em tecidos de câncer de ovário com resistência ao paclitaxel, uma substância que possui atividade antitumoral. Além disso, a menor expressão de *UTP23* foi altamente correlacionada com pacientes com pior prognóstico (FU et al., 2019).

Um estudo GWAS revelou o gene *MTFMT* (*Mitochondrial Methionyl-TRNA Formyltransferase*) é um candidato para a motilidade espermática em suínos, por afetar a eficiência da tradução de proteínas nas células espermáticas (DINIZ et al., 2014).

FOXP1 (*Forkhead Box P1*) foi apontado como uma das variantes que foram consideradas como fator potencialmente deletério para a fertilidade de garanhões (SCHRIMPF et al., 2016). A pré-eclâmpsia (PE) é um distúrbio hipertensivo de etiologia incerta, que é a principal causa de morbidade ou mortalidade materna e fetal e a expressão suprimida de *FOXP1* foi observada em tecidos placentários de pacientes com PE. A importância da rede regulatória mediada por *TUG1* na PE que está ligada ao *FOXP1*, onde teve sua importância destacada, por fornecer novas informações sobre os potenciais alvos terapêuticos para a PE (XU et al., 2022). Também há vários estudos que apontam uma ligação com características como o desenvolvimento celular embrionário e placentário (LAI et al., 2020), diabetes, progresso da gravidez e feto (SHEN et al. 2020; GAO et al., 2021; LI et al., 2022), assim como obesidade, metabolismo de gorduras e termogênese (LI et al., 2017; LIU et al., 2019). A anotação de genes para esses SNPs identificou *FOXP1*, entre outros, exercendo importante papel na morfogênese esquelética, condrogênese, obesidade e desenvolvimento embrionário e fetal. Informação útil para compreender melhor o

mecanismo genético sobre o tamanho do corpo e os fenótipos de reprodução, com os SNPs associados ao fenótipo podendo ser usados como marcadores moleculares para os programas de criação de suínos. (LAN et al., 2023).

TRAK1 (*Trafficking Kinesin Protein 1*) foi um dos genes identificados como fortes candidatos para crescimento de frango, especialmente a característica de massa corporal aos 42 dias. *TRAK1* está envolvido no transporte mitocondrial e ligação aos microtúbulos (OGAWA et al., 2013). Em frangos de corte, as diferenças na função mitocondrial estão associadas à eficiência alimentar (IQBAL et al., 2005). Isso sugere que os efeitos genéticos na expressão de proteínas mitocondriais podem afetar o crescimento em galinhas (JOHNSON et al., 2018).

De todos os genes estudados e características relacionadas, os genes que se destacam em relação à fertilidade são: *LYZL4*, *RAD21*, *GOT2*, *CLPX-CLPP*, *CCK*, *BCAR3* e *UTP23*. Relacionados a caracteres mais masculinos e de fertilização temos: *LYZL4*, *RAD21*, *CLPX-CLPP*, *LMO4*, *NFATC2*, *SLC51B*, *TXK*, *MTFMT* e *FOXP1*. Já os genes relacionados ao desenvolvimento fetal ou embrionário citamos: *RAD21*, *SLC38A7*, *CLPX-CLPP*, *LMO4*, *BCAR3* e *FOXP1*. Relativos à gravidez encontramos: *RAD21*, *SLC38A7*, *CCK* e *FOXP1*. E para fatores que afetam indiretamente o IDP, como a condição corporal e o metabolismo, os genes destacados são: *SLC38A7*, *GOT2*, *CLPX-CLPP*, *CCK*, *LMO4*, *NFATC2*, *SLC51B*, *BCAR3*, *FOXP1* e *TRAK1*. Resultando em 16, dos 32 genes encontrados, possuindo informações que os conectam à característica de interesse no estudo em questão, IDP. Comprovando e reforçando o caráter poligênico dessa característica, em que é vários genes possuem de pequeno efeito a afetam e influenciam conjuntamente.

5. CONCLUSÕES

O intervalo de partos para a população de bovinos da raça Nelore aqui analisada apresenta média próxima de 450 dias, o que pode melhorar. No entanto, a baixa herdabilidade da característica indica que os ganhos genéticos, de uma possível seleção, seriam dificultosos e a estratégia de melhoria ambiental é mais apropriada para ganhos mais eficientes. Esse comportamento é o esperado, tendo em vista se tratar de uma característica poligênica, influenciada simultaneamente por múltiplos genes de pequeno efeito. Aqui, nós começamos a revelar a arquitetura genômica do IDP, identificamos 20 SNPs significativos distribuídos nos cromossomos BTA 1, 2, 3, 6, 10, 13, 14, 17, 18, 22 e 26 e próximo a estes SNPs foram identificados 32 genes. Dentre estes, destacamos 16 como relevantes para o IDP (*LYZL4*, *TEC*, *RAD21*, *SLC38A7*, *GOT2*, *CLPX*, *CCK*, *LMO4*, *NFATC2*, *SLC51B*, *TXK*, *BCAR3*, *UTP23*, *MTFMT*, *FOXP1* e *TRAK1*), os quais foram previamente relacionados com fatores que podem afetar a reprodução, e assim o IEP.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRIL-PARREÑO, L.; CARTHY, T.R.; KEOGH, K, ŠTIAVNICKÁ, M.; O'MEARA, C.; LONERGAN, P.; KENNY, D.A.; FAIR S. Genome-wide association study reveals candidate markers related to field fertility and semen quality traits in Holstein-Friesian bulls. **Animal**. 2023. doi: 10.1016/j.animal.2023.100841.

AGUILAR, I.; TSURUTA, S.; MASUDA, Y.; LOURENCO, D.A.L.; LEGARRA, A.; MISZTAL, I. BLUPF90 suite of programs for animal breeding with focus on genomics. **The 11th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production, Auckland, New Zealand**. No. 11.751. 2018.

AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; LEGARRA, A.; Wang, H. PREGSF90 - POSTGSF90: Computational Tools for the Implementation of Single-step Genomic Selection and Genome-wide Association with Ugenotyped Individuals in BLUPF90 Programs. **The 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production, Vancouver, BC, Canada**. 2014.

ALILOO, H.; PRYCE, J.E.; GONZÁLEZ-RECIO, O. Validation of markers with non-additive effects on milk yield and fertility in Holstein and Jersey cows. **BMC Genet**. 2015. doi: 10.1186/s12863-015-0241-9.

ALVES, A.A.C.; DA COSTA, R.M.; FONSECA L.F.S.; CARVALHEIRO, R.; VENTURA, R.V.; ROSA, G.J.M.; ALBUQUERQUE, L.G. A Random Forest-Based Genome-Wide Scan Reveals Fertility-Related Candidate Genes and Potential Inter-Chromosomal Epistatic Regions Associated With Age at First Calving in Nellore Cattle. **Front Genet**. 2022. doi: 10.3389/fgene.2022.834724.

ATASHI, H.; SALAVATI, M.; DE KOSTER, J.; CROWE, M. A.; OPSOMER, G; HOSTENS, M.; THE GPLUSE CONSORTIUM. A Genome-Wide Association Study for Calving Interval in Holstein Dairy Cows Using Weighted Single-Step Genomic BLUP Approach. **Animals**, v.10, 500, 2020.

BAYSSA, M.; YIGREM, S.; BETSHA, S.; TOLERA, A. Production, reproduction and some adaptation characteristics of Boran cattle breed under changing climate: A systematic review and meta-analysis. **PloS one**. vol. 16,5 e0244836. 2021, doi:10.1371/journal.pone.0244836.

BERRY, D.P.; BASTIAANSEN, J.W.M.; VEERKAMP, R.F.; WIJGA, S.; WALL, E.; BERGLUND, B.; CALUS, M.P.L. Genome-wide associations for fertility traits in Holstein–Friesian dairy cows using data from experimental research herds in four European countries, **Animal**. 2012; doi: 10.1017/S1751731112000067.

BERRY, D.P.; WALL, E.; PRYCE, J.E. Genetics and genomics of reproductive performance in dairy and beef cattle. **Animal**. 2014; doi: 10.1017/S1751731114000743.

BIBEROGLU, E.; KIRBAS, A.; ISKENDER, C.; DIRICAN, A.; DAGLAR, H.; DEMIRTAS, C.; DOGANAY, B.; UYGUR, D.; BIBEROGLU, K. Disturbed release of cholecystokinin in pregnant women with hyperemesis gravidarum. **J Obstet Gynaecol Res**. 2015. doi: 10.1111/jog.12562.

BISWAS, U.; HEMPEL, K.; LLANO, E.; PENDAS, A.; JESSBERGER, R. Distinct Roles of Meiosis-Specific Cohesin Complexes in Mammalian Spermatogenesis. **PLoS Genet**. 2016. doi: 10.1371/journal.pgen.1006389.

BONORA, E.; BIANCO, F.; CORDEDDU, L.; BAMSHAD, M.; FRANCESCETTO, L.; DOWLESS, D.; STANGHELLINI, V.; COGLIANDRO, R.F.; LINDBERG, G.; MUNGAN, Z.; CEFLE, K.; OZCELIK, T.; PALANDUZ, S.; OZTURK, S.; GEDIKBASI, A.; GORI, A.; PIPPUCCI, T.; GRAZIANO, C.; VOLTA, U.; CAIO, G.; BARBARA, G.; D'AMATO, M.; SERI, M.; KATSANIS, N.; ROMEO, G.; DE GIORGIO, R. Mutations in RAD21 disrupt regulation of APOB in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. **Gastroenterology**. 2015. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.034.

BORST, P. The malate-aspartate shuttle (Borst cycle): How it started and developed into a major metabolic pathway. **IUBMB Life**. 2020. doi: 10.1002/iub.2367.

BRODIE, E.J., ZHAN, H., SAIYED, T. Perrault syndrome type 3 caused by diverse molecular defects in CLPP. **Sci Rep**. 8, 12862. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30311-1>.

BRUMATTI, R.C., FERRAZ, J.B.S., ELER, J.P., FORMIGONNI, I.B. Desenvolvimento de índice de seleção em gado corte sob o enfoque de um modelo bioeconômico. **Archivos de Zootecnia**, v. 60, p. 205-213, 2011. <https://dx.doi.org/10.4321/S0004-05922011000200005>.

CAWTHON, C.R.; DE LA SERRE, C.B. The critical role of CCK in the regulation of food intake and diet-induced obesity. **Peptides**. 2021; 138:170492. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170492.

CHALLA, T.D.; STRAUB, L.G.; BALAZ, M.; KIEHLMANN, E.; DONZE, O.; RUDOFISKY, G.; UKROPEC, J.; UKROPCOVA, B.; WOLFRUM, C. Regulation of De Novo Adipocyte Differentiation Through Cross Talk Between Adipocytes and Preadipocytes. **Diabetes**. 2015. doi: 10.2337/db14-1932.

CHEN, C.P.; LIN, M.H.; CHEN, Y.Y.; CHERN, S.R.; CHEN, Y.N.; WU, P.S.; PAN, C.W.; LEE, M.S.; WANG, W. Prenatal diagnosis and array comparative genomic hybridization characterization of interstitial deletions of 8q23.3-q24.11 and 8q24.13 associated with Langer-Giedion syndrome, Cornelia de Lange syndrome and haploinsufficiency of TRPS1, RAD21 and EXT1. **Taiwan J Obstet Gynecol**. 2015. doi: 10.1016/j.tjog.2015.08.013.

CORMIO, A.; SANGUEDOLCE, F.; PESCE, V.; MUSICCO, C. Mitochondrial Caseinolytic Protease P: A Possible Novel Prognostic Marker and Therapeutic Target in Cancer. **Int J Mol Sci**. 2021. doi: 10.3390/ijms22126228.

CROUSE, M.S.; MCLEAN, K.J.; GRESETH, N.P.; WARD, A.K.; REYNOLDS, L.P.; DAHLEN, C.R.; NEVILLE, B.W.; BOROWICZ, P.P.; CATON, J.S. The effects of maternal nutrient restriction and day of early pregnancy on the location and abundance of neutral amino acid transporters in beef heifer utero-placental tissues. **J Anim Sci**. 2020. doi: 10.1093/jas/skaa197.

DE ARAUJO NETO, F.R., TAKADA, L., DOS SANTOS, D.J.A. Identification of genomic regions related to age at first calving and first calving interval in water buffalo using single-step GBLUP. **Reprod Dom Anim**. 2020. <https://doi.org/10.1111/rda.13811>.

DE MELO, T.P.; DE CAMARGO, G.M.F.; DE ALBUQUERQUE, L.G.; CARVALHEIRO R. Genome-wide association study provides strong evidence of genes affecting the reproductive performance of Nellore beef cows. **PLoS One**. 2017; doi: 10.1371/journal.pone.0178551.

DE ROOS, A.P.W.; HAYES, B.J.; SPELMAN, R.J.; GODDARD, M.E.; Linkage Disequilibrium and Persistence of Phase in Holstein–Friesian, Jersey and Angus Cattle. **Genetics**. 2008; doi: 10.1534/genetics.107.084301.

DENG, P.; WANG, Z.; CHEN, J.; LIU, S.; YAO, X.; LIU, S.; LIU, L.; YU, Z.; HUANG, Y.; XIONG, Z.; XIAO, R.; GAO, J.; LIANG, W.; CHEN, J.; LIU, H.; HONG, J.H.; CHAN, J.Y.; GUAN, P.; CHEN, J.; WANG, Y.; YIN, J.; LI, J.; ZHENG, M.; ZHANG, C.; ZHOU, P.; KANG, T.; TEH, B.T.; YU, Q.; ZUO, Z.; JIANG, Q.; LIU, J.; XIONG, Y.; XIA, X.; TAN, J. RAD21 amplification epigenetically suppresses interferon signaling to promote immune evasion in ovarian cancer. **J Clin Invest**. 2022. doi: 10.1172/JCI159628.

DINIZ, D.B.; LOPES, M.S.; BROEKHUIJSE, M.L.; LOPES, P.S.; HARLIZIUS, B.; GUIMARÃES, S.E.; DUIJVESTIEN, N.; KNOL, E.F.; SILVA, F.F. A genome-wide association study reveals a novel candidate gene for sperm motility in pigs. **Anim Reprod Sci**. 2014. doi: 10.1016/j.anireprosci.2014.10.014.

DISKIN, M.G.; KENNY, D.A. Managing reproductive performance of beef cows. **Theriogenology**. 2016; doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.04.052.

DONG, S.S.; GUO, Y.; ZHU, D.L.; CHEN, X.F.; WU, X.M.; SHEN, H.; CHEN, X.D.; TAN, L.J.; TIAN, Q.; DENG, H.W.; YANG T.L. Epigenomic elements analyses for promoters identify ESRRG as a new susceptibility gene for obesity-related traits. **Int J Obes (Lond)**. 2016. doi: 10.1038/ijo.2016.44.

DONOGHUE, K.A.; REKAYA, R.; BETRAND, J.K.; MISZTAL, I. Genetic evaluation of calving to first insemination using natural and artificial insemination mating data. **J Anim Sci**. 2004; doi: 10.1093/ansci/82.2.362.

FALLEIRO, V.; MALHADO, C.; MALHADO, A.; CARNEIRO, P.; CARRILLO, J.; SONG, J. Population Structure and Genetic Variability of Angus and Nellore Herds. **Journal of Agricultural Science**. 2014. 6. v6n12 p276.

FONSECA, P.; SUAREZ-VEJA, A.; MARRAS, G.; CÁNOVAS, A. GALLO: An R package for genomic annotation and integration of multiple data sources in livestock for positional candidate loci. **GigaScience**. 2020. doi:10.1093/gigascience/giaa149.

FORDE, N.; SIMINTIRAS, C.A.; STURMEY, R.; MAMO, S.; KELLY, A.K.; SPENCER, T.E.; BAZER, F.W.; LONERGAN, P. Amino acids in the uterine luminal fluid reflects the temporal

changes in transporter expression in the endometrium and conceptus during early pregnancy in cattle. **PLoS One**. 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0100010.

FRANÇA, M.R.; DA SILVA, M.I.S.; PUGLIESI, G.; VAN, H.V.; BINELLI, M. Evidence of endometrial amino acid metabolism and transport modulation by peri-ovulatory endocrine profiles driving uterine receptivity. **J Anim Sci Biotechnol**. 2017. doi: 10.1186/s40104-017-0185-1.

FU, Z.; WANG, C.; CHEN, Y.; ZHANG, X.; WANG, X.; XIE, X. Down-regulation of UTP23 promotes paclitaxel resistance and predicts poorer prognosis in ovarian cancer. **Pathol Res Pract**. 2019. doi: 10.1016/j.prp.2019.152625.

GAO, Y.; TANG, Y.; SUN, Q.; GUAN, G.; WU, X.; SHI, F.; ZHOU, Z.; YANG, W. Circular RNA FOXP1 relieves trophoblastic cell dysfunction in recurrent pregnancy loss via the miR-143-3p/S100A11 cascade. **Bioengineered**. 2021. doi: 10.1080/21655979.2021.1988374.

GATHURA, D.M., MUASYA, T.K., KAHN, A.K. Meta-analysis of genetic parameters for traits of economic importance for beef cattle in the tropics. **Livestock Science**. v.242, 104306, 2020.

GEARY, N.; ASARIAN, L.; GRAF, G.; GOBBI, S.; TOBLER, P.N.; REHFELD, J.F.; LEENERS, B. Increased Meal Size but Reduced Meal-Stimulated Plasma Cholecystokinin Concentrations in Women With Obesity. **Endocrinology**. 2022. doi: 10.1210/endo/bqac192.

GEBREYESUS, G.; BUITENHUIS, A.J.; POULSEN, N.A.; VISKER, M.H.P.W.; ZHANG, Q.; VAN VALENBERG H.J.F.; SUN, D.; BOVENHUIS, H. Multi-population GWAS and enrichment analyses reveal novel genomic regions and promising candidate genes underlying bovine milk fatty acid composition. **BMC Genomics**. 2019. doi: 10.1186/s12864-019-5573-9.

GHOSH, S.; GU, F.; WANG, C.M.; LIN, C.L.; LIU, J.; WANG, H.; RAVDIN, P.; HU, Y.; HUANG, T.H.; LI, R. Genome-wide DNA methylation profiling reveals parity-associated hypermethylation of FOXA1. **Breast Cancer Res Treat**. 2014. doi: 10.1007/s10549-014-3132-2.

GISPERT, S., PARGANLIJA, D., KLINKENBERG, M., DRÖSE, S., WITTIG, I., MITTELBRONN, M., GRZMIL, P., KOOB, S., HAMANN, A., WALTER, M., BÜCHEL, F., ADLER, T., HRABÉ DE ANGELIS, M., BUSCH, D. H., ZELL, A., REICHERT, A. S.,

BRANDT, U., OSIEWACZ, H. D., JENDRACH, M., AUBURGER, G. Loss of mitochondrial peptidase Clpp leads to infertility, hearing loss plus growth retardation via accumulation of CLPX, mtDNA and inflammatory factors. **Human Molecular Genetics**. 2013. doi:10.1093/hmg/ddt338.

GODDARD, M. E.; HAYES, B. J.; MEUWISSEN, T. H. Using the genomic relationship matrix to predict the accuracy of genomic selection. **Journal of animal breeding and genetics = Zeitschrift für Tierzucht und Zuchtungsbiologie**. 2011. doi:10.1111/j.1439-0388.2011.00964.x.

GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, L., ORTEGA-FERRUSOLA, C., MACIAS-GARCIA, B., SALIDO, G. M., PEÑA, F. J., TAPIA, J. A. Identification of protein tyrosine phosphatases and dual-specificity phosphatases in mammalian spermatozoa and their role in sperm motility and protein tyrosine phosphorylation. **Biology of reproduction**. 2009. doi: 10.1095/biolreprod.108.073486.

GONZÁLEZ-RECIO, O.; CHANG, Y.M.; GIANOLA, D.; WEIGEL, K.A. Comparison of models using different censoring scenarios for days open in Spanish Holstein cows. **Anim Sci**. 2006; doi:10.1079/ASC200519.

GORYSZEWSKA, E.; KACZYNSKI, P.; BARYLA, M.; WACLAWIK, A. Pleiotropic role of prokineticin 1 in the porcine endometrium during pregnancy establishment and embryo implantation †. **Biol Reprod**. 202. doi: 10.1093/biolre/ioaa181.

GUTIERREZ-REINOSO, M. A.; APONTE, P. M.; GARCIA-HERREROS, M. Genomic Analysis, Progress and Future Perspectives in Dairy Cattle Selection: A Review. **Animals**. 2021. doi:10.3390/ani11030599.

HA, S., KANG, S., JEONG, M., HAN, M., LEE, J., CHUNG, H., PARK, J. Characteristics of Holstein cows predisposed to ketosis during the post-partum transition period. **Veterinary medicine and science**. 2023. <https://doi.org/10.1002/vms3.1006>.

HAILE-MARIAM, M.; PRYCE, J.E. Genetic evaluation of gestation length and its use in managing calving patterns. **J Dairy Sci**. 2019. doi: 10.3168/jds.2018-14981.

HARB, K.; MAGRINELLI, E.; NICOLAS, C.S.; LUKIANETS, N.; FRANGEUL, L.; PIETRI, M.; SUN, T.; SANDOZ, G.; GRAMMONT, F.; JABAUDON, D.; STUDER, M.; ALFANO, C. Area-specific development of distinct projection neuron subclasses is regulated by postnatal epigenetic modifications. **Elife**. 2016. doi: 10.7554/eLife.09531.

HAYES, B.J.; PRYCE, J.; CHAMBERLAIN, A.J.; BOWMAN, P.J.; GODDARD, M.E. Genetic Architecture of Complex Traits and Accuracy of Genomic Prediction: Coat Colour, Milk-Fat Percentage, and Type in Holstein Cattle as Contrasting 20 Model Traits. **PLoS Genet**. 2010. doi: 10.1371/journal.pgen.1001139.

HORSLEY, V.; PAVLATH, G. K. NFAT: ubiquitous regulator of cell differentiation and adaptation. **J. Cell Biol**. 2002. doi:10.1083/jcb.200111073.

HOWARD, J.T.; HAILE-MARIAM, M.; PRYCE, J.E. Investigation of regions impacting inbreeding depression and their association with the additive genetic effect for United States and Australia Jersey dairy cattle. **BMC Genomics**. 2015; doi: 10.1186/s12864-015-2001-7.

HUANG, P.; QIAN, N.; DU W.C.; SHI, W.J.; SUN, Q.W.; ZHANG, N. The role of human lysozyme-like protein 4 in fertilization and its enzymatic properties. **Zhonghua Nan Ke Xue**. 2018.

HUANG, Z.; CHANG, X.; WANG, L.; LIU, J.; HENG, C.K.; KHOR, C.C.; YUAN, J.M.; KOH, W.P.; DORAJOO, R. Interaction between cigarette smoking and genetic polymorphisms on the associations with age of natural menopause and reproductive lifespan: the Singapore Chinese Health Study. **Hum Reprod**. 2022. doi: 10.1093/humrep/deac075.

HUANG, P., LI, W., YANG, Z., ZHANG, N., XU, Y., BAO, J., JIANG, D., DONG, X. LYZL6, an acidic, bacteriolytic, human sperm-related protein, plays a role in fertilization. **PloS one**. vol. 12,2 e0171452. 2017. doi:10.1371/journal.pone.0171452.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Crescimento Populacional. **IBGE**. 2022. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama>. Acesso em: 18 jan. 2023.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Rebanho de Bovinos (Bois e Vacas). **IBGE**. 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/bovinos/br>. Acesso em: 18 jan. 2023.

IQBAL, M.; PUMFORD, N.; TANG, Z.; LASSITER, K.; OJANO-DIRAIN, C.; WING, T.; COOPER, M.; BOTTJE, W. Compromised liver mitochondrial function and complex activity in low feed efficient broilers are associated with higher oxidative stress and differential protein expression. **Poult Sci**. 2005. doi: 10.1093/ps/84.6.933.

JENKINSON, E. M., REHMAN, A. U., WALSH, T., CLAYTON-SMITH, J., LEE, K., MORELL, R. J., DRUMMOND, M. C., KHAN, S. N., NAEEM, M. A., RAUF, B., BILLINGTON, N., SCHULTZ, J. M., URQUHART, J. E., LEE, M. K., BERRY, A., HANLEY, N. A., MEHTA, S., CILLIERS, D., CLAYTON, P. E., KINGSTON, H., [...] NEWMAN, W. G. Perrault Syndrome Is Caused by Recessive Mutations in CLPP, Encoding a Mitochondrial ATP-Dependent Chambered Protease. **The American Journal of Human Genetics**. 2013. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.02.013.

JENKO, J., MCCLURE, M. C., MATTHEWS, D., MCCLURE, J., JOHNSON, M., GORJANC, G., HICKEY, J. M. Analysis of a large dataset reveals haplotypes carrying putatively recessive lethal and semi-lethal alleles with pleiotropic effects on economically important traits in beef cattle. **Genetics, selection, evolution : GSE**. 2019, doi:10.1186/s12711-019-0452-z.

JOHNSON, M.; HENRIKSEN, R.; HÖGLUND, A.; FOGELHOLM, J.; JENSEN, P.; WRIGHT, D. Genetical genomics of growth in a chicken model. **BMC Genomics**. 2018. doi: 10.1186/s12864-018-4441-3.

KAUSE, A.; MIKKOLA, L.; STRANDEN, I.; SIRKKO, K. Genetic parameters for carcass weight, conformation and fat in five beef cattle breeds. **Animal**. 2015. doi: 10.1017/S1751731114001992.

KEOGH, K.; CARTHY, T.R.; MCCLURE, M.C.; WATERS, S.M.; KENN, D.A. Genome-wide association study of economically important traits in Charolais and Limousin beef cows. **Animal**. 202. doi: 10.1016/j.animal.2020.100011.

KEY, J.; TORRES-ODIO, S.; BACH, N.C.; GISPERT, S.; KOEPF, G.; REICHLMEIR, M.; WEST, A.P.; PROKISCH, H.; FREISINGER, P.; NEWMAN, W.G.; SHALEV, S.; SIEBER, S.A.; WITTIG, I.; AUBURGER, G. Inactivity of Peptidase ClpP Causes Primary Accumulation of Mitochondrial Disaggregase ClpX with Its Interacting Nucleoid Proteins, and of mtDNA. **Cells**. 2021. doi: 10.3390/cells10123354. PMID: 34943861; PMCID: PMC8699119.

KHATKAR, M.S.; RANDHAWA, I.A.S.; RAADSMA, H.W. Meta-assembly of genomic regions and variants associated with female reproductive efficiency in cattle. **Livest Sci**. 2014. doi: 10.1016/j.livsci.2014.05.015.

KIM, K.S.; SEIBERT, J.T.; EDEA, Z.; GRAVES, K.L.; KIM, E.S.; KEATING, A.F.; BAUMGARD, L.H.; ROSS, J.W.; ROTHSCCHILD, M.F. Characterization of the acute heat stress response in gilts: III. Genome-wide association studies of thermotolerance traits in pigs. **J Anim Sci**. 2018. doi: 10.1093/jas/sky131.

KOVACHEVA, V.P.; DAVISON, J.M.; MELLOTT, T.J.; ROGERS, A.E.; YANG, S.; O'BRIEN, M.J.; BLUSZTAJN, J.K. Raising gestational choline intake alters gene expression in DMBA-evoked mammary tumors and prolongs survival. **FASEB J**. 2009. doi: 10.1096/fj.08-122168.

LAI, W.; YU, L. Elevated MicroRNA 183 Impairs Trophoblast Migration and Invasiveness by Downregulating FOXP1 Expression and Elevating GNG7 Expression during Preeclampsia. **Mol Cell Biol**. 2020. doi: 10.1128/MCB.00236-20.

LAN, Q.; DENG, Q.; QI, S.; ZHANG, Y.; LI, Z.; YIN, S.; LI, Y.; TAN, H.; WU, M.; YIN, Y.; HE, J.; LIU, M. Genome-Wide Association Analysis Identified Variants Associated with Body Measurement and Reproduction Traits in Shaziling Pigs. **Genes (Basel)**. 2023. doi: 10.3390/genes14020522.

LARSEN, K., CALLESEN, H. Developmental expression of CREB1 and NFATC2 in pig embryos. **Mol Biol Rep**. 2023. doi:10.1007/s11033-023-08501-6.

LI, M.; HUANG, Y.; XI, H.; ZHANG, W.; XIANG, Z.; WANG, L.; LI, X.; GUO, H. Circ_FOXP1 promotes the growth and survival of high glucose-treated human trophoblast cells through the regulation of miR-508-3p/SMAD family member 2 pathway. **Endocr J**. 2022. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0528.

LI, H.; LIU, P.; XU, S.; LI, Y.; DEKKER, J.D.; LI, B.; FAN, Y.; ZHANG, Z.; HONG, Y.; YANG, G. FOXP1 controls mesenchymal stem cell commitment and senescence during skeletal aging. **J. Clin. Investig.** 2017.

LIU, H.; SUN, W.; ZHOU, Y.; GRIFFIN, N.; FAULKNER, S.; WANG, L. iTRAQ-based quantitative proteomics analysis of Sprague-Dawley rats liver reveals perfluorooctanoic acid-induced lipid metabolism and urea cycle dysfunction. **Toxicol Lett.** 2022. doi: 10.1016/j.toxlet.2021.12.016.

LIU, P.; HUANG, S.; LING, S.; XU, S.; WANG, F.; ZHANG, W.; ZHOU, R.; HE, L.; XIA, X.; YAO, Z.; FAN, Y.; WANG, N.; HU, C.; ZHAO, X.; TUCKER, H.O.; WANG, J.; GUO, X. Foxp1 controls brown/beige adipocyte differentiation and thermogenesis through regulating β 3-AR desensitization. **Nat Commun.** 2019. doi: 10.1038/s41467-019-12988-8.

LUCY, M.C. Reproductive loss in high-producing dairy cattle: where will it end?. **J Dairy Sci.** 2001; doi: 10.3168/jds.S0022-0302(01)70158-0.

MALINOWSKI, D.; GRZEGÓŁKOWSKI, P.; PIOTROWSKA, K.; SŁOJEWSKI, M.; DROŹDZIK, M. Membrane Transporters and Carriers in Human Seminal Vesicles. **J Clin Med.** 2022. doi: 10.3390/jcm11082213.

MARTÍNEZ-VELÁZQUEZ, G.; GREGORY, K.E.; BENNETT, G.L.; VAN, V.L.D. Genetic relationships between scrotal circumference and female reproductive traits. **J. Anim. Sci.** 2003. doi: 10.2527/2003.812395x.

MASUDA, Y. 2018. Introduction to BLUPF90 suite programs. **University of Georgia.** Disponível em: <http://nce.ads.uga.edu/wiki/doku.php?id=documentation>. Acessado em: 15 maio 2023.

MAY, K.; SAMES, L.; SCHEPER, C.; KÖNIG, S. Genomic loci and genetic parameters for uterine diseases in first-parity Holstein cows and associations with milk production and fertility. **Journal of Dairy Science.** 2022. doi: 10.3168/jds.2021-20685.

MELDRUM, D.R.; CASPER, R.F.; DIEZ-JUAN, A.; SIMON, C.; DOMAR, A.D.; FRYDMAN, R. Aging and the environment affect gamete and embryo potential: can we intervene?. **Fertil Steril**. 2016. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.013.

MENG, X.; LIU, J.; WANG, H.; CHEN, P.; WANG, D. MicroRNA-126-5p downregulates BCAR3 expression to promote cell migration and invasion in endometriosis. **Mol. Cell. Endocrinol**. 2019. doi: 10.1016/j.mce.2019.110486.

MISZTAL, I., TSURUTA, S.; LOURENCO, D. A. L; MASUDA, Y.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; VITEZICA, Z. 2018. **Manual for BLUPF90 family programs**. University of Georgia. Disponível em: <http://nce.ads.uga.edu/wiki/doku.php?id=documentation>. Acessado em: 15 maio 2023.

MRODE, R.; OJANGO, J.M.K.; OKEYO, A.M.; MWACHARO, J.M. Genomic Selection and Use of Molecular Tools in Breeding Programs for Indigenous and Crossbred Cattle in Developing Countries: Current Status and Future Prospects. **Front Genet**. 2018. doi: 10.3389/fgene.2018.00694.

MUNGER, S.C.; NATARAJAN, A.; LOOGER, L.L.; OHLER, U.; CAPEL, B. Fine time course expression analysis identifies cascades of activation and repression and maps a putative regulator of mammalian sex determination. **PLoS Genet**. 2013. Doi: 10.1371/journal.pgen.1003630.

NARMADHA, G.; YENUGU, S. Immunization against lysozyme-like proteins affect sperm function and fertility in the rat. **J Reprod Immunol**. 2016. doi: 10.1016/j.jri.2016.11.001.

NÄSSEL, D.R.; WU, S.F. Cholecystokinin/sulfakinin peptide signaling: conserved roles at the intersection between feeding, mating and aggression. **Cell Mol Life Sci**. 2022. doi: 10.1007/s00018-022-04214-4.

NÄSSEL, D.R.; ZANDAWALA, M. Recent advances in neuropeptide signaling in *Drosophila*, from genes to physiology and behavior. **Progr Neurobiol**. 2019. doi: 10.1016/j.pneurobio.2019.02.003.

NAYERI, S.; SARGOLZAEI, M.; ABO-ISMAIL, M.K. Genome-wide association for milk production and female fertility traits in Canadian dairy Holstein cattle. **BMC Genet**. 2016. doi: 10.1186/s12863-016-0386-1.

OGAWA, F.; MALAVASI, E.L.; CRUMMIE, D.K.; EYKELENBOOM, J.E.; SOARES, D.C.; MACKIE, S.; PORTEOUS, D.J.; MILLAR, J.K. DISC1 complexes with TRAK1 and Miro1 to modulate anterograde axonal mitochondrial trafficking. **Hum Mol Genet.** 2013.

OH, M.J.; VAN AGTHOVEN, T.; CHOI, J.E.; JEONG, Y.J.; CHUNG, Y.H.; KIM, C.M.; JHUN, B.H. BCAR3 regulates EGF-induced DNA synthesis in normal human breast MCF-12A cells. **Biochem Biophys Res Commun.** 2008. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.08.040.

OMIRINDE, J.O.; AZEEZ, I.A. Neuropeptide Profiles of Mammalian Male Genital Tract: Distribution and Functional Relevance in Reproduction. **Front. Vet. Sci.** 2022. doi: 10.3389/fvets.2022.842515.

PRYCE, J.E.; HAILE-MARIAM, M.; GODDARD, M.E. Identification of genomic regions associated with inbreeding depression in Holstein and Jersey dairy cattle. **Genet Sel Evol.** 2014. doi: 10.1186/s12711-014-0071-7.

PURFIELD, D.C.; EVANS, R.D.; BERRY, D.P. Reaffirmation of known major genes and the identification of novel candidate genes associated with carcass-related metrics based on whole genome sequence within a large multi-breed cattle population. **BMC Genomics.** 2019. doi: 10.1186/s12864-019-6071-9.

PURFIELD, D.C.; EVANS, R.D.; CARTHY, T.R.; BERRY, D.P. Genomic regions associated with gestation length detected using whole-genome sequence data differ between dairy and beef cattle. **Front Genet.** 2019; doi: 10.3389/fgene.2019.01068.

RAVEN, L-A.; COCKS, B.; HAYES, B. Multibreed genome wide association can improve precision of mapping causative variants underlying milk production in dairy cattle. **BMC Genomics.** 2014; doi: 10.1186/1471-2164-15-62.

RELLING, A.E.; REYNOLDS, C.K. Plasma concentrations of gut peptides in dairy cattle increase after calving. **J Dairy Sci.** 2007. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(07)72633-4.

ROJAS CANADAS, E., HERLIHY, M. M., KENNEALLY, J., GRANT, J., KEARNEY, F., LONERGAN, P., BUTLER, S. T. Associations between postpartum fertility phenotypes and

genetic traits in seasonal-calving, pasture-based lactating dairy cows. **Journal of dairy science**. 2020. Doi:10.3168/jds.2018-16000.

ROSS J. W., HALE B. J., SEIBERT J. T., ROMOSER M., ADUR M. K., KEATING A. F., BAUMGARD L. H. Physiological mechanisms through which heat stress compromises reproduction in pigs. **Mol. Reprod**. 2017. doi:10.1002/mrd.22859.

RSTUDIO TEAM. **RStudio: Integrated Development for R**. RStudio, PBC, Boston, MA URL. 2020. Disponível em: <http://www.rstudio.com/>. Acessado em: 15 maio 2023.

SBARDELLA, A.P.; WATANABE, R.N.; DA COSTA, R.M.; BERNARDES, P.A.; BRAGA, L.G.; BALDI REY, F.S.; LÔBO, R.B.; MUNARI, D.P. Genome-Wide Association Study Provides Insights into Important Genes for Reproductive Traits in Nelore Cattle. **Animals** (Basel). 2021. doi: 10.3390/ani11051386.

SCHIERDING, W.; O'SULLIVAN, J.M. Connecting SNPs in diabetes: a spatial analysis of meta-GWAS loci. **Front. Endocrinol**. 2015.

SCHMIDT, P. I., CAMPOS, G. S., ROSO, V. M., SOUZA, F. R. P., BOLIGON, A. A. Genetic analysis of female reproductive efficiency, scrotal circumference and growth traits in Nelore cattle. **Theriogenology**. vol. 128: 47-53. 2019. doi:10.1016/j.theriogenology.2019.01.032.

SCHRIMPF, R.; GOTTSCHALK, M.; METZGER, J.; MARTINSSON, G.; SIEME, H.; DISTL, O. Screening of whole genome sequences identified high-impact variants for stallion fertility. **BMC Genomics**. 2016. doi: 10.1186/s12864-016-2608-3.

SEO, J.H.; RIVADENEIRA, D.B.; CAINO, M.C.; CHAE, Y.C.; SPEICHER, D.W.; TANG, H.Y.; VAIRA, V.; BOSARI, S.; PALLESCHI, A.; RAMPINI, P.; KOSSENKOV, A.V.; LANGUINO, L.R.; ALTIERI, D.C. The Mitochondrial Unfoldase-Peptidase Complex ClpXP Controls Bioenergetics Stress and Metastasis. **PLoS Biol**. 2016. doi: 10.1371/journal.pbio.1002507.

SHAO, B.; SUN, H.; AHMAD, M.J.; GHANEM, N.; ABDEL-SHAFY, H.; DU, C.; DENG, T.; MANSOOR, S.; ZHOU, Y.; YANG, Y.; ZHANG, S., YANG, L.; HUA, G. Genetic Features of Reproductive Traits in Bovine and Buffalo: Lessons From Bovine to Buffalo. **Front Genet**. 2021; doi: 10.3389/fgene.2021.617128.

SHEN, W.; SUN, B.; ZHOU, C.; MING, W.; ZHANG, S.; WU, X. CircFOXP1/FOXP1 promotes osteogenic differentiation in adipose-derived mesenchymal stem cells and bone regeneration in osteoporosis via miR-33a-5p. **J. Cell. Mol. Med.** 2020.

SHERIDAN, M.A. Coordinate regulation of feeding, metabolism, and growth: Perspectives from studies in fish. **Gen Comp Endocrinol.** 2021. doi: 10.1016/j.ygcen.2021.113873.

SINGH, N.; SINGH, D.; MODI, D. LIM Homeodomain (LIM-HD) Genes and Their Co-Regulators in Developing Reproductive System and Disorders of Sex Development. **Sex Dev.** 2022. doi: 10.1159/000518323.

STELZER, G., PLASCHKES, I., OZ-LEVI, D. VarElect: the phenotype-based variation prioritizer of the GeneCards Suite. **BMC Genomics.** 2016. doi:10.1186/s12864-016-2722-2.

STELZER, G., ROSEN, N., PLASCHKES, I., ZIMMERMAN, S., TWIK, M., FISHILEVICH, S., STEIN, T.I., NUDEL, R., LIEDER, I., MAZOR, Y., KAPLAN, S., DAHARY, D., WARSHAWSKY, D., GUAN-GOLAN, Y., KOHN, A., RAPPAPORT, N., SAFRAN, M., AND LANCET, D. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses. **Curr. Protoc. Bioinform.** 2016. doi: 10.1002/cpbi.5.

SZKLARCZYK, D., KIRSCH, R., KOUTROULI, M., NASTOU, K., MEHRYARY, F., HACHILIF, R., GABLE, A. L., FANG, T., DONCHEVA, N. T., PYYSALO, S., BORK, P., JENSEN, L. J., VON MERING, C. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. **Nucleic acids research.** 2023. doi:10.1093/nar/gkac1000.

THOMAS, P.D.; EBERT, D.; MURUGANUJAN, A.; MUSHAYAHAMA, T.; ALBOU, L-P.; MI, H. PANTHER: Making genome-scale phylogenetics accessible to all. **Protein Science.** 2022. doi: 10.1002/pro.4218.

TSURUTANI, Y.; FUJIMOTO, M.; TAKEMOTO, M. The roles of transforming growth factor- β 2 and Smad3 signaling in adipocyte differentiation and obesity. **Biochem. Biophys. Res. Comm.** 2011.

UTSUNOMIYA, Y.T., FORTUNATO, A.A.A.D., MILANESI, M., TRIGO, B.B., ALVES, N.F., SONSTEGARD, T.S. 2022. Bos taurus haplotypes segregating in Nellore (Bos indicus) cattle. **Animal Genetics**. doi:10.1111/age.13164.

VANOVA, T., KONECNA, Z., ZBONAKOVA, Z., LA VENUTA, G., ZOUFALOVA, K., JELINKOVA, S., VARECHA, M., ROTREKL, V., KREJCI, P., NICKEL, W., DVORAK, P., KUNOVA BOSAKOVA, M. Tyrosine Kinase Expressed in Hepatocellular Carcinoma, TEC, Controls Pluripotency and Early Cell Fate Decisions of Human Pluripotent Stem Cells via Regulation of Fibroblast Growth Factor-2 Secretion. **Stem Cells**. 2017. doi: 10.1002/stem.2660.

WANG, H.H.; PORTINCASA, P.; WANG, D.Q. Update on the Molecular Mechanisms Underlying the Effect of Cholecystokinin and Cholecystokinin-1 Receptor on the Formation of Cholesterol Gallstones. **Curr Med Chem**. 2019. doi: 10.2174/0929867324666170619104801.

WANG, X.; WANG, L.; SHI, L.; ZHANG, P.; LI, Y.; LI, M.; TIAN, J.; WANG, L.; ZHAO, F. GWAS of Reproductive Traits in Large White Pigs on Chip and Imputed Whole-Genome Sequencing Data. **Int J Mol Sci**. 2022. doi: 10.3390/ijms232113338.

WANG, Z., SHEN, B., JIANG, J., LI, J., MA, L. Effect of sex, age and genetics on crossover interference in cattle. **Scientific reports**. 2016. doi:10.1038/srep37698.

WARRILOW, A.; TURNER, M.; NAUMOVSKI, N.; SOMERSET, S. Role of cholecystokinin in satiation: a systematic review and meta-analysis. **Br J Nutr**. 2022. doi: 10.1017/S0007114522000381.

WU, S.; GUO, C.; ZHAO, H.; SUN, M.; CHEN, J.; HAN, C. Drosulfakinin signaling in fruitless circuitry antagonizes P1 neurons to regulate sexual arousal in Drosophila. **Nat Commun**. 2019. doi: 10.1038/s41467-019-12758-6.

XIE, S.; CHOUDHARI, S.; WU, C.L.; ABRAMSON, K.; CORCORAN, D.; GREGORY, S.G.; THIMMAPURAM, J.; GUILAK, F.; LITTLE, D. Aging and obesity prime the methylome and transcriptome of adipose stem cells for disease and dysfunction. **FASEB J**. 2023. doi: 10.1096/fj.202201413R.

XU, Y.; WU, D.; HUI, B.; SHU, L.; TANG, X.; WANG, C.; XIE, J.; YIN, Y.; SAGNELLI, M.; YANG, N.; JIANG, Z.; ZHANG, Y.; SUN, L. A novel regulatory mechanism network mediated

by lncRNA TUG1 that induces the impairment of spiral artery remodeling in preeclampsia. **Mol Ther.** 2022. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.01.043.

YADAV, H.; QUIJANO, C.; KAMARAJU, A.K. Protection from obesity and diabetes by blockade of TGF- β /Smad3 signaling. **Cell Metab.** 2011.

YANG, H.; ZHOU, L.; SHI, Q.; ZHAO, Y.; LIN, H.; ZHANG, M.; ZHAO, S.; YANG, Y.; LING, Z.Q.; GUAN, K.L.; XIONG, Y.; YE, D. SIRT3-dependent GOT2 acetylation status affects the malate-aspartate NADH shuttle activity and pancreatic tumor growth. **EMBO J.** 2015. doi: 10.15252/embj.201591041.

YANG, L.; RUAN, H.; MA, S.; ELOKIL, A.A.; LI, S. Transcriptome analysis and identification of genes associated with individual fertilisation rate differences in hen infundibulum. **Br Poult Sci.** 2023. doi: 10.1080/00071668.2022.2149320.

ZHANG, Y.; MAURIZI, M.R. Mitochondrial ClpP activity is required for cisplatin resistance in human cells. **Biochim Biophys Acta.** 2016. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.12.005.

ZHAO, R.; JIANG, Y.; ZHAO, S.; ZHAO, H. Multiomics Analysis Reveals Molecular Abnormalities in Granulosa Cells of Women With Polycystic Ovary Syndrome. **Front Genet.** 2021. doi: 10.3389/fgene.2021.648701.

ZHENG, X.; SU, H.; WANG, L.; YAO, R.; MA, Y.; BAI, L.; WANG, Y.; GUO, X.; WANG, Z. Phosphoproteomics Analysis Reveals a Pivotal Mechanism Related to Amino Acid Signals in Goat Fetal Fibroblast. **Front Vet Sci.** 2021. doi: 10.3389/fvets.2021.685548.

ZHOU K., DIEBEL K.W., HOLY J., SKILDUM A., ODEAN E., HICKS D.A., SCHOTL B., ABRAHANTE J.E., SPILLMAN M.A., BEMIS L.T. A tRNA fragment, tRF5-Glu, regulates BCAR3 expression and proliferation in ovarian cancer cells. **Oncotarget.** 2017. doi: 10.18632/oncotarget.20709.

ZHOU, X.; GOMEZ-SMITH, M.; QIN, Z.; DUQUETTE, P.M.; CARDENAS-BLANCO, A.; RAI, P.S.; HARPER, M.E.; TSAI, E.C.; ANISMAN, H.; CHEN, H.H. Ablation of LMO4 in glutamatergic neurons impairs leptin control of fat metabolism. **Cell Mol Life Sci.** 2012. doi: 10.1007/s00018-011-0794-3.