



**ARQUITETURA GENÔMICA PARA INDICADORES DE
SOBREVIVÊNCIA DE BEZERROS NA RAÇA JERSEY DO
CANADÁ**

PEDRO FERNANDO CARO APONTE

2023



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

**ARQUITETURA GENÔMICA PARA INDICADORES DE
SOBREVIVÊNCIA DE BEZERROS NA RAÇA JERSEY DO
CANADÁ**

Autor: Pedro Fernando Caro Aponte
Orientador: Prof. DSc Paulo Luiz Souza Carneiro

ITAPETINGA
BAHIA – BRASIL
Março de 2023

PEDRO FERNANDO CARO APONTE

**ARQUITETURA GENÔMICA PARA INDICADORES DE
SOBREVIVÊNCIA DE BEZERROS NA RAÇA JERSEY DO
CANADÁ**

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

Orientador: Prof. DSc Paulo Luiz Souza Carneiro

Co-orientador: DSc André Campêlo Araujo

PhD Luiz Fernando Brito

ITAPETINGA
BAHIA – BRASIL
Março de 2023

636.2142 Aponte, Pedro Fernando Caro.

A654a Arquitetura genômica para indicadores de sobrevivência de bezerros na raça Jersey do Canadá. / Pedro Fernando Caro Aponte. - Itapetinga: Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, 2023.
71fl.

Dissertação apresentada, como parte das exigências para obtenção do título de MESTRE EM ZOOTECNIA, no Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Sob a orientação do Prof. D. Sc. Paulo Luiz Souza Carneiro e coorientação do Prof. D. Sc. André Campêlo Araújo e Prof. PostDoc. Luiz Fernando Brito.

1. Bezerros - Indicadores de sobrevivência. 2. Bezerros – Jersey - Seleção genômica - Parâmetros genéticos. 3. Bezerros - Manejo. I. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Programa de Pós-Graduação em Zootecnia. II. Carneiro, Paulo Luiz Souza. III. Araújo, André Campêlo. IV. Brito, Luiz Fernando. V. Título.

CDD(21): 636.2142

Catálogo na fonte:

Adalice Gustavo da Silva – CRB/5-535
Bibliotecária – UESB – Campus de Itapetinga-BA

Índice Sistemático para Desdobramento por Assunto:

1. Bovinos de Leite - Associação genômica ampla
2. Jersey - Indicadores de sobrevivência de bezerros
3. Bovinos de Leite - Bem-estar animal

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

Área de Concentração: Produção de Ruminantes

DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

Título: “Arquitetura genômica para indicadores de sobrevivência de bezerros na raça Jersey do Canadá”.

Autor: Pedro Fernando Caro Aponte

Orientador: Prof. Dr. Paulo Luiz Souza Carneiro

Co-orientadores:

DSc. André Campêlo Araujo

PhD. Luiz Fernando Brito

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



Professor DSc. Paulo Luiz Souza Carneiro



Prof. Dr. Flavio Schramm Schenkel – GUELPH University



Prof. Dr. Victor Breno Pedrosa – PURDUE University

Data de realização: 07 de março de 2023

“O sentido da vida, é o que você quiser que ele seja. Nós somos o universo contemplando a si mesmo”.

Stephen Hawking

“A imaginação é mais importante que o conhecimento. O conhecimento é limitado, enquanto a imaginação abraça o mundo inteiro, estimulando o progresso, e dando origem à evolução”.

Albert Einstein

“O dom de poder mental vem de Deus, o Ser Divino e se concentrarmos nossas mentes na verdade, ficamos em sintonia com este grande poder”.

Nikola Tesla

À minha família e amigos.
DEDICO.

AGRADECIMENTOS

A Deus e ao Universo pelas constantes mudanças na minha vida.

À Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), por ter fornecido as ferramentas para desenvolver este trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos que possibilitou todo o processo.

Aos meus orientadores, professores e amigades feitas, por me permitirem a possibilidade de crescer não só como pesquisador, mas também como pessoa, sempre lembrarei de cada etapa com muita gratidão

BIOGRAFIA

Pedro Fernando Caro Aponte, filho de Jorge Alirio Caro Rodriguez e Maria Magdalena Aponte Aponte, nasceu em 29 de novembro de 1991. Em 2016, ingressou na Universidade do Tolima (UT), Colômbia, onde, em março de 2021, obteve o título de Médico Veterinário Zootecnista. Em março de 2021, iniciou o Programa de Mestrado em Zootecnia, área de concentração em Produção de Ruminantes e linha de pesquisa em Genética e Melhoramento Animal, da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). Em 07 de março de 2023 submeteu-se à banca de defesa da presente Dissertação.

SUMÁRIO

	Págin a
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	xix
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xv
I – REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	1
1.1 Introdução.....	1
1.2 Sobrevivência de bezerros nos sistemas de produção de leite.....	2
1.3 Parâmetros genéticos.....	4
1.4 Análises de associação genômica ampla (GWAS).....	8 12
1.5 Referências.....	
II – OBJETIVO GERAL.....	18
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
III – Arquitetura genômica para indicadores de sobrevivência de bezerros na raça Jersey do Canadá.....	19
3.1 Introdução.....	24
3.2 Materiais e métodos.....	26
3.3 Resultados.....	32
3.4 Discussão.....	43

	40
3.5 Conclusão.....	57
3.6 Agradecimentos.....	57
3.7 Declaração de conflito de interesse.....	57
3.8 Disponibilidade de dados.....	57
3.6 Referências.....	58
 VI – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	 71

LISTA DE FIGURAS

	Págin
	a
 III – Arquitetura genômica para indicadores de sobrevivência de bezerros na raça Jersey do Canadá	
 Figura 1. Manhattan plot da porcentagem da variância genética explicada por janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes para facilidade de parto em novilhas (A) e vacas (B), usando o método ssGWAS. A linha vermelha indica o limite de 0,3% da variância explicada, janelas acima desse limite foram consideradas significativas para associação com a característica avaliada.....	34
 Figura 2. Manhattan plot da porcentagem da variância genética explicada por janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes para duração da gestação em novilhas (A) e vacas (B), usando o método ssGWAS. A linha vermelha indica o limite de 0,3% da	

variância genética explicada, janelas genômicas acima desse limite foram consideradas significativas para associação com a característica

37

avaliada.....

Figura 3. Manhattan plot da porcentagem da variância genética explicada por janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes para tamanho do bezerro em novilhas (A) e vacas (B), usando o método ssGWAS. A linha vermelha indica o limite de 0,3% da variância explicada, janelas genômicas acima desse limite foram consideradas significativas para associação com a característica

39

avaliada.....

Figure 4. Manhattan plot para porcentagem de variância explicada por SNPs dentro das principais janelas não sobrepostas de 10 SNPs adjacente para natimortos em novilhas (A) e vacas (B), usando o método ssGBLUP. A linha vermelha indica o limite de 0,3% da variância explicada pelas janelas.....

42

LISTA DE TABELAS

Página

III – Arquitetura genômica para indicadores de sobrevivência de bezerros
na raça Jersey do Canadá

Tabela 1. Estatísticas descritivas dos dados utilizados..... 27

Tabela 2. Efeitos incluídos para características analisadas em novilhas
(o) e vacas 29

(•).....

Tabela 3. Estimativas dos componentes de variância e herdabilidades para características de parto em novilhas obtidas da análise tradicional (fenótipos e pedigree) e da análise genômica (fenótipos, pedigree e genótipos)..... e 32

Tabela 4. Estimativas dos componentes de variância e herdabilidades para características de parto em vacas obtidas da análise tradicional (fenótipos e pedigree) e da análise genômica (fenótipos, pedigree e genótipos)..... e 33

Tabela 5. Estimativas de correlações genéticas para características de parto em novilhas e vacas..... e 33

Tabela 6. Genes anotados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total (Var) para facilidade de parto em novilhas Jersey..... e 35

Tabela 7. Genes anotados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total para facilidade de parto em vacas Jersey..... e 35

Tabela 8. Processos biológicos e vias metabólicas significativas para facilidade de parto em novilhas Jersey..... e 36

Tabela 9. Processos biológicos e vias metabólicas mais significativas e 36

para facilidade de parto em vacas Jersey.....

Tabela 10. Genes anotados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total (Var) para duração da gestação em novilhas Jersey..... 37

Tabela 11. Genes anotados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total (Var) para duração da gestação em vacas Jersey..... 38

Tabela 12. Genes anotados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total (Var) para tamanho do bezerro em novilhas Jersey..... 39

Tabela 13. Genes anotados localizados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total para tamanho do bezerro em vacas Jersey..... 40

Tabela 14. Processos biológicos e vias mais significativas ($p \leq 0,05$) para tamanho do bezerro em novilhas Jersey..... 40

Tabela 15. Processos biológicos e vias mais significativas ($p \leq 0,05$) para tamanho do bezerro em vacas Jersey..... 41

Tabela 16. Genes anotados localizados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,03% da variância genética aditiva total para natimortos em novilhas Jersey..... 42

Tabela 17. Genes anotados localizados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,03% da variância genética aditiva total para natimortos em vacas Jersey..... 42

RESUMO

CARO, Pedro Fernando. **Arquitetura genômica para indicadores de sobrevivência de bezerros na raça Jersey do Canadá**. Itapetinga, BA: UESB, 2023. 73p. Dissertação. (Mestrado em Zootecnia, Área de Concentração em Produção de Ruminantes).

Os problemas de parto são uma preocupação recorrente nos rebanhos de produção de leite, levando à perdas importantes, que comprometem indicadores econômicos e de bem-estar animal. A mortalidade, no momento do parto ou perto do parto, tem um efeito negativo no progresso genético nos rebanhos, sendo relacionada diretamente com menos indivíduos para seleção. Os programas de melhoramento, focados em incrementar os ganhos genéticos nas características produtivas, gerou um efeito antagônico com características de fertilidade, reprodutivas e de parto. Essa tendência desfavorável foi evidenciada no incremento na dificuldade de parto e nos natimortos, fato que levou a incluir essas características nos índices de seleção nas últimas duas décadas. O complexo de características de parto representa um desafio constante nos programas de melhoramento animal, já que são várias características influenciando um só fenótipo, a sobrevivência. O comportamento poligênico das características de parto, suas baixas herdabilidades e respostas correlacionadas, limitaram os ganhos genéticos nas avaliações tradicionais utilizando fenótipos e pedigree, fato evidenciado pela baixa magnitude nas tendências genéticas até o ano 2009. Após a implementação da seleção genômica, uma melhoria significativa foi alçada para várias características do gado leiteiro por meio do uso de marcadores de polimorfismo de base única (SNPs, de *Single Nucleotide Polymorphisms*). A implementação de plataformas de genotipagem de SNPs permitiu a exploração de regiões genômicas, que junto os estudos de associação genômica ampla (GWAS, de *Genome Wide Association Study*) levaram a decifrar a arquitetura genética das características quantitativas. Esses estudos são uma ferramenta poderosa para identificar a associação entre os fenótipos e os genótipos dos marcadores em desequilíbrio de ligação com os locos de

características quantitativas (QTL, *Quantitative trait loci*) que determinam a expressão das mesmas e, posteriormente, para identificar genes candidatos nas regiões dos QTL. Nesse contexto, objetivou-se utilizar informações genômicas para estimar parâmetros genéticos e associar marcadores SNPs a variação fenotípica de características relacionadas à sobrevivência de bezerros em bovinos da raça Jersey, incluindo facilidade de parto (FP), duração da gestação (DG), tamanho do bezerro (TB), e natimortos (NT), em novilhas e vacas, além de identificar regiões genômicas, genes candidatos e vias metabólicas associadas com estas características.

Os programas da família BLUPf90 foram utilizados para estimar os componentes de variância para oito características de parto. O melhor preditor linear não viesado genômico em passo único (ssGBLUP, de *Single-step Genomic Best Linear Unbiased Prediction*) foi utilizado para estimar os valores genéticos genômicos (GEBVs, de *Genomic Estimated Breeding Values*). Após a predição dos GEBVs o programa POSTGIBBSf90 foi usado para calcular os efeitos dos SNPs a partir dos GEBVs e a porcentagem da variância explicada, utilizando janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes. Foram consideradas importantes as janelas genômicas que explicaram 0,3% ou mais da variância genética aditiva total. De forma geral, as herdabilidades em todos os cenários foram baixas. As herdabilidades diretas variaram de 0,03 para natimortos nas novilhas a 0,13 para duração da gestação em vacas. As correlações genéticas também baixas, exceto para duração da gestação e tamanho do bezerro em novilhas (0,33) e vacas (0,31), para facilidade de parto e natimortos em novilhas (-0,48) e facilidade de parto e tamanho do bezerro em vacas (0,45), que, junto com as baixas herdabilidades, corroboraram os resultados observados no GWAS, em que poucos marcadores explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total e poucas possíveis regiões pleiotrópicas foram identificadas. Esses resultados evidenciam o comportamento poligênico do grupo de características do complexo de parto na raça Jersey. Regiões genômicas previamente identificadas associadas a características de parto foram encontradas, além de novas regiões que também foram identificadas. Na análise de priorização, foram identificados genes candidatos para o complexo de parto, envolvidos em processos biológicos e vias metabólicas relacionadas com dificuldade de

parto, natimortos, tamanho do bezerro e duração da gestação. É importante considerar que, com esses resultados, via seleção genômica é possível alcançar ganhos genéticos para essas características, mesmo com as baixas herdabilidades e correlações genéticas estimadas.

PALAVRA-CHAVE: Características de parto, ssGBLUP, função biológica, genes candidatos, parâmetros genéticos, GWAS

ABSTRACT

CARO, Pedro Fernando. Genomic architecture for survival indicators of Canadian Jersey calves. Itapetinga, Bahia: State University of Southwestern Bahia (UESB), 2023. 73p. dissertation. (Master in Animal Science, Area of Concentration in Ruminant Production).

Calving problems are a recurring concern in dairy production, leading to significant losses, which hinder economic and animal welfare indicators. Mortality, at or near calving, has a negative effect on genetic progress in the herds, as it leads to fewer candidate for selection. Breeding programs, focused on increasing genetic gains in productive traits, have generated an antagonistic effect on fertility, reproduction and calving traits. This unfavorable trend has manifested itself in the increase of calving difficulties and stillbirths, which has led to the inclusion of these traits in the selection indices over the last two decades. Calving traits represents a constant challenge in animal improvement programs, as they influence a single phenotype, calf survival. The polygenic behavior of calving traits, their low heritabilities and correlated responses, have limited genetic gains in traditional evaluations using phenotypes and pedigree information, a fact highlighted by the low magnitude of genetic trends up to 2009. After the implementation of genomic selection, significant improvement has been achieved for several dairy cattle calving traits through the use of single nucleotide polymorphisms (SNP) markers. The establishment of SNP genotyping platforms has enabled the exploration of genomic regions, which, together with genome-wide association studies (GWAS), has led to the deciphering of the genetic architecture of quantitative traits. These studies are a powerful tool to search for association between the phenotypes and the marker genotypes in linkage disequilibrium with the quantitative trait loci (QTL) underlying the expression of the traits, and subsequently to identify candidate genes in the QTL regions. Therefore, the objective of this study was to use genomic information to estimate genetic parameters and associate SNP markers with phenotypic variation in characteristics related to calf

survival in Jersey cattle, including calving ease (CE), gestation length (GL), calf size (CS), and stillbirth (SB) in heifers and cows, in addition to identifying genomic regions, candidate genes and associated metabolic pathways. BLUPf90 family programs were used to estimate variance components for eight calving traits. The single-step genomic best linear unbiased prediction (ssGBLUP) was used to estimate genomic breeding values (GEBVs). After predicting the GEBVs, the POSTGIBBSf90 program was used to calculate the effects of SNPs from the GEBVs and the percentage of total additive genetic variance explained by genomic windows of 10 adjacent SNPs. Genomic windows that explained 0.3% or more of the total additive genetic variance were considered significantly important. In general, heritabilities in all scenarios were low. Direct heritabilities ranged from 0.03 for stillbirths in heifers to 0.13 for gestation length in cows. Genetic correlations were also low, except for gestation length and calf size in heifers (0,33) and cows (0,31), calving ease and still birth in heifers (-0,48) and calving ease and calf size in cows (0,45), which, together with low heritabilities, supported the results observed in the GWAS, in which few marker windows explained more than 0.3% of the total additive genetic variance and few possible pleiotropic regions were identified. These results show the polygenic behavior of the calving traits in the Jersey breed. Previously identified genomic regions associated with calving traits were found, in addition to new regions that were also identified. In the prioritization analysis, candidate genes for the calving traits were identified, which are involved in biological processes and metabolic pathways related to calving difficulties, stillbirths, calf size and gestation length. It is important to consider that with these results, through genomic selection, it is possible to obtain genetic gains for these traits, even with the low magnitude of heritabilities and genetic correlations estimated.

KEYWORDS: Calving traits, ssGBLUP, biological function, candidate genes, genetic parameters, GWAS

I – REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Introdução

A seleção genética para melhorar a saúde e longevidade é um dos principais objetivos dos criadores de gado leiteiro (L. Henderson et al., 2011). A sobrevivência dos bezerros nos rebanhos é uma característica quantitativa que impacta diretamente na produtividade e bem-estar animal, além de ser um dos indicadores mais importantes de saúde em fazendas de leite (Azizzadeh et al., 2012). Um dos principais problemas para as características de sobrevivência são as baixas herdabilidades, o que pode se traduzir em baixo progresso genético nessas características. O melhoramento genético tradicional tem sido feito visando aumentar as características de produtividade, mas diversos trabalhos indicam uma correlação desfavorável com características de sobrevivência, fertilidade e parto, entre outras.

As baixas acurácias de predição, além dos altos custos nos testes de progênie para obter os valores genéticos dos animais, também influenciam nos baixos ganhos genéticos em diversas características. Os valores genéticos dos indivíduos na avaliação tradicional são obtidos com base em informações de fenótipos e pedigrees mediante as equações de modelos mistos (Henderson, 1984). O sucesso no melhoramento de características complexas que apresentam baixas herdabilidades depende diretamente da velocidade em que os ganhos genéticos são obtidos, que depende dos valores genéticos dos animais selecionados, da acurácia de predição e da intensidade de seleção. O melhoramento na sobrevivência de bezerros é dependente de programas de melhoramento animal bem fundamentados e estruturados, que incluem fatores externos como adequação de instalações e treinamento da mão de obra. Não obstante, o aumento nas taxas de perda de bezerros, nos últimos anos, indica que é necessário utilizar novas estratégias que permitam obter valores genéticos mais acurados, além de melhorar as condições nas quais acontece o parto.

Nesse sentido, a utilização de novas ferramentas que permitam entender melhor a arquitetura genética das características ligadas a sobrevivência de bezerros pode ajudar a nortear os programas de melhoramento visando incrementar os ganhos genéticos. Maiores ganhos genéticos nos últimos anos em diversas características de interesse zootécnico têm sido possíveis pela inclusão da seleção assistida por marcadores moleculares, via marcadores de polimorfismos de base única (SNPs), que permitem prever com maior acurácia os valores genéticos genômicos, incrementando os ganhos genéticos (Meuwissen et al., 2001; Ignacy Misztal et al., 2020).

A seleção genômica usa um painel de marcadores densos que cobre todo o genoma, de modo que locos de características quantitativas, estejam em desequilíbrio de ligação com pelo menos um SNP, o que possibilita descrever o parentesco dos indivíduos a nível molecular (Hayes & Goddard, 2010) para os QTL, estimar efeitos de marcadores ligados aos QTL e prever valores genéticos genômicos. Nesse contexto, os estudos de associação genômica ampla (GWAS) são uma ferramenta muito útil para entender a arquitetura genética de características economicamente importantes, bem como para a identificação de indivíduos portadores de alelos desejáveis, o que pode incrementar os ganhos genéticos e a eficiência nos sistemas de produção de leite.

1.2 Sobrevivência de bezerros nos sistemas de produção de leite

A seleção para melhorar a saúde e longevidade é um dos principais objetivos dos criadores de gado leiteiro, no entanto, pouca atenção tem sido dada aos componentes genéticos da sobrevivência de bezerros. A morte de animais jovens representa uma preocupação recorrente entre criadores de gado leiteiro com perdas financeiras estimadas em US \$ 938 por mortalidade perinatal (Meyer et al., 2001). Os efeitos da mortalidade de bezerros são substanciais do ponto de vista econômico, genético e de bem-estar animal. Os custos incluem a perda de valor do bezerro e a perda genética, que é um tanto difícil de quantificar, porque os ganhos genéticos são acumulados ao longo das gerações (Henderson et al., 2011). Estes autores estimaram a herdabilidade para a característica de sobrevivência em bezerros holandeses e encontraram valores baixos de 0,063.

Uma estimativa precisa da mortalidade de bezerros é importante para definir as prioridades políticas e financeiras para a cadeia de valor e os programas de saúde do gado (Raboisson et al., 2013). Numerosos estudos observacionais foram realizados para

documentar as taxas de mortalidade em bezerros (Y. Dong et al., 2019; Gomes et al., 2021; Marín-Garzón et al., 2021), para identificar alguns fatores de risco de mortalidade de bovinos jovens (Johnson et al., 2011; Mötus et al., 2018; Reimus et al., 2020) e para as causas de morte (Y. Dong et al., 2019; Moreira et al., 2020; Mötus et al., 2018). Entretanto, poucos estudos avaliam a incidência de mortalidade perinatal (Heins et al., 2006; Johanson & Berger, 2003), bem como há poucos estudos sobre as perdas do nascimento ao parto e em relação as características de sobrevivência (Forutan et al., 2015).

A sobrevivência está diretamente relacionada à distocia e aos natimortos, o fato de ambas as características serem incluídas nos programas de melhoramento, demonstra que elas representam uma questão importante no sistema de produção de gado moderno (Purfield et al., 2015). Numerosos estudos examinaram as relações entre as características de parto, incluindo facilidade de parto, natimorto, duração da gestação e peso ao nascer do bezerro (Cole et al., 2014). É fato que há um componente genético para a característica complexa de sobrevivência, mas pouco se sabe sobre sua arquitetura genômica (Purfield et al., 2015).

Geralmente têm-se muitos animais fenotipados e com informações de pedigree, mas poucos genotipados. A inclusão de animais não genótipados quando o número de genótipos é limitado aumenta a acurácia dos valores genéticos estimados, fomentando maiores ganhos genéticos (Schmid & Bennewitz, 2017). Isso pode ser vantajoso para a melhoria de características complexas, como no caso da sobrevivência bezerros. Os índices de sobrevivência dos bezerros impactam desfavoravelmente a indústria de produção de leite a nível econômico e social, tanto do ponto de vista de lucratividade quanto de bem-estar animal. A melhora nas taxas de sobrevivência dos bezerros depende da redefinição das prioridades desse problema em relação a outras questões de saúde, bem-estar animal e produtividade e da conscientização dessa priorização (Mee, 2013).

A produção mundial de leite em 2022 foi prevista em 930 milhões de toneladas, um aumento de 0,6% em relação a 2021, ritmo de crescimento mais lento nas últimas duas décadas, levando a uma queda de 3,4% no comércio global de produtos lácteos previsto em 85 milhões de toneladas (em equivalentes de leite) ((FAO, 2015). Grande parte da queda na indústria pode ser atribuída a taxas de crescimento mais lentas do que nos anos anteriores devido a surtos de doenças animais, eventos climáticos extremos, escassez de mão de obra e altos custos de insumos, levando a margens de lucro

reduzidas assim como também a um provável declino de 15% nas importações (FAO, 2015).

O crescimento na produção mundial de leite está previsto em 1,7% por ano de 2020 a 2030, enquanto o crescimento médio mundial dos rebanhos (1,1% por ano) sendo maior do que o crescimento médio mundial da produção (0,7% por ano) (OECD/FAO, 2022). Em quase todas as regiões do mundo, espera-se que o crescimento da produção contribua mais do que o crescimento do rebanho (OECD/FAO, 2022). Nesse contexto é fundamental a implementação de novas estratégias que permitam otimizar os sistemas de produção mediante a implementação de ferramentas que permitam incrementar o progresso genético nos programas de melhoramento animal.

1.3 Parâmetros genéticos

Fisiologicamente o parto é desencadeado pelo cortisol fetal, gerando um momento estressante na vida de uma vaca. O nível de estresse pode se incrementar por pesos elevados ao nascer (Jamrozik et al., 2005). O que pode levar a dificuldade no momento do parto e, conseqüentemente, incrementar as probabilidades de natimortos. Salienta-se que os elevados pesos ao nascer estão associados com gestações mais longas. Esses fenótipos podem ser registrados no momento do parto e este ciclo é repetido após cada parto (Jamrozik et al., 2005).

O desempenho no parto é um fator muito importante para garantir a sobrevivência do bezerro, assim como para melhorar a produtividade ao longo da vida das vacas, influenciando na eficiência geral e na lucratividade na indústria de lácteos. Conseqüentemente os produtores têm um interesse crescente para melhorar a lucratividade no rebanho mediante o melhoramento genético de características funcionais como fertilidade, longevidade, saúde e desempenho no parto. Mesmo assim, a criação para aumentar a produção em gado leiteiro tem efeitos colaterais negativos devido a correlações genéticas antagônicas entre as características funcionais e de produção (Sewalem et al., 2010).

Os fenótipos relacionados ao parto (facilidade de parto, natimortos, tamanho do bezerro, etc.) geralmente são pontuados em escalas categóricas ou binárias, o que os tornam sensíveis à subjetividade, especialmente para facilidade de parto (Eaglen et al., 2012). Em complemento, Silvestre et al. (2019) indicam que para obter estimativas suficientemente precisas com impacto nos índices de seleção, muitos registros

fenotípicos relacionados às características de sobrevivência são necessários, já que as herdabilidades dessas características são geralmente baixas.

Os fenótipos de características de sobrevivência no parto podem ser afetados por dois componentes, o componente de efeito direto com contribuição dos genes do bezerro, decorrente do tamanho, equilíbrio hormonal e peso; e o componente de efeito materno, dependente de medidas pélvicas e capacidade de resposta à sinalização do parto, entre outras (Maltecca et al., 2011a).

A separação das fontes de variância e covariâncias genéticas aditivas de outras fontes de variação é um dos objetivos na genética quantitativa, nesse contexto o modelo estatístico ajustado para as características de parto deve permitir a separação e estimativa dos efeitos diretos e maternos, mas não há consenso sobre qual é o modelo mais preciso para atingir esse objetivo (Eaglen et al., 2012). Em diversos trabalhos é recomendado utilizar uma avaliação multicaracterística em que são inclusos os efeitos genéticos aditivos do bezerro e da mãe combinando facilidade de parto, natimortos, peso ao nascer e duração da gestação, visto que essas características são relacionadas (Hansen et al., 2004; Jamrozik et al., 2005; Oliveira Junior et al., 2021).

Nas avaliações genéticas tradicionais, a facilidade de parto e os natimortos são características economicamente importantes que são inclusas nos índices de seleção em diversos países (Hansen et al., 2004; Oliveira Junior et al., 2021). Essas características geralmente apresentam uma correlação de moderada a alta e mostram herdabilidades baixas, pelo qual o modelo multicaracterística que incorpore uma característica indicadora altamente hereditária e correlacionada, como tamanho do bezerro e/ou duração da gestação, levaria a uma análise mais otimizada (Hansen et al., 2004).

Os modelos lineares multicaracterística tem se tornado mais usuais, no que refere à demanda computacional, que os modelos de limiar para as características de parto. Esses vem sendo amplamente utilizados nas avaliações genéticas, considerando a inclusão de características de natureza categórica, binária e linear (Jamrozik et al., 2005). Em contraste, Matilainen et al. (2009) argumentam que apesar da maior demanda computacional, o modelo de limiar pode ser considerado valioso nas avaliações genéticas de características de parto. Luo et al. (2001) mostraram que os modelos de limiar tinham problemas com a convergência e produziam estimativas viesadas quando a convergência foi alcançada.

1.3.1 Herdabilidade

O valor genético das características de sobrevivência não pode ser representado somente por um único fenótipo, dessa forma é fundamental definir que características serão incluídas nas análises. As estimativas de herdabilidades podem variar entre populações e na mesma população em épocas distintas. Consequentemente, a periodização dessas avaliações é fundamental para explorar o histórico das estimativas, já que a avaliação de um único ponto no tempo pode fornecer uma indicação tendenciosa das causas genéticas e ambientais (Sweett et al., 2020).

Valores nas estimativas de herdabilidades diretas de 0,11, 0,13, 0,26 e 0,51 para distocia, natimortos, peso ao nascimento e duração da gestação, respectivamente, foram relatadas por Johanson et al. (2011) em gado Holandês nos Estados Unidos. Estes autores apresentaram estimativas do componente aditivo materno de 0,14, 0,15, 0,08 e 0,08 para as mesmas características.

No estudo feito por Jamrozik et al. (2005) na população de gado Holandês no Canadá, as herdabilidades maternas variaram de 0,02 (tamanho do bezerro em vacas) a 0,14 (dificuldade de parto em novilhas), e as herdabilidades diretas variaram de 0,01 (natimortos em vacas) a 0,31 (duração da gestação em novilhas). Esses autores indicam que a duração da gestação (GL), característica medida em intervalo no tempo, apresentou herdabilidades maiores do que as características de natureza binária ou categórica. Em complemento, Oliveira Junior et al. (2021) apresentaram herdabilidades diretas maiores em gado Holandês no Canadá para duração da gestação dentro das características de parto para novilhas e vacas em 0,17 e 0,13 respectivamente, baixas herdabilidades foram estimadas para facilidade de parto (0,03), natimortos (0,01), e tamanho do bezerro (0,05).

Steinbock et al. (2003) também relataram baixas herdabilidades diretas para natimortos e facilidade de parto, com valores de 0,04 e 0,06, respectivamente. Estimativas de herdabilidade direita para facilidade de parto de 0,12 e natimortos de 0,02, foram relatadas por Eaglen et al. (2012) em gado Holandês no Reino Unido. Eles também estimaram a herdabilidade materna para estas características em 0,05 e 0,03.

Herdabilidade direita de 0,04 e materna 0,02 para facilidade de parto em bovinos leiteiros portugueses foram estimadas por Silvestre et al. (2019). Na Bélgica,

trabalhando com gado Holandês, Vanderick et al. (2014) apresentaram valores de herdabilidade direta e materna para a mesma característica em 0,074 e 0,023. Em complemento, Luo et al. (2001) reportaram o componente de variância aditiva para facilidade de parto com valores de 0,26 e 0,17 para o primeiro e segundo parto, respectivamente. Eles também estimaram as herdabilidades diretas em 0,14 e 0,10 no primeiro e segundo parto, as quais foram aproximadamente duas vezes maiores que as herdabilidades maternas de 0,08 e 0,04.

Assim como outras características, o peso a nascer é considerado um ponto de referência inicial, que diz respeito ao desenvolvimento subsequente do indivíduo, o que faz com que essa característica seja de fundamental importância para a pecuária. De acordo com Bakir et al. (2004) é demonstrado que bezerros com baixo peso ao nascer podem ter falta de vigor e menor tolerância a condições externas, enquanto vários graus de distocia podem ocorrer em bezerros muito grandes ao nascer. Na Turquia, em gado Holandês, a herdabilidade para peso ao nascimento foi relatada por Bakir et al., (2004), Sahin et al. (2012) e Unalan (2009), com valores de 0,34, 0,12, 0,32, respectivamente.

Yin & König. (2018) apresentaram estimativas de herdabilidade direta de 0,47 e materna de 0,19 para peso ao nascimento em gado Holandês na Alemanha. Valores de componente de variância aditiva direta e materna de 0,26 e 0,08 para peso ao nascimento respectivamente, foram relatadas por Johanson et al. (2011) em gado Holandês nos Estados Unidos.

1.3.2 Correlações

O parto é um evento chave na vida produtiva do gado leiteiro e partos bem-sucedidos são essenciais para o sucesso econômico da fazenda (Silvestre et al., 2019). Um parto difícil pode causar trauma tanto para a vaca quanto para o bezerro. Matilainen et al. (2009) indicam que facilidade de parto e natimortos são as características mais correlacionadas entre as características de sobrevivência. Por sua vez a duração da gestação apresenta correlações desfavoráveis com facilidade de parto e natimortos; gestações mais longas resultam em partos mais difíceis que resultam em níveis mais altos de natimortos, gestações mais curtas causam menos dificuldade no parto e menos natimortos, (Jamrozik et al., 2005). Entretanto, esse mesmo estudo reportou que bezerros maiores não tiveram influência clara na dificuldade de parto. Adicionalmente, o estudo mostrou que as características de parto em novilhas e vacas não são as mesmas

geneticamente, portanto o comportamento genético do complexo de características de parto tem que ser avaliado como características separadas em novilhas e vacas.

(Oliveira Junior et al., 2021) apresentaram estimativas de correlações do efeito genético direto na população Holandesa no Canadá para novilhas, as quais foram de moderadas a baixas, não foram observadas correlações significativas entre as características de parto, com valores de 0,26 para tamanho do bezerro e facilidade de parto. As demais correlações foram inferiores a 0,20 indicando que existe baixa correlação nos efeitos genéticos diretos para essas características.

No estudo feito por Hansen et al. (2004), a duração da gestação apresentou uma correlação genética direta de baixa a moderada com natimortos (0,18), facilidade de parto (0,38) e tamanho do bezerro (0,41). Em contraste Eaglen et al. (2012) reportaram, na população Holandesa no Reino Unido, que as correlações direta e materna entre facilidade de parto e natimortos foram positivas e altas no primeiro parto (0,84; 0,85) e positivas e moderadas nos partos posteriores (0,37; 0,67). Eles sugerem que o parto difícil está geneticamente associado a uma maior frequência de natimortos (efeito diretos e maternos), independentemente da ordem de parto.

Jamrozik et al., (2005) reportaram estimativas de correlação genética diretas no gado Holandes no Canadá de moderadas a baixas, as quais variaram de -0,40 para natimortos e tamanho no bezerro, e de 0,65 para facilidade de parto e tamanho do bezerro em novilhas. Nas vacas as estimativas se encontraram entre -0,27 para facilidade de parto e natimortos e de 0,59 para facilidade de parto e tamanho do bezerro. Eles mostraram que a duração da gestação teve correlações desfavoráveis com facilidade de parto e natimortos; gestações mais curtas causaram menos dificuldade no parto e menos natimortos. Os autores observaram que partos difíceis resultaram em níveis mais altos de natimortos, tanto para novilhas quanto para vacas.

Eaglen et al. (2012) encontraram uma correlação genética positiva moderada de 0,65 entre o efeito materno para duração da gestação e natimortos no primeiro parto. Esses autores sugerem que um indivíduo com um período de gestação maior do que a média é geneticamente mais propenso a dar à luz um bezerro natimorto no primeiro parto e vice-versa. Nesse estudo, as correlações genéticas entre duração da gestação e natimortos em partos posteriores não foram significativas. Correlações genéticas diretas de 0,22 para duração da gestação e facilidade de parto foram estimadas por VanRaden et al. (2004).

1.4 Análises de associação genômica ampla (GWAS)

A seleção para características de importância econômica ajudou a transformar e avançar a indústria de gado leiteiro (Miglior et al., 2017), até mesmo para características de fertilidade e reprodução que tem menores herdabilidade (S. Y. Chen et al., 2022), fato que tem destaque, principalmente, pós seleção genômica. As características de fertilidade e reprodução só foram adicionadas às avaliações genéticas oficiais em todo o mundo nas últimas duas décadas (Doormaal et al., 2008; VanRaden et al., 2004), coincidindo com o início da aplicação da genômica no melhoramento animal.

Desde 2009, após a implementação da seleção genômica, uma melhoria significativa foi alcançada para várias características em gado leiteiro por meio do uso de painéis de polimorfismo de nucleotídeo único (Bouquet & Juga, 2013). Os SNPs são marcadores genéticos preferidos porque são herdáveis e abundantemente distribuídos pelo genoma. O chip Illumina Bovine SNP50 SNP (50 K; Illumina Inc., San Diego, EUA) (Matukumalli et al., 2009) tem sido usado para identificar regiões que estão associadas ao parto (Pur et al., 2014) e características de conformação (John B Cole et al., 2011). O desenvolvimento de tecnologias de genotipagem de alto rendimento forneceu uma oportunidade para identificar novas variantes genéticas, associadas a características econômicas em bovinos (Bouquet & Juga, 2013).

O advento de plataformas de genotipagem de SNP forneceu oportunidades para detectar locos de características quantitativas e melhor entender a arquitetura genética dessas características (Mkize et al., 2021). Esse desenvolvimento estimulou o interesse entre os pesquisadores em explorar as variabilidades genéticas associadas a várias características de interesse, zootécnico usando estudos de associação genômica ampla. A análise de associação em todo o genoma é uma ferramenta poderosa para identificar genes e regiões cromossômicas associadas a fenótipos. Seu princípio subjacente é buscar correlação entre fenótipo e genótipo com base em uma associação não aleatória de alelos em dois ou mais loci, elucidando as variantes genéticas causais para características de interesse, usando modelos genético estatísticos (Mkize et al., 2021).

Estudos de associação genômica ampla revelaram com sucesso variantes genômicas associados a características complexas em humanos, animais e plantas (Abo-Ismael et al., 2017; Sherva & Farrer, 2011). Isto não é uma tarefa simples, uma vez que muitas características podem ser controladas por muitos genes de efeito pequeno. Apesar desse desafio, a abordagem é usada para procurar variantes de marcadores indiretamente associados a certas doenças ou características de interesse,

assumindo que marcadores estão em desequilíbrio de ligação (LD) com a variante causal subjacente (Z. Wang & Chatterjee, 2017). Atualmente, a abordagem GWAS está ganhando popularidade no mapeamento de QTLs (Mkize et al., 2021). Isso ocorre porque o GWAS é capaz de detectar variantes que podem estar em LD com a variante causal e essa informação pode ser usada para restringir regiões genômicas que abrigam variantes causais (Amos, 2007; Greely, 2007).

O uso prático da informação genômica para selecionar animais, ou seleção genômica, está atualmente revolucionando a organização dos programas de seleção de gado leiteiro (Bouquet & Juga, 2013). O sucesso dessa nova tecnologia se deve ao aumento do progresso genético, reduzindo custos em comparação com os esquemas de seleção convencionais, mas também pelo potencial de usar essa rica fonte de informações para gerenciar recursos genéticos (Bouquet & Juga, 2013).

As estimativas de herdabilidade geralmente baixas (Oliveira Junior et al., 2021) e a grande complexidade dos mecanismos biológicos das características poligênicas afetam a precisão da seleção genômica (S. Y. Chen et al., 2022). Portanto, uma abordagem promissora é genótipar e usar as variantes causais ou estreitamente ligadas dentro dos QTL conhecidos, relacionados a características complexas, em esquemas de seleção genômica. Com isso, espera-se maior precisão na predição dos valores genéticos de tais características (Xiang et al., 2021). Nesse contexto, a implementação da seleção genômica em bovinos da raça Holandesa da América do Norte tem contribuído muito para melhorar os ganhos genéticos para características como fertilidade e reprodução (García-Ruiz et al., 2016).

A avaliação genética nos Estados Unidos para características de fertilidade e parto começou com facilidade de parto em 2002, taxa de prenhes de filhas em 2003, natimortos em 2006 e taxas de concepção de vacas e novilhas em 2010 (Ma et al., 2019). Esses autores observaram que com essas características implementadas no sistema de seleção, mudanças desejadas foram obtidas na população Holandesa. Após a implementação das avaliações genômicas em 2009, as tendências genéticas do gado leiteiro dos Estados Unidos mostraram resultados interessantes em características cujas magnitudes nos ganhos genéticos eram baixas (Guinan et al., 2023). Desde a implementação da seleção genômica nos Estados Unidos, foi documentado que as tendências genéticas mudaram significativamente para a raça Holandesa (García-Ruiz et al., 2016). Em gado Jersey foi observada uma melhoria nas tendências genéticas para a vida produtiva (Guinan et al., 2023). Para essa característica, Imbayarwo-Chikosi et al.

(2015) relataram estimativas de herdabilidade entre 0,01 a 0,03 em gado Jersey sul-africano. Guinan et al. (2023) observaram que as tendências genéticas para a vida produtiva dos touros Jersey passaram de 10 meses em 1975 para pouco mais de 2 meses em 2016. Nas vacas também foi observado um comportamento favorável, aumentando constantemente a vida produtiva, que atingiu uma média de aproximadamente 3 meses em 2019. Na população Holandesa nos Estados Unidos foi observada uma melhoria notória nas tendências genéticas após a implementação da seleção genômica para facilidade de parto com uma diminuição na média de 7,3 na habilidade de transmissão predita (PTA) em 2009 a 5,2 em 2013 (Ma et al., 2019). Para natimortos os mesmos autores, também observaram uma diminuição no PTA de 7 para 6 durante o mesmo período.

Apesar dos grandes esforços que têm sido feitos para identificar QTL, genes funcionais e variantes causais relacionadas a características de fertilidade e reprodução em gado leiteiro, espera-se que muitas variantes candidatas potenciais ainda permaneçam a serem descobertas, especialmente, com o aumento no poder de detecção alcançado usando variantes de sequência de genoma inteiro (S. Y. Chen et al., 2022).

1.5 Referências

- Abo-Ismael, M. K., Brito, L. F., Miller, S. P., Sargolzaei, M., Grossi, D. A., Moore, S. S., Plastow, G., Stothard, P., Nayeri, S., & Schenkel, F. S. Genome-wide association studies and genomic prediction of breeding values for calving performance and body conformation traits in Holstein cattle. **Genetics Selection Evolution**, 49(1), p.1–29, 2017.
- Amos, C. I. (2007). Successful design and conduct of genome-wide association studies. **Human Molecular Genetics**, 16(R2), p.220–225, 2007.
- Azizzadeh, M., Shooroki, H. F., Kamalabadi, A. S., & Stevenson, M. A. Factors affecting calf mortality in Iranian Holstein dairy herds. **Preventive Veterinary Medicine**, 104(3–4), p. 335–340, 2012.
- Bakir, G., . A. K., & . H. U. Estimates of Genetic and Phenotypic Parameters for Birth Weight in Holstein Friesian Cattle. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, 7(7), p.1221–1224, 2004 .
- Bouquet, A., & Juga, J. Integrating genomic selection into dairy cattle breeding programmes: A review. **Animal**, 7(5), p.705–713, 2013.
- Chen, S. Y., Schenkel, F. S., Melo, A. L. P., Oliveira, H. R., Pedrosa, V. B., Araujo, A. C., Melka, M. G., & Brito, L. F. Identifying pleiotropic variants and candidate genes for fertility and reproduction traits in Holstein cattle via association studies based on imputed whole-genome sequence genotypes. **BMC Genomics**, 23(1), p.1–22, 2022.
- Cole, J. B., Waurich, B., Wensch-Dorendorf, M., Bickhart, D. M., & Swalve, H. H. A genome-wide association study of calf birth weight in Holstein cattle using single nucleotide polymorphisms and phenotypes predicted from auxiliary traits. **Journal of Dairy Science**, 97(5), p.3156–3172, 2014.
- Cole, J.B., Wiggans, G.R., Ma, L. et al. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary U.S. Holstein cows. **BMC Genomics** 12, p.408, 2011.
- Zhang H, Wang Y, Chang Y, Luo H, Brito LF, Dong Y, Shi R, Wang Y, Dong G,

Liu L. Mortality-Culling Rates of Dairy Calves and Replacement Heifers and Its Risk Factors in Holstein Cattle. **Animals**. p.730, 2019.

Doormaal, B. J. Van, Kistemaker, G. J., & Miglior, F. (2008). Implementation of Reproductive Performance Genetic Evaluations in Canada. **Interbull**. p.129–133, 2008.

Eaglen, S. A. E., Coffey, M. P., Woolliams, J. A., & Wall, E. Evaluating alternate models to estimate genetic parameters of calving traits in United Kingdom Holstein-Friesian dairy cattle. **Genetics**, 44(1), p.1–13, 2012.

FAO. (2015). Food Outlook. In *Global information and early warning system on food and agriculture*. Disponivel em: <<http://www.fao.org/docrep/013/al969e/al969e00.pdf>> Acesso em: 3 de Jan. 2023

Forutan, M., Ansari Mahyari, S., & Sargolzaei, M. Genetic evaluation of calf and heifer survival in Iranian Holstein cattle using linear and threshold models. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, 132(1), p.51–58, 2015

García-Ruiz, A., Cole, J. B., VanRaden, P. M., Wiggans, G. R., Ruiz-López, F. J., & Van Tassell, C. P. Changes in genetic selection differentials and generation intervals in US Holstein dairy cattle as a result of genomic selection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 113(28), p, 3995–4004, 2016.

Gomes, V., Pinheiro, F. A., Silva, K. N., Bosco, K. A., & Morita, L. M. Morbidity and mortality in Holstein calves from birth to 145 days of age on a large dairy farm in Brazil. **Scielo**. 3, p.1029–1038, 2021.

Greely, H. T. The uneasy ethical and legal underpinnings of large-scale genomic biobanks. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, 8, p.343–364, 2007.

Guinan, F. L., Wiggans, G. R., Norman, H. D., Dürr, J. W., Cole, J. B., Van Tassell, C. P., Misztal, I., & Lourenco, D. Changes in genetic trends in US dairy cattle since the implementation of genomic selection. **Journal of Dairy Science**, 106(2), p.1110–1129, 2023.

Hansen, M., Lund, M. S., Pedersen, J., & Christensen, L. G. (2004). Gestation length in Danish Holsteins has weak genetic associations with stillbirth, calving difficulty, and calf size. **Livestock Production Science**, 91(1–2), p.23–33, 2004.

Hayes, B., & Goddard, M. Genome-wide association and genomic selection in animal breeding. **Genome**, 53(11), p.876–883, 2010.

Heins, B. J., Hansen, L. B., & Seykora, A. J. Calving difficulty and stillbirths of pure Holsteins versus crossbreds of Holstein with Normande, Montbeliarde, and Scandinavian Red. **Journal of Dairy Science**, 89(7), p.2805–2810, 2006.

Henderson, C. R. Estimation of Variances and Covariances under Multiple Trait

Models. **Journal of Dairy Science**, 67(7), p.1581–1589, 1984.

Henderson, L., Miglior, F., Sewalem, A., Wormuth, J., Kelton, D., Robinson, A., & Leslie, K. E. Short communication: Genetic parameters for measures of calf health in a population of Holstein calves in New York State. **Journal of Dairy Science**, 94(12), p.6181–6187, 2011.

Imbayarwo-Chikosi, V. E., Dzama, K., Halimani, T. E., Van Wyk, J. B., Maiwashe, A., & Banga, C. B. Genetic prediction models and heritability estimates for functional longevity in dairy cattle. **South African Journal of Animal Sciences**, 45(2), 105–121, 2015.

Jamrozik, J., Fatehi, J., Kistemaker, G. J., & Schaeffer, L. R. Estimates of genetic parameters for Canadian Holstein female reproduction traits. **Journal of Dairy Science**, 88(6), p.2199–2208, 2005.

Johanson, J. M., & Berger, P. J. (2003). Birth weight as a predictor of calving ease and perinatal mortality in Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, 86(11), p.3745–3755, 2003.

Johanson, J. M., Berger, P. J., Tsuruta, S., & Misztal, I. A Bayesian threshold-linear model evaluation of perinatal mortality, dystocia, birth weight, and gestation length in a Holstein herd1. **Journal of Dairy Science**, 94(1), p.450–460, 2011.

Johnson, K., Burn, C. C. and Wathes, D. C. ‘Rates and risk factors for contagious disease and mortality in young dairy heifers.’, **CABI Reviews**. CABI International. 2011.

Luo, M. F., Boettcher, P. J., Schaeffer, L. R., & Dekkers, J. C. M. Bayesian inference for categorical traits with an application to variance component estimation. **Journal of Dairy Science**, 84(3), p.694–704, 2001.

Ma, L., Cole, J. B., Da, Y., & VanRaden, P. M. Symposium review: Genetics, genome-wide association study, and genetic improvement of dairy fertility traits. **Journal of Dairy Science**, 102(4), p.3735–3743, 2019.

Maltecca C, Gray KA, Weigel KA, Cassady JP, Ashwell M. A genome-wide association study of direct gestation length in US Holstein and Italian Brown populations. **Anim Genet**. p.585-91, 2011.

Marín-Garzón, N. A., Magalhães, A. F. B., Schmidt, P. I., Serna, M., Fonseca, L. F. S., Salatta, B. M., Frezarim, G. B., Fernandes-Júnior, G. A., Bresolin, T., Carvalheiro, R., & Albuquerque, L. G. Genome-wide scan reveals genomic regions and candidate genes underlying direct and maternal effects of preweaning calf mortality in Nellore cattle. **Genomics**, 113(3), 1386–1395, 2021.

Matilainen, K., Mrode, R., Strandén, I., Thompson, R., & Mäntysaari, E. A. Linear-threshold animal model for birth weight, gestation length and calving ease in United Kingdom Limousin beef cattle data. **Livestock Science**, 122(2–3), p.143–148, 2009.

Matukumalli LK, Lawley CT, Schnabel RD, Taylor JF, Allan MF, Heaton MP, O'Connell J, Moore SS, Smith TP, Sonstegard TS, Van Tassell CP. Development and characterization of a high density SNP genotyping assay for cattle. **PLoS One**, 4(4):p.5350, 2009.

Mee, J. F. Why do so many calves die on modern dairy farms and what can we do about calf welfare in the future?. **Animals**, 3(4), p.1036–1057, 2013.

Meuwissen, T. H. E., Hayes, B. J., & Goddard, M. E. (2001). Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. **Genetics**, 157(4), p.1819–1829, 2001.

Meyer, C. L., Berger, P. J., Koehler, K. J., Thompson, J. R., & Sattler, C. G. Phenotypic trends in incidence of stillbirth for Holsteins in the United States. **Journal of Dairy Science**, 84(2), 515–523, 2001.

Miglior, F., Fleming, A., Malchiodi, F., Brito, L. F., Martin, P., & Baes, C. F. A 100-Year Review: Identification and genetic selection of economically important traits in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, 100(12), p.10251–10271, 2017.

Misztal, I., Lourenco, D., & Legarra, A. Current status of genomic evaluation. **Journal of Animal Science**, 98(4), 1–14, 2020.

Mkize, N., Maiwashe, A., Dzama, K., Dube, B., & Mapholi, N. Suitability of gwas as a tool to discover snps associated with tick resistance in cattle: A review. **Pathogens**, 10(12), p.1–23, 2021.

Moreira, D. A., Farias, L. B., Lopes, M. G., Brauner, C. C., Schmitt, E., Rabassa, V. R., & Pesquisa, D. The occurrence of diseases and their relationship with passive immune transfer in Holstein dairy calves submitted to individual management in southern Brazil. **SciELO**, p.1075–1084, 2020.

Mötus, K., Viltrop, A., & Emanuelson, U. Reasons and risk factors for beef calf and youngstock on-farm mortality in extensive cow-calf herds. **Animal**, 12(9), p.1958–1966, 2018.

Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura-OECD/FAO. Chapter 7. Dairy and dairy products. *OECD-FAO Agricultural Outlook 2022-2031*, p.212–223. Disponível em: <http://www.fao.org/3/CA4076EN/CA4076EN_Chapter7_Dairy.pdf> Acesso em: 03 Jan. 2023.

Oliveira Junior, G. A., Schenkel, F. S., Alcantara, L., Houlihan, K., Lynch, C., & Baes, C. F. Estimated genetic parameters for all genetically evaluated traits in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, 104(8), p.9002–9015, 2021.

D.P. Berry, J.W.M. Bastiaansen, R.F. Veerkamp, S. Wijga, E. Wall, B. Berglund, M.P.L. Calus, Genome-wide associations for fertility traits in Holstein–Friesian dairy cows using data from experimental research herds in four European

countries, **Animal**, V 6, p.1206-1215, 2012.

Purfield, D. C., Bradley, D. G., Evans, R. D., Kearney, F. J., & Berry, D. P. (2015). Genome-wide association study for calving performance using high-density genotypes in dairy and beef cattle. **Genetics Selection Evolution**, p.1–13. 2015

Raboisson, D., Delor, F., Cahuzac, E., Gendre, C., Sans, P., & Allaire, G. Perinatal, neonatal, and rearing period mortality of dairy calves and replacement heifers in France. **Journal of Dairy Science**, 96(5), p.2913–2924, 2013.

Reimus, K., Alvåsen, K., Emanuelson, U., Viltrop, A., & Mõtus, K. Herd level risk factors for cow and calf on farm mortality in Estonian dairy herds. **Acta Veterinaria Scandinavica**, p.1–15, 2020

Sahin, A., Ulutas, Z., Adkinson, A. Y., & Adkinson, R. W. Estimates of phenotypic and genetic parameters for birth weight of Brown Swiss calves in Turkey using an animal model. **Tropical Animal Health and Production**, 44(5), p.1027–1034, 2012.

Schmid, M., & Bennewitz, J. Invited review: Genome-wide association analysis for quantitative traits in livestock - A selective review of statistical models and experimental designs. **Archives Animal Breeding**, 60(3), 335–346, 2017.

Sewalem, A., Kistemaker, G. J., & Miglior, F. Relationship between female fertility and production traits in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, 93(9), p.4427–4434, 2010.

Sherva, R., & Farrer, L. A. Power and pitfalls of the genome-wide association study approach to identify genes for Alzheimer's disease. **Current Psychiatry Reports**, 13(2), p.138–146, 2011.

Silvestre, A., Martins, Â., Santos, V., & Colaço, J. Genetic parameters of calving ease in dairy cattle using threshold and linear models. **Italian Journal of Animal Science**, 18(1), p.80–87, 2019.

Steinbock, L., Näsholm, A., Berglund, B., Johansson, K., & Philipsson, J. (2003). Genetic effects on stillbirth and calving difficulty in Swedish Holsteins at first and second calving. **Journal of Dairy Science**, 86(6), p.2228–2235, 2003.

Sweett, H., Fonseca, P. A. S., Suárez-Vega, A., Livernois, A., Miglior, F., & Cánovas, A. Genome-wide association study to identify genomic regions and positional candidate genes associated with male fertility in beef cattle. **Scientific Reports**, 10(1), p.1–14, 2020.

Unalan, A. Estimation of genetic parameters and correlations among some body measurements of holstein calves and effects of these measurements on calving difficulty. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, 8(8), p.1589–1594, 2009.

Vanderick, S., Troch, T., Gillon, A., Glorieux, G., & Gengler, N. Genetic

parameters for direct and maternal calving ease in Walloon dairy cattle based on linear and threshold models. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, *131*(6), p.513–521, 2014.

VanRaden, P. M., Sanders, A. H., Tooker, M. E., Miller, R. H., Norman, H. O., Kuhn, M. T., & Wiggans, G. R. Development of a national genetic evaluation for cow fertility. **Journal of Dairy Science**, *87*(7), p.2285–2292, 2004.

Wang, Z., & Chatterjee, N. Increasing mapping precision of genomewide association studies: To genotype and impute, sequence, or both? **Genome Biology**, *18*(1), p.17–19, 2017.

Xiang, R., MacLeod, I. M., Daetwyler, H. D., de Jong, G., O'Connor, E., Schrooten, C., Chamberlain, A. J., & Goddard, M. E. Genome-wide fine-mapping identifies pleiotropic and functional variants that predict many traits across global cattle populations. **Nature Communications**, *12*(1), p.1–13, 2021.

Yin, T., & König, S. Genetic parameters for body weight from birth to calving and associations between weights with test-day, health, and female fertility traits. **Journal of Dairy Science**, *101*(3), p.2158–2170, 2018.

II – OBJETIVO GERAL

Utilizar informações genômicas para estimar parâmetros genéticos e associar marcadores SNPs à variação fenotípica de características relacionadas à sobrevivência de bezerros em bovinos da raça Jersey.

2.1 Objetivos específicos

- ✓ Estimar parâmetros genéticos (herdabilidade e correlações genéticas) utilizando inferência bayesiana com base nos dados fenotípicos e pedigree e com a adição de dados genotípicos;
- ✓ Realizar estudos de associação genômica ampla de etapa única (ssGWAS) para as características duração da gestação, peso ao nascimento, natimorto e facilidade de parto;
- ✓ Realizar análises de enriquecimento funcional para identificar genes candidatos e vias metabólicas associadas às regiões genômicas identificadas.

III – CAPÍTULO I

Arquitetura genômica para indicadores de sobrevivência de bezerros na raça Jersey do Canadá

Pedro C. Aponte,[†] Luiz F. Brito[§], Andre C. Araujo,[§] Flavio S. Schenkel,^{||} Victor B. Pedrosa,^{§†} Paulo L. S. Carneiro[†]

[†]Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Itapetinga, BA, Brasil

[§] Departamento de Ciências Animais, Purdue University, West Lafayette, IN, EUA

[†]Departamento de Biologia, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, BA, Brasil

[†] Departamento de Zootecnia, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa 84030-900, PR, Brasil

^{||} Centro de Melhoramento Genético de Pecuária, Departamento de Biociências Animal, Universidade de Guelph, Guelph, ON, Canadá.

Autor correspondente: britol@purdue.edu

Resumo

O complexo de características relacionadas com a sobrevivência de bezerros entorno ao parto tem um impacto importante nos indicadores econômicos e de bem-estar animal nos sistemas de produção de leite. Na raça Jersey, a arquitetura genética que influencia esse complexo de características ainda não foi bem definida. Assim, objetivou-se utilizar informações genômicas para estimar parâmetros genéticos e associar marcadores SNPs à variação fenotípica de características relacionadas à sobrevivência de bezerros em bovinos da raça Jersey, além de identificar regiões genômicas, genes candidatos e vias metabólicas associadas à sobrevivência de bezerros. As estimativas dos parâmetros genéticos, herdabilidades e correlações para facilidade de parto (FP), duração da gestação (DG), tamanho do bezerro (TB), e natimortos (NT), em novilhas e vacas, foram obtidas utilizando dados com e sem informação genotípica. Regiões genômicas para o complexo de características de parto, além de genes candidatos e processos biológicos em comum, foram identificados mediante um estudo de associação genômica ampla e análise funcional. Dados fenotípicos e de pedigree de 40.503 animais, junto com informações de 5.398 animais genotipados com 45.101 marcadores SNPs, foram usados nesse estudo. Para a anotação dos genes candidatos, foram consideradas importantes janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes, que explicaram 0,3% ou mais da variância genética aditiva total. De forma geral, as herdabilidades em todos os cenários foram baixas. As herdabilidades diretas variaram de 0,03 para natimortos nas novilhas a 0,13 para duração da gestação em vacas. As correlações genéticas também baixas, exceto para duração da gestação e tamanho do bezerro em novilhas (0,33) e vacas (0,31), para facilidade de parto e natimortos em novilhas (-0,48) e facilidade de parto e tamanho do bezerro em vacas (0,45), junto com as baixas herdabilidades corroboraram os resultados observados no GWAS, em que poucos marcadores explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total e poucos possíveis regiões pleiotrópicas foram identificadas. Esses resultados evidenciam o comportamento poligênico do grupo de características do complexo de parto na raça Jersey. Alguns genes de interesse como *MTHFR*, *SERPINA5*, *IGFBP3* e *ZRANB1*, com potencial associação, tem função clara em vias metabólicas associadas às características avaliadas. Espera-se, que a seleção genômica continue promovendo maiores ganhos genéticos em características com baixo componente genético aditivo e, que a inclusão dessas, nos índices de seleção específicos na raça, possa melhorar os indicadores de sobrevivência de bezerros.

Lay summary

A seleção genômica permite a seleção de indivíduos de maior mérito genético mais cedo na vida do animal, mediante a estimação de valores genômicos acurados,

incrementando os ganhos genéticos anuais. Isso é de especial interesse em características de baixa herdabilidade, as quais são um desafio constante nos programas de melhoramento. As características de parto enquadram-se dentro dessas. O fato de que características, como facilidade de parto e natimortos, foram incluídas nos índices de seleção demonstram que são uma preocupação recorrente para os produtores. No entanto, após a implementação da seleção genômica, tem-se observado resultados positivos nas tendências genéticas para características de parto. Essa melhoria também tem sido possível pela exploração da seleção genômica, mas pouco se sabe da arquitetura genética destas características, o que pode ser feito mediante os estudos de associação genômica ampla. Essa abordagem permitirá identificar regiões genômicas, genes candidatos e funções biológicas relacionadas com os fenótipos. Adicionalmente, o refinamento de regiões genômicas significativas para as características de parto pode ser uma ferramenta para aprofundar o entendimento genômico de regiões ainda não exploradas.

PALAVRA-CHAVE: associação genômica ampla, características de parto, função biológica, genes candidatos, parâmetros genéticos, singlestepGBLUP,

Abreviações: SNPs, polimorfismos de nucleotídeo único; GWAS, associação genômica ampla

Genomic architecture for survival indicators of Canadian Jersey calves

Pedro C. Aponte,[†] Luiz F. Brito,[§] Andre C. Araujo,[§] Flavio S. Schenkel,^{||} Victor B. Pedrosa,^{§,*} Paulo L. S. Carneiro,[†]

[†] Postgraduate Program in Animal Sciences, State University of Southwestern Bahia, Itapetinga, BA, Brazil

[§] Department of Animal Sciences, Purdue University, West Lafayette, IN, USA

- Department of Animal Sciences, State University of Ponta Grossa, Ponta Grossa 84030-900, PR, Brazil

^{||} Centre for Genetic Improvement of Livestock, Department of Animal Biosciences, University of Guelph, Guelph, ON, Canada

^{*} Department of Biology, State University of Southwestern Bahia, Jequié, BA, Brazil

Corresponding author: britol@purdue.edu

Abstract

Calving traits have an important impact on economic and animal welfare indicators in dairy production systems. In the Jersey breed, the genetic architecture that influences the calving traits remains to be defined. Thus, the objective was to use genomic information to estimate genetic parameters and associate SNPs markers with

phenotypic variation in traits related to calf survival in Jersey cattle, and to identifying genomic regions, candidate genes and metabolic pathways associate with calving traits. Estimates of genetic parameters, heritabilities and genetic correlations for calving ease (CE), gestation length (GL), calf size (CS), and stillbirth (SB) in heifers and cows were obtained using data with and without genotypic information. Genomic regions for calving traits, as well as candidate genes and common biological processes, were identified through a genome-wide association study and functional analysis. Phenotypic and pedigree data from 40 503 animals, as well as information from 5 398 animals genotyped with 45 101 SNP markers, were used in this study. For candidate gene annotation, genomic windows of 10 adjacent SNPs, which explained 0.3% or more of the total additive genetic variance, were considered. In general, the heritabilities for all traits were low. Direct heritabilities ranged from 0.03 for stillbirth in heifers to 0.13 for gestation length in cows. Weak genetic correlations, except for gestation length and calf size in heifers (0,33) and cows (0,31), caving ease and still birth in heifers (-0,48) and calving ease and caf size in cows (0,45), which, together with low heritabilities, supported the results observed in the GWAS, in which few marker windows explained more than 0.3% of the total additive genetic variance and few possible pleiotropic regions were identified. These results show the polygenic nature of the calving traits in the Jersey breed. Certain genes of interest such as *MTHFR*, *SERPINA5*, *IGFBP3* and *ZRANBI*, with a potential association, have a clear function in the metabolic pathways associated with the calving traits. It is expected that, through genomic selection, the inclusion of calving traits in breeding programs will promote genetic gains, regardless the genetic antagonism that exists with production traits.

Lay summary

Genomic selection allows the selection of individuals with greater genetic merit earlier in the animal's life, by estimating accurate genomic values, leading to increased annual genetic gains. This is of special interest in low-heritability traits, which are a constant challenge in breeding programs. Calving traits fall within these context. The fact that traits, such as calving ease and stillbirths, are included in the selection indices demonstrates that they are a recurring concern for producers. However, after the implementation of genomic selection, positive results have been observed in genetic trends for calving traits. This improvement has been possible by exploring genomic

selection, but little is known about the genetic architecture of these traits, which could be done through genomic-wide association studies. This approach also allows identifying genomic regions, candidate genes and biological functions related to the phenotypes. Additionally, the refinement of significant genomic regions for calving traits can be a tool to deepen the genomic understanding of regions not yet explored.

KEYWORDS: calving traits, biological function, candidate genes, genetic parameters, Genomic-wide association, singlestepGBLUP,

Abbreviations: SNPs, single nucleotide polymorphisms; GWAS, genomic wide association

3.1 Introdução

A eficiência reprodutiva das vacas é um dos principais fatores que impactam a lucratividade dos sistemas de produção de leite. Entretanto, os programas de melhoramento em gado leiteiro historicamente focaram no melhoramento de características produtivas (rendimento de leite, gordura e proteína, por exemplo) (Brito et al., 2021). A seleção em favor de rendimentos mais altos levou a um declínio de características funcionais, como fertilidade, longevidade e características de saúde, principalmente devido às correlações genéticas antagônicas entre esses grupos de características (Brito et al., 2021; Sewalem et al., 2010). Dessa forma, tem existido um esforço considerável para melhorar a eficiência reprodutiva da vaca leiteira por meio da inclusão de características reprodutivas nos programas de seleção.

No Canadá, a seleção genética em bovinos leiteiros tem sido feita por meio do *Lifetime Performance Index*, anteriormente conhecido como *Lifetime Profit Index* (LPI). Esse índice foi introduzido em 1991 e, mais recentemente em 2015, um segundo índice foi criado e denominado Pro\$ (Oliveira Junior et al., 2021). Nos últimos 20 anos foram feitas 3 alterações nos componentes do LPI (produção: longevidade: saúde/fertilidade), com sistemático aumento nas ênfases em saúde/fertilidade, que passou de 57:38:5 (2001) para 54:36:10 (2005), 51:34:15 (2008) e 40:40:20 (2016) (Oliveira et al., 2021), respectivamente. Mesmo assim, as baixas herdabilidades tem dificultado o progresso genético para algumas características, sugerindo que novas abordagens devem ser exploradas nos programas de melhoramento.

O parto é um momento estressante na vida de uma vaca e a magnitude do estresse é afetada pela dificuldade no parto e ocorrência de natimortos (ou morto no momento do parto). Essas situações podem também afetar negativamente o sucesso de partos subsequentes, prejudicando a saúde e as capacidades produtivas e reprodutivas da vaca (Johnson et al., 2011). A duração da gestação e o tamanho do bezerro são fatores (entre outros) que afetam a distocia e a natimortalidade (Jamrozik et al., 2005). A dificuldade no parto pode resultar na perda de um bezerro e levar a vários problemas de saúde das vacas (Olson et al., 2009), sendo um dos principais desafios à manutenção de desempenhos reprodutivos satisfatórios e altos níveis de produção. Vale ressaltar, que características de parto e reprodução são complexas, não podendo ser representadas por um único fenótipo (Jamrozik et al., 2005), representando um grande desafio nos programas de melhoramento. A seleção para características de parto no Canadá começou a partir dos anos 2000 com facilidade de parto (2006) e posteriormente com a sobrevivência do bezerro (2007) (Oliveira Junior et al., 2021).

O conhecimento dos parâmetros genéticos é crucial nos programas de melhoramento e devem ser estimados periodicamente para que se possa tomar decisões seletivas. Esses parâmetros são utilizados para obter a melhor predição linear não viesada (*Best Linear Unbiased Prediction* - BLUP) dos valores genéticos (*Estimated Breeding Values* - EBV), calcular o ganho genético, resposta de seleção indireta e para construir e atualizar índices de seleção (Oliveira Junior et al., 2021). Parâmetros genéticos para características de parto foram estimados na população da raça Jersey nos Estados Unidos por Olson et al. (2009) e na raça holandesa no Canadá por Jamrozik et al. (2005) e Sewalem et al. (2010), sendo valores abaixo de 0,10 normalmente obtidos para as herdabilidades usando apenas fenótipos e pedigrees. Atualmente, com a disponibilidade de dados genotípicos, é importante que todas as informações disponíveis sejam usadas para obter os parâmetros genéticos e obter EBV genômicos GEBVs (H. Wang et al., 2012). As informações de genótipos permitem estimativas mais acuradas dos parâmetros genéticos e a realização de estudos de associação genômica ampla (*Genome-wide Association Studies* - GWAS), que permitem estudar a arquitetura genética, detectar mutações causais e genes candidatos associados a características de interesse (Hawken et al., 2012).

Recentemente, Alves et al. (2020) estimaram parâmetros genéticos para características reprodutivas na raça Holandesa do Canadá, utilizando informações de

pedigree e de animais genótipados. Diversos outros trabalhos são encontrados na população Holandesa utilizando informações de marcadores SNPs para características de produção, fertilidade, reprodução e saúde (J. Chen et al., 2009; Nayeri et al., 2016; Peters et al., 2021). Por outro lado, poucos são os estudos de estimação de parâmetros genéticos e análises de associação genômica ampla em bovinos Jersey. Nesse contexto, Olson et al. (2009) apresentaram estimativas de herdabilidade para facilidade de parto e natimortos de 0,06 na raça Jersey nos Estados Unidos, utilizando apenas informações de fenótipos e pedigree. O conhecimento dos parâmetros genéticos, genes candidatos e vias metabólicas relacionadas com indicadores de sobrevivência dos bezerros no parto, é fundamental para nortear os programas de melhoramento visando incrementar os ganhos genéticos, mediante estimativas mais acuradas, quando comparadas com avaliações tradicionais. Dessa forma, objetivou-se estimar os parâmetros genéticos para características de sobrevivência de bezerros com base somente nos dados fenotípicos e pedigree e com a adição de dados genotípicos, usando em ambos os casos um método de inferência Bayesiana. Além disso, também foram identificadas regiões genômicas, genes candidatos e vias metabólicas relacionadas com indicadores de sobrevivência em bezerros Jersey usando um painel de marcadores SNPs de média densidade.

3.2 Materiais e Métodos

Dados de Fenótipos e Pedigree

Dados fenotípicos de bovinos da raça Jersey nascidos de 1983 a 2021 foram obtidos da Lactanet (Lactanet Canada, Guelph, ON, Canadá). O conjunto de dados inicial consistia em 366.764 registros de 132.142 animais, e continha informações de características de fertilidade e reprodução. As características selecionadas foram: facilidade de parto (FP), tamanho do bezerro (TB), duração da gestação (DG) e natimorto (NT). As características categóricas FP e TB foram medidas ordinalmente em classes, sendo que FP varia de 1 a 4 (1 = parto não assistido e 4 = parto assistido, ou seja, cesariana) e TB de 0 a 3 (0 = bezerro pequeno e 3 = bezerro grande). A duração da gestação foi medida como o intervalo entre a última inseminação e o parto subsequente. A característica NT foi medida como binária, sendo 0 = bezerro morto e 1 = bezerro vivo. A aprovação pelo comitê de ética de uso de animais para pesquisa não foi

necessária, visto que o trabalho utilizou dados rotineiramente coletados pelos produtores e transferidos à Lactanet, não envolvendo métodos invasivos.

As características apresentadas anteriormente foram divididas em duas classes: novilhas (FPN, TBN, DGN e NTN) e vacas (FPV, TBV, DGV e NTV), totalizando 8 características; sendo que as características de novilha foram definidas como ordem de parto 1 e para as vacas foram as lactações restantes (ordem de parto ≥ 2). Apenas vacas que apresentassem registros em todos os partos anteriores a partir do último parto foram mantidas no banco de dados, dessa forma todas as vacas tinham que ter registro de novilhas. Nesse contexto, foram utilizados registros de nascimentos até o sexto parto. Quatro estações de nascimentos foram definidas como: 1 = janeiro a março, 2 = abril a junho, 3 = julho a setembro e 4 = outubro a dezembro. A idade ao parto para novilhas foi dividida em 10 classes (18–21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29–30 e ≥ 31 meses) nas análises subsequentes. Para as vacas, as classes de idade foram definidas pela ordem de parto (com cinco classes: 2, 3, 4, 5 e 6). As regiões, Ontario, Manitoba, Saskatchewan, Alberta e British Columbia, foram definidas de 1 a 5 na respectiva ordem.

A primeira inseminação das novilhas ocorreu no ano de 1997, assim, foram usados registros de nascimentos de 1998 a 2021. Outras edições foram necessárias, sendo mantidas no conjunto de dados observações que atenderam os seguintes critérios: idade ao primeiro serviço entre 274 e 639 dias, idade ao primeiro parto ≥ 18 meses e presença da identificação do pai do bezerro. Também foram removidos rebanhos com menos de 20 animais. Destarte, depois da edição do banco de dados, o número total de vacas com registros fenotípicos foi 40.503 e o número total de registros foi 79.960. A edição dos dados e as estatísticas descritivas foram realizadas no software R versão 4.1.2 (R Development Core Team, 2017) e são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estatísticas descritivas dos dados utilizados.

Parto	Característica	No. Registros	Média	SD	Min	Max
Novilha	FPN	40.503	1,21	0,48	1	3
	NTN	40.158	1,86	0,34	0	1
	TBN	38.570	1,86	0,59	1	3
	DGN	38.398	278	6,35	240	300
Vaca	FPV	39.157	1,11	0,31	1	2
	NTV	38.789	1,92	0,25	0	1
	TBV	37.338	2,11	0,59	1	3
	DGV	32.983	280	5,97	240	300

Características ordenadas em sua sequência de ocorrência; FP: facilidade de parto, NT: natimorto, TB: tamanho do bezerro, DG: duração da gestação. N: característica medida em novilhas, V: característica medida em vacas.

O número total de animais no arquivo de pedigree foi de 1.679.263. Devido a restrições de memória e tempo nas análises, foi feita uma redução do pedigree para a estimação dos componentes de variância e parâmetros genéticos. O software RENUMF90 (Aguilar et al., 2018) foi utilizado para a edição do pedigree e foram consideradas até cinco gerações anteriores dos animais com fenótipo ou genótipo. Reduzir o pedigree é uma prática comum para estimação de componentes de variância em pedigrees grandes.

Dados dos Genótipos e controle de qualidade

Um total de 5.398 animais genotipados com o chip Illumina BovineSNP50 (50K) (Illumina Inc.), com informações para 45.101 marcadores de polimorfismo de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms* – SNPs) foram disponibilizados pela Lactanet. No controle de qualidade foram excluídos SNP e animais com base nos seguintes critérios: Call rate para SNPs inferior a 90% (777 SNPs removidos), Call rate para amostras inferior a 90% (zero animais removidos), frequência de alelo menor (*Minor Allele Frequency* – MAF) inferior a 0,01% (6.329 SNPs removidos), SNPs monomórficos (213 SNPs removidos), marcadores duplicados (zero SNPs removidos), amostras duplicatas (quatro animais removidos), desvio extremo do equilíbrio de Hardy Weinberg, definido como a diferença entre a frequência observada e esperada de heterozigotos maior que 0,15 (zero SNPs removidos), e SNPs em cromossomos não autossômicos. Após a edição os dados de genótipo, 38.067 SNPs distribuídos em 29 cromossomos autossômicos e 5.394 animais foram mantidos.

Modelos estatísticos

Componentes de variância e Parâmetros genéticos

As definições dos efeitos fixos e aleatórios nos modelos para as características incluídas neste estudo foram adaptadas de Jamrozik et al. (2005) e são apresentadas na Tabela 3. Modelos animal linear univariado e bivariado foram utilizados para estimar os componentes de (co)variância mediante métodos de Inferência Bayesiana usando o programa THRGIBBS1F90 (Ignacy Misztal et al., 2020) da família de programas BLUPF90. O modelo linear foi utilizado também nas características categóricas, pois a literatura indica que esse modelo não afeta o ajuste e tem mínimo efeito sobre parâmetros genéticos mesmo em características categóricas (Negussie et al., 2008; Neuenschwander et al., 2012). Mark. (2004) cita que a avaliação genética de rotina para características categóricas de fertilidade e parto são baseadas, principalmente, em modelos lineares. Luo et al. (2001) mostraram que os modelos animais de limiar tinham problemas com a convergência e produziam estimativas viesadas quando a convergência era alcançada. Adicionalmente, os modelos de limiar são mais exigentes computacionalmente do que os modelos lineares (Misztal et al., 1989). Dessa forma, modelos lineares foram utilizados nas análises dos dados categóricos, visto que ainda em análises prévias também não observamos grandes diferenças nas estimativas dos parâmetros genéticos.

Tabela 2. Efeitos incluídos para características analisadas em novilhas (○) e vacas (●)

Característica	RAE	MIS X	IcMcSXp	IpMpSXp	RA	PB	A	AP	E
FP	○ ●		●		○ ●	○ ●	○ ●	●	○ ●
TB	○ ●		●		○ ●	○ ●	○ ●	●	○ ●
NT	○ ●		●		○ ●	○ ●	○ ●	●	○ ●
DG	○ ●	○		●	○ ●	○ ●	○ ●	●	○ ●

RAE: região por ano de nascimento por estação de nascimento; MISX: mês da primeira inseminação por sexo do bezerro; IcMcSXp: idade ao parto atual por mês do parto atual por sexo do bezerro por paridade; IpMpSXp: Idade ao parto anterior por mês do parto anterior por sexo do bezerro por paridade; RA: rebanho por ano de nascimento aleatório; PB: pai do bezerro aleatório; A: efeito genético aditivo animal aleatório; AP: ambiente permanente aleatório; E: erro aleatório. O sexo do bezerro foi codificado como, 1: macho; 2: fêmea.

Para as vacas, os modelos podem ser descritos na seguinte forma matricial:

Em que \mathbf{y} é o vetor de observações (características dentro de parto dentro de vacas), \mathbf{b} é o vetor de efeitos fixos, \mathbf{r} é um vetor de efeitos aleatórios de rebanho e pai

do bezerro, \mathbf{a} é o vetor de efeitos genéticos aditivos, \mathbf{p} é um vetor de efeitos aleatórios de ambiente permanente; \mathbf{e} é o vetor de efeitos residuais, e \mathbf{X} e \mathbf{Z}_i ($i = 1,3$) são as respectivas matrizes de incidência.

Nas novilhas, o mesmo modelo foi utilizado embora não incluiu o efeito de ambiente permanente:

Foi gerada uma cadeia de Markov-Monte Carlo inicial de 750.000 ciclos, na qual as primeiras 150.000 iterações foram descartadas como *burn-in*. Foi utilizado um intervalo de salvamento inicial de 10 ciclos, que foi aumentado dependendo da autocorrelação entre as amostras. Quando os critérios de convergência não foram obtidos, foram feitos testes piloto para definir as Cadeias de Markov-Monte Carlo finais, chegando a 1.500.000 interações. A convergência das cadeias foi avaliada pelo teste de *Geweke* (1992) utilizando o pacote BOA (Smith, 2007) em R versão 4.1.2 (R Development Core Team, 2017), além da inspeção visual e dos testes de *Rafety & Lewis* (1992) e *Heildleberger & Welch* (1983). As médias a posteriori, desvios padrão a posteriori e intervalo de maior densidade a posteriori 95%, foram calculados para todos os parâmetros.

Estudo de associação genômica ampla

Utilizou-se o método ssGBLUP, no qual os fenótipos, pedigrees e genótipos são combinados e usados nas equações de modelos mistos em uma única análise. Nesse método a matriz de relacionamento baseada em pedigree (\mathbf{A}) é substituída pela matriz \mathbf{H} , que combina as informações de pedigree e genômicas. Sua matriz inversa (\mathbf{H}^{-1}), que é usada diretamente nas equações do modelo misto, pode ser descrita, segundo Aguilar et al. (2010) da seguinte forma:

Em que, \mathbf{A}^{-1} é a inversa da matriz de parentesco baseada em pedigree, τ e ω são os fatores de escala usados para combinar a inversa da matriz de parentesco genômico (\mathbf{G}) e a inversa da matriz de parentesco de pedigree \mathbf{A}_{22}^{-1} para os animais genótipados. Foi assumido o valor padrão (1,1) para os parâmetros de escala (τ e ω). Para os parâmetros de ponderação α e β foi utilizado o valor padrão 0,95 e 0,05,

respectivamente, de acordo com o pacote PREGSf90 (Aguilar et al., 2018). A matriz \mathbf{G} foi calculada via primeiro método de VanRaden. (2008) e apresentou a seguinte estrutura:

Em que \mathbf{M} é a matriz $n \times m$ (número de indivíduos por número de marcadores, respectivamente) para a matriz de genótipos (0, 1 ou 2 para ausência, presença de uma cópia ou presença de duas cópias do alelo de referência, respectivamente), \mathbf{p} é um vetor com as frequências alélicas p_i do alelo referência para os marcadores e \mathbf{D} é uma matriz diagonal $m \times m$ que corresponde à matriz identidade (\mathbf{I}) quando \mathbf{G} é aplicado com o mesmo peso (1) para os marcadores (ou seja, ssGWAS; Wang et al., 2012).

Os parâmetros da cadeia usados para obter os valores genéticos genômicos estimados (*Genomic Estimated Breeding Values* - GEBVs), foram: 10.000 iterações, das quais 1.000 foram descartadas como *burn-in* e um intervalo de salvamento de 10 ciclos, utilizando o *software* THRGIBBS1F90 (Aguilar et al., 2018). Após a predição dos GEBVs o programa POSTGSF90 (Aguilar et al., 2018) foi usado para calcular os efeitos dos SNPs a partir dos GEBVs (Strandén & Garrick, 2009) e as porcentagens de variância explicadas utilizando janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes.

Análise funcional

Foram consideradas significativamente importantes as janelas genômicas de 10 SNPs que explicaram 0,3% ou mais da variância genética aditiva total. A ferramenta BioMart do Ensembl Genes foi utilizada para encontrar genes sobrepostos com as janelas genômicas importantes com o genoma de referência *Bos taurus taurus* ARS-UCD1.2 (Hu et al., 2022). O servidor GUILDify (Guney et al., 2014) foi utilizado para gerar uma lista de treinamento com 100 genes relacionados com processos fisiológicos, metabólicos e biológicos para cada uma das características através da integração de dados biológicos e algoritmos de priorização de rede espécie-específica (*Homo sapiens*).

A lista de treinamento de genes foi usada no site ToppGene (Chen et al., 2009), simultaneamente com a lista de genes localizadas dentro das janelas que explicassem mais de 0,3% da variância genética para cada característica. O critério utilizado para selecionar os genes significativos foi com base em uma taxa de falso positivo (False

Discovery Rate – FDR) de 5%. Isso significa que o perfil funcional dos genes da lista treinada e os genes priorizados é o mesmo (Chen et al., 2009). Por fim, foi utilizado o *software* DAVID v6.8 (Huang et al., 2007) para realizar a análise de enriquecimento de acordo com a similaridade dos processos biológicos em que estão envolvidos ($p \leq 0,05$); usando os genes identificados previamente no ToppGene para cada característica. Para complementar e recuperar a informação funcional dos genes nas listas de treinamento e teste, foram utilizados termos de ontologia gênica (função molecular, processo biológico e componente celular), fenótipos de humanos, camundongos, ovinos, além de vias metabólicas, publicações PubMed, padrões de co-expressão e doenças (Fonseca et al., 2018). Genes e termos de ontologia gênica foram considerados enriquecidos principalmente quando a taxa de falso positivo foi ($p \leq 0,05$), embora um valor FDR maior ($p \leq 0,09$) tenha sido considerado para priorizar genes e funções biológicas que apresentassem uma relação muito clara com as características.

3.3 Resultados

Componentes de variância e parâmetros genéticos

Estimativas dos componentes de variância foram obtidas primeiramente utilizando informações de fenótipos e pedigree. Após essa primeira fase, foram incluídos dados de animais genotipados numa segunda análise. Na Tabela 3, são apresentadas as estimativas dos componentes de variância e herdabilidades para as características de novilha e, na tabela 4, as estimativas para as vacas. Na tabela 5, são apresentadas correlações genéticas para características de novilha e vacas, respectivamente.

As herdabilidades das características em todas as características foram inferiores a 13% (Tabela 3 e 4). Herdabilidades variaram de 0,029 para natimortos (NT) a 0,086 para duração da gestação (DG) em novilhas (Tabela 3) e de 0,006 para para NT a 0,13 para DG em vacas (Tabela 4). As características de natureza categórica, facilidade de parto (FP), tamanho do bezerro (TB)) e binária, NT, apresentaram menores estimativas que DG. Novilhas e vacas apresentaram as herdabilidades mais baixas para NT, 0,03 e 0,006, respectivamente. No geral, pode-se observar uma pequena diminuição nas

estimativas de herdabilidades com a adição dos genótipos (Tabelas 3 e 4). O valor absoluto das estimativas de correlações genéticas em novilhas e vacas não foram superiores a 0,48 (Tabela 5), o que indica que as características são controladas por conjuntos de genes diferentes.

Tabela 3. Estimativas dos componentes de variância e herdabilidades para características de parto em novilhas obtidas da análise tradicional (fenótipos e pedigree) e da análise genômica (fenótipos, pedigree e genótipos).

FN-PD	PB	RA	A	E	h²	IDP h²
FPN	0,0006 (0,002)	0,044 (0,001)	0,016 (0,0028)	0,171 (0,002)	0,068 (0,012)	0,04 – 0,09
TBN	0,006 (0,0008)	0,070 (0,002)	0,020 (0,003)	0,239 (0,003)	0,061 (0,010)	0,04 – 0,08
NTN	0,0006 (0,0001)	0,008 (0,0004)	0,003 (0,0006)	0,102 (0,0009)	0,03 (0,005)	0,01 – 0,04
DGN	4,192 (0,341)	0,996 (0,117)	3,341 (0,462)	31,946 (0,426)	0,08 (0,011)	0,06 – 0,10
FN-PD-GN	PB	RA	GA	E	h²	IDP h²
FPN	0,0006 (0,0002)	0,044 (0,001)	0,012 (0,0023)	0,174 (0,002)	0,054 (0,010)	0,03 – 0,07
TBN	0,006 (0,0008)	0,070 (0,002)	0,022 (0,003)	0,238 (0,003)	0,061 (0,010)	0,04 – 0,08
NTN	0,0006 (0,0001)	0,008 (0,0004)	0,003 (0,0006)	0,102 (0,0009)	0,029 (0,005)	0,01 – 0,03
DGN	4,127 (0,339)	0,991 (0,116)	3,506 (0,448)	31,823 (0,415)	0,086 (0,010)	0,06 – 0,10

FN-PD: fenótipos e pedigree, FN-PD-GN: fenótipos, pedigree e genótipos, (FP): facilidade de parto, (TB): tamanho do bezerro, (DG): duração da gestação, (NT): natimorto, (PB): pai do bezerro, (RA): rebanho por ano de nascimento, (A): genético aditivo, (E): erro, (h²): herdabilidade, (IDP h²) intervalo de maior densidade a posteriori 95% da herdabilidade, os respectivos desvios padrão para cada componente são apresentados entre ()

Tabela 4. Estimativas dos componentes de variância e herdabilidades para características de parto em vacas obtidas da análise tradicional (fenótipos e pedigree) e da análise genômica (fenótipos, pedigree e genótipos).

FN-PD	PB	RA	A	AP	E	h²	IDP h²
FPV	0,0002 (7,768 e-05)	0,022 (9,032 e-05)	0,006 (1,707 e-03)	0,010 (1,701 e-03)	0,062 (6,205 e-04)	0,100 (1,644 e-02)	0,06 – 0,13
TBV	0,005 (0,0007)	0,085 (0,003)	0,025 (0,003)	0,018 (0,004)	0,196 (0,001)	0,055 (0,013)	0,03 – 0,08
NTV	4,473e- 05 (3,390 e-0,5)	0,0007 (3,844 e-0,4)	0,001 (3,465 e-04)	0,0003 (1,480 e-0,4)	0,054 (5,259e- 0,4)	0,0057 (0,0032)	0,001 – 0,01
DGV	2,725 (0,219)	0,757 (0,110)	0,352 (0,202)	4,763 (0,328)	25,662 (0,266)	0,13 (0,009)	0,12 – 0,15
FN-PD-GN	PB	RA	A	AP	E	h²	IDP h²
FPV	0,0001 (7,572 e-05)	0,022 (9,039 e-04)	0,007 (0,001)	0,009 (0,001)	0,062 (6,163 e-04)	0,091 (0,014)	0,06 – 0,12
TBV	0,005	0,085	0,019	0,025	0,196	0,058	0,03 – 0,08

	(0,0007)	(0,003)	(0,004)	(0,003)	(0,002)	(0,013)	
NTV	4,353 e-05 (3,414 e-05)	0,007 (3,833 e-04)	3,159 e-04 (1,306 e-04)	0,0011 (3,23 e-04)	0,054 (5,121 e-04)	0,004 (0,002)	0,001– 0,008
DGV	2,715 (0,220)	0,769 (0,112)	4,597 (0,399)	0,460 (0,291)	25,687 (0,267)	0,084 (0,010)	0,06 – 0,10

FN-PD: fenótipos e pedigree, FN-PD-GN: fenótipos, pedigree e genótipos, (FP): facilidade de parto, (TB): tamanho do bezerro, (DG): duração da gestação, (NT): natimorto, (PB): pai do bezerro, (RA): rebanho por ano de nascimento, (A): genético aditivo. (AP): ambiente permanente, (E): erro, (h²): herdabilidade, (IDP h²) intervalo de maior densidade a posteriori 95% da herdabilidade, os respectivos desvios padrão para cada componente são apresentados entre ()

Tabela 5. Estimativas de correlações genéticas para características de parto em novilhas e vacas.

Característica	FPN	TBN	NTN	Característica	FPV	TBV	NTV
TBN	0,029 (0,127)			TBV	0,45 (0,013)		
NTN	-0,48 (0,120)	0,037 (0,123)		NTV	0,14 (0,026)	0,13 (0,268)	
DGN	0,175 (0,106)	0,33 (0,101)	-0,073 (0,110)	DGV	0,021 (0,095)	0,31 (0,125)	0,11 (0,42)

TB: tamanho do bezerro, FP: facilidade de parto, DG: duração da gestação, NT: natimorto, N = característica medida em novilhas, V= característica medida em vacas. Os respectivos desvios padrão são apresentados entre ()

Estudo de associação genômica ampla e análises pos GWAS

Para facilidade de parto (FP) foram identificadas 5 janelas relevantes que explicavam pelo menos 0,3 da variância genética total para novilhas e 11 janelas para vacas (Figura 1, A e B). Duas dessas janelas estão localizadas no cromossomo BTA11, e uma janela em cada um dos cromossomos 2, 16 e 21 para novilhas. Para vacas foram localizadas duas janelas no BTA29, três janelas no cromossomo 16, e uma janela em cada um dos BTA2, 3, 7, 9, 10 e 13. A distribuição das janelas junto com sua posição dentro dos cromossomos, assim como os genes identificados são apresentados nas Tabelas, 6 e 7, para novilhas e vacas, respectivamente. A variância acumulada explicada por essas janelas corresponde a 1,89% para novilhas (Tabela 6) e 4,06% (Tabela 7) para vacas.

A

B

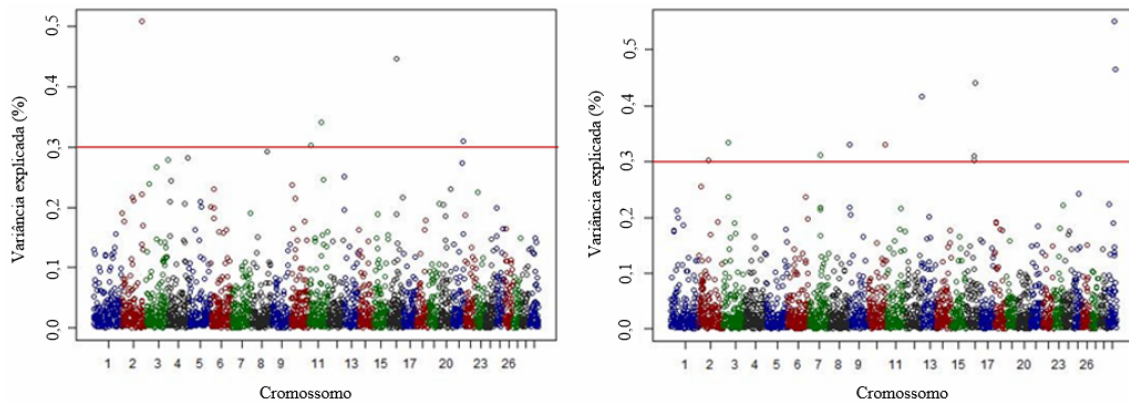


Figura 1. Manhattan plot da porcentagem da variância genética explicada por janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes para facilidade de parto em novilhas (A) e vacas (B), usando o método ssGWAS. A linha vermelha indica o limite de 0,3% da variância explicada, janelas acima desse limite foram consideradas associadas com a característica avaliada.

Tabela 6. Genes anotados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total (Var) para facilidade de parto em novilhas Jersey.

BTA	Início	Fim	Var(%)	Genes
2	113.492.246	113.775.363	0,50	<i>NYAP2, SNORD116</i>
11	9.465.969	9.870.777	0,30	<i>TACR1, POLE4, U6, HK2</i>
11	68.304.252	68.845.541	0,34	<i>ASPRV1, PCBP1, C11H2orf42, TIA1, PCYOX1, SNRPG, EHD3, CAPN14, GALNT14</i>
16	41.809.312	42.737.402	0,44	<i>NPPB, NPPA, CLCN6, MTHFR, bta-mir-12050, AGTRAP, DRAXIN, MAD2L2, FBXO6, FBXO44, FBXO2, DISP3, UBIAD1, MTOR, ANGPTL7, EXOSC10, SEM, MASP2, TARDBP</i>
21	59.162.526	59.679.977	0,31	<i>SERPINA14, SERPINA12, SERPINA3-8, SERPINA3-7, SERPINA3-3, SERPINA3-1, SERPINA5, GSC, U6</i>

BTA: Bos Taurus Autosome

Tabela 7. Genes anotados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total para facilidade de parto em vacas Jersey.

BT A	Início	Fim	Var(%)	Genes
2	54.536.305	55.076.037	0,30	
3	31.771.719	32.682.665	0,33	<i>TMIGD3, C3H1orf162, ATP5PB, WDR77, OVGPI, CHIA, CHI3L2, DENND2D, CEPT1, DRAM2, LRIF1, U6, CD53</i>
7	62.286.280	62.764.000	0,31	<i>GPX3, TNIP1, ANXA6, CCDC69, GM2A, SLC36A3, SLC36A2, SLC36A1, FAT2</i>
9	580.687	1.005.024	0,32	<i>PHF3</i>
10	97.799.000	98.266.414	0,33	
13	1.392.611	1.927.487	0,41	
16	41.535.754	42.063.543	0,30	
16	42.859.434	43.574.652	0,31	
16	45.759.753	462.86.961	0,44	
29	35.884.893	36.519.917	0,55	
29	46.486.200	46.844.718	0,46	

BTA: Bos Taurus Autosome

Para novilhas na análise ToppGene foi identificado um único gene significativo ao nível de 5% (*PCY0X1*), também foram identificados outros três genes sugestivos nas novilhas, *SERPINA5* (BTA21), *GSC* (BTA21) e *MTHFR* (BTA16) ($p \leq 0,07$) (Tabela 6). Nas vacas três genes foram identificados (*ATP5PB*, *SLC36A3* e *CCDC69*; Tabela 6). Nas novilhas, quatro processos biológicos foram enriquecidos ($p \leq 0,05$), incluindo vias associadas a desenvolvimento de estruturas anatômicas e metabolismo celular de aminoácidos (Tabela 8). Também foram enriquecidos três processos biológicos associados a morfogêneses embrionária e desenvolvimento do embrião terminando no nascimento, ($p \leq 0,09$). Nas vacas, a análise de enriquecimento funcional permitiu identificar quatro processos biológicos ($p \leq 0,05$), incluindo vias associadas a transporte e sinalização celular (Tabela 9).

Tabela 8. Processos biológicos e vias metabólicas significativas para facilidade de parto em novilhas Jersey.

Tipo de Processo	Término	Genes candidatos (priorizados)	P - Valor	FDR
FB	GO:0000096~acesso metabólico do aminoácido sulfuroso	<i>MTHFR, PCY0X1</i>	0,0064	1,0
FB	GO:0021915~desenvolvimento de estruturas anatômicas	<i>GSC, MTHFR</i>	0,023	1,0
FB	GO:0006575~ Processo metabólico de modificação celular de aminoácidos	<i>MTHFR, PCY0X1</i>	0,029	1,0

FB	GO:0006790~Proceso metabólico de ácidos orgânicos	<i>MTHFR, PCY0X1</i>	0,046	1,0
FB	GO:0048598~Morfogênese embrionária	<i>GSC, MTHFR</i>	0,086	1,0
FB	GO:0043009~Desenvolvimento embrionário dos cordados	<i>GSC, MTHFR</i>	0,094	1,0
FB	GO:0009792~ desenvolvimento do embrião terminando no nascimento	<i>GSC, MTHFR</i>	0,096	1,0

FB: Função biológica

Tabela 9. Processos biológicos e vias metabólicas mais significativas para facilidade de parto em vacas Jersey.

Tipo de Processo	Término	Genes candidatos (priorizados)	P - Valor	FDR
FB	GO:1902600~Transporte transmembrana de ferro	<i>ATP5PB, SLC36A3</i>	0,010	0,47
FB	GO:0015992~Transporte de hidrogeno	<i>ATP5PB, SLC36A3</i>	0,012	0,47
FB	GO:0006818~Transporte de cátions	<i>ATP5PB, SLC36A3</i>	0,012	0,47
FB	GO:0015672~ sinalização celular	<i>ATP5PB, SLC36A3</i>	0,047	1,0

FB: Função biológica

Para duração da gestação (DG), cinco e 18 janelas genômicas que explicaram acima de 0,3% da variação genética foram identificadas para novilhas e vacas, respectivamente, (Figura 3, A e B). A distribuição das janelas, os genes localizados dentro e sua respectiva posição são apresentadas nas Tabelas 10 e 11, para novilhas e vacas, respectivamente. A variância acumulada explicada por essas janelas corresponde a 1,85% em novilhas e 8.22% nas vacas.

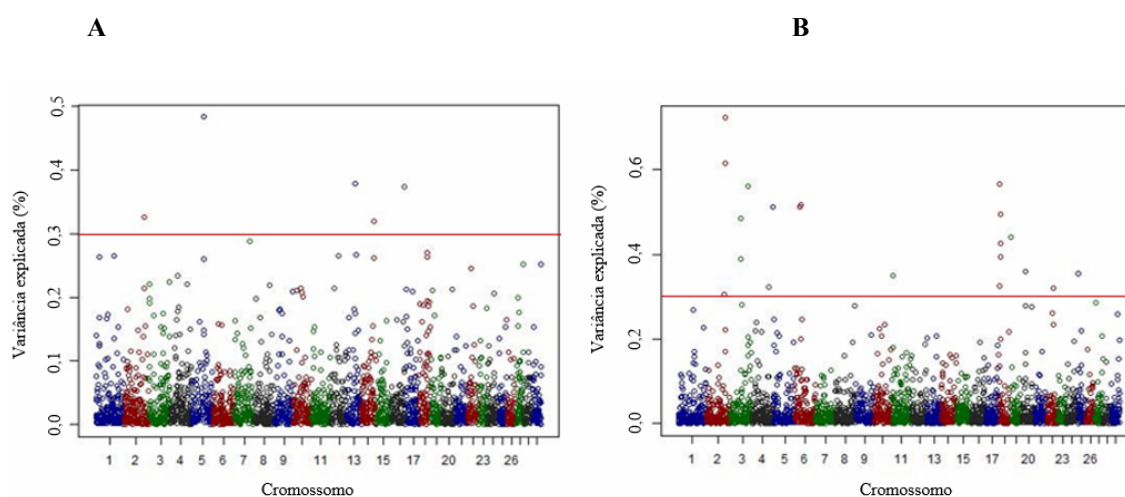


Figura 2. Manhattan plot da porcentagem da variância genética explicada por janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes para duração da gestação em novilhas (A) e vacas (B), usando o método ssGWAS. A linha vermelha indica o limite de 0,3% da variância genética explicada, janelas genômicas acima desse limite foram consideradas associadas com a característica avaliada.

As janelas foram identificadas para novilhas nos cromossomos BTA2, BTA5, BTA13, BTA14 e BTA16 (Tabela 10). Para vacas, duas dessas janelas foram identificadas no cromossomo BTA6, três no BTA2, três no BTA3, cinco no BTA28, e uma em cada um dos BTA 4, 5, 19 e 20 (Tabela 11). Na análise de priorização com ToppGene considerando um valor ($p \leq 0,05$), não foi identificado nenhum gene para as novilhas; para vacas foram identificados sete genes, *TLL7*, *MARCHF4*, *BTBD19*, *DYNLT4*, *SNORD38A*, *TMEM169* e *SNORD38B* (Tabela 11). Ao considerar um valor indicativo ($p \leq 0,07$) nas novilhas, foram identificados três genes, *RFX4*, *POLR3B* e *DOCK10* (Tabela 10).

Tabela 10. Genes anotados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total (Var) para duração da gestação em novilhas Jersey.

BTA	Início	Fim	Var(%)	Genes
2	112.959.374	113.320.905	0.32	<i>DOCK10</i>
5	69.679.628	70.127.326	0.48	<i>TCP11L2, POLR3B, RFX4, RIC8B</i>
13	46.366.062	46.708.847	0.37	<i>U6, LARP4B, DIP2C</i>
14	68.249.580	69.130.623	0.31	<i>SNORA70, CFAP418</i>
16	69.888.936	70.399.176	0.37	<i>RPS6KC1</i>

BTA: Bos Taurus Autosome

Tabela 11. Genes anotados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total (Var) para duração da gestação em vacas Jersey.

BT A	Início	Fim	Var(%)	Genes
2	103.996.637	104.565.423	0,30	<i>MREG, TMEM169, PECR, XRCC5, MARCHF4, SMARCA1, RPL37A</i>
2	105.019.660	105.743.770	0,72	
2	108.098.377	108.572.510	0,61	
3	57.489.348	58.071.282	0,38	<i>CLCA4, CLCA1, CLCA2, ODF2L</i>
3	60.108.314	60.566.649	0,48	<i>TLL7</i>
3	100.475.089	101.248.974	0,56	<i>NASP, AKR1A1, PRDX1, MMACHC, TESK2, TOE1, MUTYH, HPDL, ZSWIM5, UROD, HECTD3, EIF2B3, PTCH2, U5, BTBD19, DYNLT4, PLK3, BEST4, RPS8, SNORD38B, SNORD38B, SNORD38A, SNORD39, U6, KIF2C</i>
4	94.699.823	95.472.483	0,32	<i>MREG, TMEM169, PECR, XRCC5, MARCHF4, SMARCA1, RPL37A</i>

5	121.868	935.908	0,51	
6	31.802.402	32.151.495	0,51	
6	35.792.391	36.125.455	0,51	<i>CLCA4, CLCA1, CLCA2, ODF2L</i>
11	2.909.967	3.269.560	0,34	<i>TLL7</i>
18	6.984.518	7.571.766	0,56	<i>NASP, AKR1A1, PRDX1, MMACHC, TESK2, TOE1, MUTYH, HPDL, ZSWIM5, UROD, HECTD3, EIF2B3, PTCH2, U5, BTBD19, DYNLT4, PLK3, BEST4, RPS8, SNORD38B, SNORD38B, SNORD38A, SNORD39, U6, KIF2C</i>
18	7.670.764	8.095.115	0,32	<i>MREG, TMEM169, PECR, XRCC5, MARCHF4, SMARCA1, RPL37A</i>
18	9.121.273	9.607.032	0,49	
18	9.882.068	10.638.780	0,39	
18	11.734.627	12.274.642	0,42	<i>CLCA4, CLCA1, CLCA2, ODF2L</i>
19	1.603.413	2.126.395	0,44	<i>TLL7</i>
20	22.075.470	22.773.662	0,36	<i>NASP, AKR1A1, PRDX1, MMACHC, TESK2, TOE1, MUTYH, HPDL, ZSWIM5, UROD, HECTD3, EIF2B3, PTCH2, U5, BTBD19, DYNLT4, PLK3, BEST4, RPS8, SNORD38B, SNORD38B, SNORD38A, SNORD39, U6, KIF2C</i>
22	39.959.031	40.371.755	0,31	<i>MREG, TMEM169, PECR, XRCC5, MARCHF4, SMARCA1, RPL37A</i>
25	1.455.431	1.988.522	0,35	

BTA: Bos Taurus Autosome

Para tamanho do bezerro, sete janelas foram encontradas para novilhas e 10 para vacas, explicando pelo menos 0,3% da variação genética (Figura 1, A e B). A distribuição das janelas junto com sua posição dentro dos cromossomos, assim como os genes identificados são apresentadas nas Tabelas, 12 e 13, para novilhas e vacas, respectivamente. A variância acumulada explicada por essas janelas em novilhas e vacas representaram 2,48% e 3,61% respectivamente. Essas janelas relevantes foram localizadas nos BTA1, 3, 4, 11, 19, 28 para novilhas (Tabela 12). Nas vacas, três janelas foram identificadas no cromossomo BTA18, duas no BTA4, e uma janela em cada um dos BTA 3, 9, 12, 14 e 15 (Tabela 13).

A

B

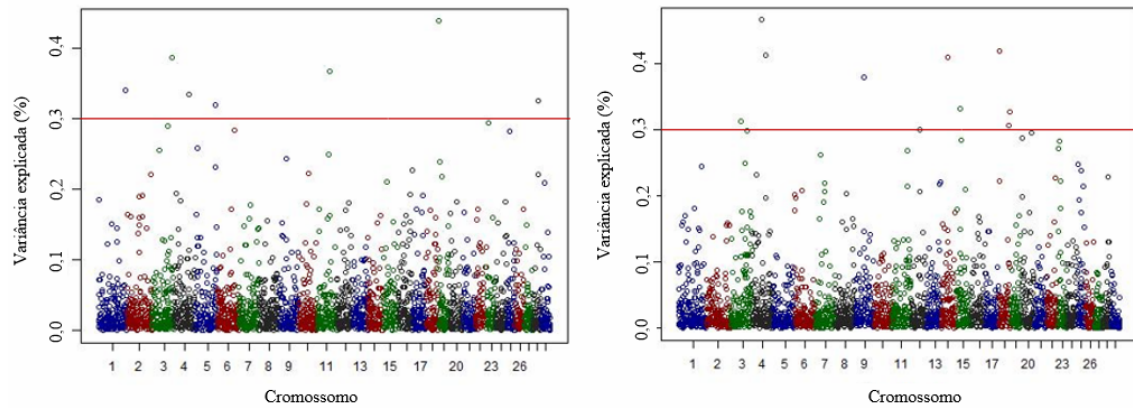


Figura 3. Manhattan plot da porcentagem da variância genética explicada por janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes para tamanho do bezerro em novilhas (**A**) e vacas (**B**), usando o método ssGWAS. A linha vermelha indica o limite de 0,3% da variância explicada, janelas genômicas acima desse limite foram consideradas associadas com a característica avaliada.

Tabela 12. Genes anotados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total (Var) para tamanho do bezerro em novilhas Jersey.

BT A	Início	Fim	Var(%)	Genes
1	151.363.073	151.872.427	0,34	<i>PIK3R4, COL6A6, COL6A5</i>
3	113.301.217	113.677.657	0,38	<i>UGT1A6, DNAJB3, MROH2A, HJURP, TRPM8</i>
4	83.071.733	83.605.492	0,33	<i>TSPAN9, TEAD4, TULP3, RHNO1, FOXM1, TEX52, NRIP2, ITFG2, FKBP4</i>
5	106.676.639	106.953.248	0,31	<i>ANXA4, GMCL1, SNRNP27, MXD1, ASPRV1, PCBP1, C11H2orf42, TIA1, PCYOX1, SNRPG, EHD3</i>
11	68.111.905	68.715.053	0,36	
19	1.603.413	2.126.395	0,43	

BTA: Bos Taurus Autosomes

Tabela 13. Genes anotados localizados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total para tamanho do bezerro em vacas Jersey.

BT A	Início	Fim	Var(%)	Genes
3	60.197.339	60.700.528	0,31	<i>TTL7</i>
4	54.993.341	55.403.027	0,46	<i>GPR85</i>
4	75.700.847	76.150.526	0,41	<i>bta-mir-2420, IGFBP3, IGFBP1</i>
9	48.088.256	48.498.999	0,37	<i>GRIK2</i>
12	48.047.961	48.534.814	0,30	<i>KLF12</i>
14	35.425.257	36.039.166	0,40	<i>MSC, TRPA1, KCNB2</i>

15	25.757.737	26.092.425	0,33	<i>CADMI</i>
18	6.904.961	74.363.396	0,41	<i>DYNLRB2, CDYL2</i>
18	55.504.682	56.066.463	0,30	<i>DHDH, BAX, FTL, GYS1</i>
18	62.142.562	63.216.568	0,32	<i>TMEM150B, BRSK1, HSPBP1, TNN1</i>

BTA: Bos Taurus Autosomes

Na análise de priorização ToppGene foram identificados nove genes nas novilhas ($p \leq 0,05$), *FKBP4*, *MXD1*, *FOXMI*, *PCYOX1*, *TEAD4*, *ANXA4*, *PIK3RA*, *UGT1A6* e *TRPM8* (Tabela 12), e quatro em vacas, *IGFBP1*, *IGFBP3*, *TRPA1* e *GRIK2* (Tabela 13). Na análise de enriquecimento funcional para as novilhas, quatro processos biológicos ($p \leq 0,05$) foram identificados, relacionados com regulação da expressão gênica e processos metabólicos celulares primários (Tabela 14). Nas vacas, oito processos biológicos foram enriquecidos ($p \leq 0,05$), incluindo vias associadas com a regulação da via de sinalização do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina, resposta ao estresse, vias de sinalização e regulação de processos celulares (Tabela 15).

Tabela 14. Processos biológicos e vias mais significativas ($p \leq 0,05$) para tamanho do bezerro em novilhas Jersey.

Tipo de Processo	Término	Genes candidatos (priorizados)	P - Valor	FDR
FB	GO:0006357~Regulacion da expressão genica	<i>MXD1, TEAD4, ANXA4, FOXMI</i>	0,033	1,0
	GO:0044238~Processos metabólicos primários	<i>FKBP4, MXD1, TEAD4, UGT1A1, ANXA4, FOXMI, PIK3R4</i>	0,033	1,0
FB	GO:0044237~Processos metabólicos celulares	<i>FKBP4, MXD1, TEAD4, UGT1A1, ANXA4, FOXMI, PIK3R4</i>	0,037	1,0
FB	GO:0071704~processos metabólicos de substâncias orgânicas	<i>FKBP4, MXD1, TEAD4, UGT1A1, ANXA4, FOXMI, PIK3R4</i>	0,044	1,0

FB: Função biológica

Tabela 15. Processos biológicos e vias mais significativas ($p \leq 0,05$) para tamanho do bezerro em vacas Jersey.

Tipo de Processo	Término	Genes candidatos (priorizados)	P - Valor	FDR
FB	GO:0043567~ Regulação da via de sinalização do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina	<i>IGFBP1, IGFBP3</i>	0,003	0,85
FB	GO:0033555~ Resposta do organismo	<i>GRIK2, TRPA1</i>	0,009	1,0

	multicelular ao estresse			
FB	GO:0007165~Sinal de tradução	<i>GRIK2, IGFBP1, IGFBP3, TRPA1</i>	0,019	1,0
FB	GO:0044700~Resposta a estímulos	<i>GRIK2, IGFBP1, IGFBP3, TRPA1</i>	0,024	1,0
FB	GO:0023052~Regulação de processos celulares	<i>GRIK2, IGFBP1, IGFBP3, TRPA1</i>	0,025	1,0
FB	GO:0007154~Comunicação celular	<i>GRIK2, IGFBP1, IGFBP3, TRPA1</i>	0,025	1,0
FB	GO:0051716~Regulação biológica	<i>GRIK2, IGFBP1, IGFBP3, TRPA1</i>	0,041	1,0
FB	GO:0007166~ via de sinalização do receptor da superfície celular	<i>GRIK2, IGFBP3, TRPA1</i>	0,044	1,0

FB: Função biológica

Por fim, três janelas relevantes para novilhas e 11 janelas relevantes para vacas foram identificadas para natimortos (Figura 4, A e B). Essas janelas explicaram mais de 0,3% da variância genética e foram localizadas nos cromossomos BTA8, 18 e 26 nas novilhas (Tabela 16). Nas vacas, duas janelas foram encontradas no cromossomo BTA16, e uma janela por cada um dos cromossomos BTA 2, 3, 6, 9, 10, 15, 17, 19 e 23 (Tabela 17). A distribuição das janelas, os genes localizados dentro e sua respectiva posição são apresentadas nas Tabelas 16 e 17, para novilhas e vacas. Essas regiões relevantes representaram 1% e 4,43% do total de janelas analisadas para novilhas e vacas, respectivamente.

A

B

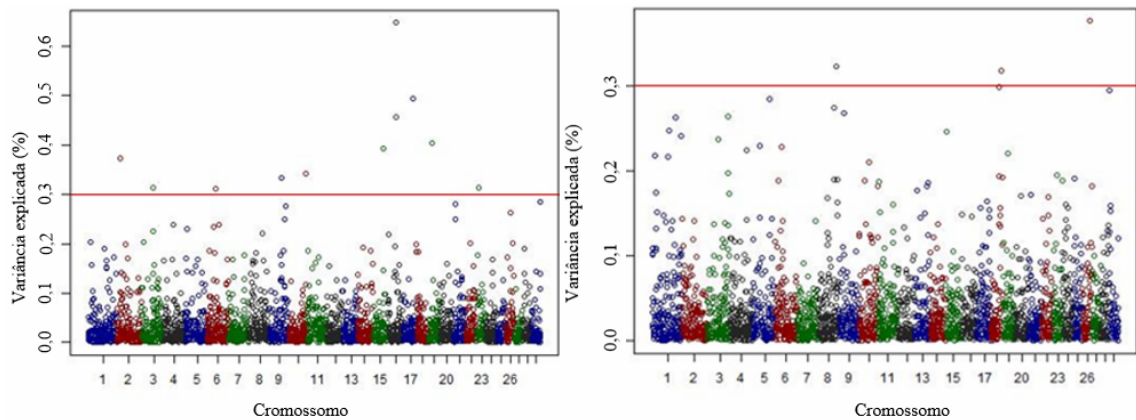


Figura 4. Manhattan plot para porcentagem de variância explicada por SNPs dentro das principais janelas não sobrepostas de 10 SNPs adjacentes para natimortos em novilhas (A) e vacas (B), usando o método ssGBLUP. A linha vermelha indica o limite de 0,3% da variância explicada pelas janelas

Tabela 16. Genes anotados localizados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,03% da variância genética aditiva total para natimortos em novilhas Jersey.

BT	Início	Fim	Var(%)	Genes
A)	
8	98.045.058	98.386.143	0,32	
18	58.065.996	59.502.602	0,31	<i>PPP2RIA, 5S rRNA</i>
26	44.205.994	44.573.578	0,37	<i>LHPP, FAM53B, EEFIKMT2, ABRAXAS2, ZRANB1, CTBP2</i>

BTA: Bos Taurus Autosomes

Tabela 17. Genes anotados localizados nas janelas genômicas de 10 SNPs adjacentes que explicaram mais de 0,03% da variância genética aditiva total para natimortos em vacas Jersey.

BT	Início	Fim	Var(%)	Genes
A)	
2	22.115.153	22.650.639	0,37	<i>WIPF1, U6, GPR155, SCR3, CIR1, SP9, SNORA72, OLA</i>
3	66.839.322	67.188.278	0,31	<i>MIG1, U6, U6, USP33, ZZZ3, AK5</i>
6	44.931.581	45.274.484	0,31	<i>ANAPC4, 5S rRNA, U6, SLC34A2, SEL1L3</i>
9	63.609.331	64.258.947	0,33	<i>U6, SNORD50B, SYNCRIP, SNX14, NT5E, U6</i>
10	97.990.595	98.480.753	0,34	<i>F2RL1, S100Z, CRHBP, AGGF1, ZBED3, SNORA47, PDE8B</i>
15	54.853.468	55.467.043	0,39	
16	41.535.754	42.063.543	0,64	<i>MIG1, U6, U6, USP33, ZZZ3, AK5</i>
16	42.761.181	43.383.728	0,45	<i>ANAPC4, 5S rRNA, U6, SLC34A2, SEL1L3</i>
17	57.286.345	57.652.704	0,49	<i>U6, SNORD50B, SYNCRIP, SNX14, NT5E, U6</i>
19	20.826.509	21.504.106	0,40	<i>F2RL1, S100Z, CRHBP, AGGF1, ZBED3, SNORA47, PDE8B</i>
23	14.007.398	14.365.537	0,31	

BTA: Bos Taurus Autosomes

Foi identificado o gene *EEFIKMT2* (BTA26) nas novilhas; seis genes foram identificados nas vacas ($p \leq 0,05$), *NT5E* (BTA9), *SCR3* (BTA2), *MIG1* (BTA3), *SP9*

(BTA2), *SELIL3* (BTA6) e *SNORA72* (BTA19). Um gene potencialmente importante *ZRANBI* (BTA26) nas novilhas, relacionado com o fenótipo mortalidade, relatado no banco de genes GENECARDS; foi identificado mediante a recuperação da informação funcional dos genes na lista de treinamento e teste. Na análise de enriquecimento funcional utilizando o software DAVID nas novilhas e nas vacas, não foram encontrados agrupamentos que explicassem funções biológicas em comum.

3.4 Discussão

O grande impacto econômico e de bem-estar animal das características de parto as tornam de suma importância na produção de leite. As magnitudes das herdabilidades foram baixas, variando de 0,029 (NT) a 0,086 (DG), em novilhas, e de 0,006 (NT) a 0,13 (DG), em vacas (Tabela 4). Nesse contexto, Jamrozik et al. (2005) afirmaram que as características de variação contínua, geralmente, têm estimativas mais altas de herdabilidade do que as características categóricas ou binárias, fato observado nesse estudo. O valor absoluto das correlações genéticas para características de parto em novilhas e vacas estiveram abaixo de 0,48, indicando que o componente genético entre elas pode não ser o mesmo, sendo provavelmente controladas por um conjunto de genes diferentes.

As correlações fenotípicas variaram em magnitude de -0,60 (facilidade de parto e natimortos) a 0,14 (tamanho do bezerro e duração da gestação) nas novilhas e de -0,07 a 0,13, nas vacas, respectivamente. Nas novilhas, partos mais difíceis foram desfavoravelmente relacionados com natimortos, fato reportado nos informes da Canadian Dairy Network (2022), em que as novilhas apresentam maior dificuldade no parto que as vacas de 4% e 1%, respectivamente. Como foi observado, ambas as características têm baixas herdabilidades, dessa forma a correlação fenotípica é determinada principalmente pelos efeitos ambientais, e a atuação na melhoria do ambiente de produção pode auxiliar nessas características dessa forma, com a baixa contribuição genética aditiva para os fenótipos e correlações também baixas, não se espera grandes ganhos genéticos via seleção tradicional e nem o uso dessas características em respostas correlacionadas.

Oliveira Junior et al. (2021) citam que em Holandês a seleção para características de parto no Canadá começou nos anos 2000, com facilidade de parto (2006) e, posteriormente, com natimortos (2007). O fato dessas características serem

inclusas nos índices de seleção indica que elas são uma preocupação para os produtores, entretanto, para a raça Jersey, isso tem que ser mais bem avaliado, com estudos relacionados a índices de seleção específicos para a raça, dados as magnitudes dos parâmetros genéticos aqui encontrados.

Na raça Jersey e seus cruzamentos recíprocos com Holandês, Olson et al. (2009) estimaram herdabilidades, utilizando fenótipos e pedigree, para facilidade de parto (0,06), natimortos (0,06), duração da gestação (0,42) e peso ao nascimento (0,44). Salienta-se que o pequeno número de animais Jersey no referido estudo, apenas 188, pode não refletir em estimativas confiáveis. Yao et al. (2014) apresentaram estimativas de herdabilidade direta de 0,007 para natimortos na raça Jersey, eles também estimaram valores de 0,008 para Holandês e Pardo Suíço. Salienta-se que nenhum outro estudo investigou as estimativas de parâmetros genéticos para a raça Jersey. Nesse mesmo contexto, ou seja, sem o uso de genótipos, alguns artigos estimaram parâmetros genéticos em gado Holandês para essas características (Hansen et al., 2004; Jamrozik et al., 2005; Johanson et al., 2011; Oliveira Junior et al., 2021; Steinbock et al., 2003). No Canada, Jamrozik et al. (2005) reportaram que as herdabilidades da maioria das características de parto foram abaixo de 0,10. No estudo feito por Oliveira Junior et al. (2021) também obtiveram estimativas de herdabilidade em novilhas e vacas, abaixo de 0,10 e 0,17, respectivamente. Mesmo com esses valores de herdabilidades, os autores sugerem sua inclusão em índices de seleção para a raça Holandesa.

McClintock et al. (2004) relataram que os cruzamentos Jersey x Holandês tiveram uma incidência reduzida de dificuldade no parto, quando comparados com bovinos Holandeses. As estimativas de herdabilidade encontradas para facilidade de parto em novilhas e vacas foram inferiores a 0,10. Valores similares foram reportados por Hansen et al. (2004) e Oliveria et al. (2021). Olson et al. (2008) observaram que novilhas e vacas mestiças Jersey x Holandês tiveram escores significativamente mais baixos de dificuldade de parto do que suas contemporâneas de raça pura Holandesa. Dados de apoio da Canadian dairy Networks (2014) indicam que o gado Jersey tem 1/3 a menos de dificuldade no parto do que a média do setor, exigindo menos intervenção médica, menos preocupação no parto e uma maior capacidade de recuperar o bezerro rapidamente. Na mesma linha, os resultados do estudo de Maltecca et al. (2006) sugerem que a introdução de genes Jersey via cruzamento pode levar a uma redução na dificuldade de parto e melhorias na saúde e sobrevivência dos bezerros em rebanhos Holandeses. Cole et al. (2005) relataram uma incidência de dificuldade no parto na raça

Jersey de 0,5 a 0,7%, no entanto não avaliaram natimortos. Esses autores indicaram que a incidência de dificuldade no parto foi maior no primeiro parto, 1,1%, e mais de 92% dos partos em vacas foram reportados sem problemas. Isso é consistente com dados reportados pela Canadian Dairy Network (2014), que indicam uma taxa de facilidade de parto de 96% para novilhas e 99% para vacas Jersey. Dhakal et al. (2013) também informaram baixa incidência na assistência no parto para novilhas e vacas Jersey em 7,5% e 3,4%, respectivamente.

Diversos autores observaram estimativas de herdabilidade direta para natimortos inferiores a 0,07 (Hansen et al., 2004; Oliveira Junior et al., 2021; Steinbock et al., 2003) e que a incidência de natimortos é menor na raça Jersey e seus cruzamentos. Para rebanhos leiteiros nos Estados Unidos, Yao et al. (2014) indicaram que fenotipicamente a porcentagem de natimortos em todas as lactações foi de 3,7% para bovinos Jersey, eles também apresentaram resultados para Holandês e Pardo suíço de 6,3% e 5,1%, respectivamente. Esse estudo conclui que a utilização de touros Jersey cruzados com vacas Holandesas reduziram a incidência de natimortos em 1,2%. Cole et al. (2007), também reportaram a incidência para natimortos de 5,1% em bovinos Jersey nos Estados Unidos. Dakhal et al. (2013) reportaram incidência para natimortos em novilhas e vacas Jersey de 12,5% e 5,6%, respectivamente. Bezerros Jersey tiveram uma incidência menor de mortalidade em até 7,8% em comparação com bezerros holandeses (Yao et al., 2014). Esses autores observaram que os partos de animais cruzados Jersey x Holandês diminuíram os natimortos em até 4,1%.

Outro fator importante foi relatado por Maltecca et al. (2006) e Jones et al. (2004) que evidenciaram que a transferência de imunidade passiva pode ser mais eficiente em bezerros Jersey ou bezerros cruzados Jersey x Holandês do que em bezerros puros Holandeses. Jones et al., (2004) indicaram que bezerros Jersey apresentam maiores concentrações séricas de igG nas primeiras 24 horas de vida do que bezerros Holandeses ($16,47 \pm 0,71$ vs. $11,12 \pm 0,60$ g/L, respectivamente). Esses autores também relataram diferenças na absorção de IgG entre as duas raças, com eficiência de absorção de $21,9 \pm 0,9\%$ para bezerros Jersey e eficiência de absorção de $17,0 \pm 0,7\%$ para bezerros Holandeses, fato que também corrobora com menores problemas em características de parto na raça Jersey. Adicionalmente, Oslon et al. (2009) reportaram pesos ao nascimento para bezerros Jersey de 22,51 kg e indicaram que os pesos ao nascimento não foram diferentes para os cruzamentos (Jersey x Holandês 30,3 vs 29,1 kg, Holandês x Jersey). No entanto, bezerros de país Holandês x mães Jersey foram 4

vezes mais propensos a necessitar assistência no nascimento em comparação com bezerros Jersey x Holandês (Olson et al., 2009). Estimativas de herdabilidade inferiores a 0,08 para tamanho do bezerro foram apresentadas por Oliveria et al., (2021) e Jamrozik et al. (2005). Esses resultados estão na mesma faixa das estimativas observadas no presente estudo 0,05 (Tabelas 3 e 4).

Jamrozik et al. (2005) indicam que bezerros menores estão associados a gestações mais curtas, tanto em novilhas quanto em vacas. Esses autores observaram que gestações mais curtas causaram menos dificuldade no parto e menos natimortos. Dhakal et al. (2013) e Oslon et al. (2009) documentaram que a raça Jersey apresentou em média uma duração da gestação de 278 a 280 dias, respectivamente. No presente estudo, as herdabilidades encontradas para duração da gestação em novilhas e vacas foram entre 0,08 e 0,13. Oslon et al. (2009) reportaram que o sexo do bezerro foi significativo ($p < 0,05$) para o peso ao nascer e a duração da gestação, pois os bezerros machos pesavam mais e tinham uma duração de gestação mais longa do que as fêmeas. Dhakal et al. (2013) documentaram em gado Jersey, que bezerros machos pesavam 2,0 kg a mais que as fêmeas. Isso parece ter uma forte associação com os resultados observados por Yao et al. (2014) em bovinos Jersey, em que a mortalidade foi maior para bezerros fêmeas em todos os partos. Em bovinos Holandês uma média de 266 dias de gestação aumentou a incidência de natimortos, retenção de placenta e metrite, já os bezerros que tiveram uma média de duração da gestação 276 dias ou mais apresentaram menor incidência de natimortos (Vieira et al., 2017).

No estudo feito por Alves et al. (2020), os componentes da variância genética para efeitos genéticos aditivos e não aditivos foram estimados para características de parto em bovinos da raça Holandesa na América do Norte, usando fenótipos, pedigree e genótipos. Esses autores observaram que a magnitude das herdabilidades quando utilizaram fenótipos e pedigree foram maiores, de 0,068 (TB) a 0,13 (NT), quando comparados às estimativas pós adição dos genótipos, 0,05 (NT) e 0,08 (CE). Esses autores argumentaram que essas diferenças indicam que as duas abordagens são distintas em sua capacidade de particionar adequadamente a variância genética em seus vários componentes, como também encontrado por Muñoz et al. (2014). Esta constatação sugere que efeitos genéticos não aditivos podem se manifestar como efeitos genéticos aditivos com uma abordagem baseada no pedigree e, portanto, efeitos genéticos não aditivos são particionados de forma mais eficiente usando informações de marcadores genéticos (Alves et al., 2020). Em complemento, Muñoz et al. (2014)

sugerem que essas diferenças podem surgir do fato de que o BLUP baseado em pedigree (P-BLUP) estima a fração esperada de alelos compartilhados, assumindo o modelo infinitesimal, enquanto o BLUP baseado em marcadores (G-BLUP) identifica, com alto grau de certeza, a fração real de alelos compartilhados. Assim, os desvios observados entre os dois métodos (P-BLUP vs. G-BLUP) podem ser resultado da amostragem mendeliana (Alves et al., 2020). Nesse contexto, pode se observar uma pequena diminuição nas estimativas de herdabilidades após a adição dos genótipos (Tabelas 3 e 4). Assim, utilizar informações genômicas para estimar a proporção da variância genética aditiva resultou em um aumento na precisão das estimativas.

Diversos trabalhos apresentaram correlações baixas entre características de parto (Hanssem et al., 2004; Jamrozik et al., 2005; Johanson et al., 2011, Oliveira et al., 2021), confirmando que elas, tanto em novilhas e vacas, não são necessariamente controladas pelos mesmos conjuntos gênicos. As estimativas de correlação variaram de -0,48 (entre FP e NT em novilhas) a 0,45 (entre TB e FP em vacas). Partos difíceis tendem a resultarem em níveis mais altos de natimortos nas novilhas. Esses resultados concordam com a incidência para natimortos em novilhas e vacas Jersey, reportadas por Dhakal et al. (2013) em 7,5% e 3,4%, respectivamente. Em complemento, Cole et al. (2005) também reportaram maior incidência de natimortos nas novilhas Jersey (12,5%) do que nas vacas (5,6%). Jamrozik et al. (2005) também observaram que partos difíceis resultaram em níveis mais altos de natimortos, tanto para novilhas quanto para vacas Holandesas, -0,52 e -0,29, respectivamente. Isso não parece ser um problema nas vacas Jersey, já que a correlação observada foi baixa, 0,14, o que pode estar associado com características fisiológicas e anatômicas próprias da raça. A duração da gestação apresentou correlações desfavoráveis com tamanho do bezerro nas novilhas e nas vacas, 0,33 e 0,31 no trabalho corrente. Resultados similares foram observados por Johanson et al. (2011) para essas características, 0,52.

Gestações mais longas geraram bezerras maiores, no entanto, o tamanho do bezerro não apresentou associações significativas com dificuldade de parto e natimortos nas novilhas. O contrário foi observado nas vacas, em que o tamanho do bezerro apresentou correlação de 0,45 com dificuldade no parto. Fato que pode estar associado com uma variação na média da duração da gestação na raça Jersey, de 275 e 278 dias para novilhas e vacas, respectivamente (Dhakal et al., 2013). Esses autores reportaram, que a duração da gestação explicou significativamente a variação ($p < 0,01$) para tamanho do bezerro, com um aumento no peso de $0,12 \pm 0,02$ kg, por dia de gestação.

Esse incremento no peso do bezerro parece ter associação com uma maior dificuldade no parto nas vacas Jersey, porém, uma baixa correlação com natimortos. As demais características apresentaram baixas correlações tanto em novilhas e vacas (Tabela 5)

Na análise de associação genômica ampla (GWAS) para facilidade de parto nas novilhas, foram identificadas cinco janelas explicando mais de 0,3% da variância genética aditiva total, tais regiões genômicas estavam nos BTA2 (0,50%), 16(0,44%), 11 (0,34%), 21(0,31%) e 11 (0,30%) (Tabela 6). O gene *MTHFR* está localizado em uma região que, praticamente se sobrepõe à janela, BTA16 (41,87 e 41,89 Mb). A função primária desse gene é associada com a expressão da 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase (*MTHFR*), uma enzima chave do metabolismo do folato e da homocisteína (Klerk et al., 2002). Song et al. (2011) identificaram polimorfismos do gene *MTHFR* associados a aborto em populações de bovinos Holandês na china e concluem que animais portadores do alelo desfavorável tem um risco relativo maior. Nelen et al. (2000) relataram que a homocisteína é um fator de risco de aborto espontâneo recorrente em humanos, segundo Callejón et al. (2007), mutações nesse gene parecem ser um determinante na inviabilidade fetal levando a perda embrionária.

O gene candidato *PCYOXI*, localizado na região genômica sobreposta no BTA11 (68,58 e 68,59), leva a produção de uma proteína que degrada uma variedade de prenilcisteínas (Lemay et al., 2009). Wang et al. (2013) identificaram a proteína prenilcisteína oxidase 1 expressa em placentas com pré-eclâmpsia, que leva a alterações hemodinâmicas nas artérias uterinas. Nesse sentido, Hassan et al. (2020) observaram uma correlação alta e positiva entre o volume de fluxo sanguíneo (ml/min) com o diâmetro das artérias uterinas ($r = 0,89$; $p < 0,05$) e a velocidade máxima média no tempo ($r = 0,91$; $p < 0,05$) ao longo da gestação. Eles concluem que essas alterações hemodinâmicas nas artérias uterinas podem ser usadas como uma valiosa ferramenta para diferenciar a gestação comprometida em vacas *Bos indicus*. Em bovinos, a pré-eclâmpsia é uma doença obstétrica pouco estudada, sendo necessárias novas investigações para conhecer seu impacto na sobrevivência da mãe e do bezerro. Velikorodnaya et al. (2022), mostraram que na placenta de vacas com pré-eclâmpsia ocorre a degradação do esqueleto de citoqueratina, que está envolvido na formação de contatos celulares no sincício materno-fetal híbrido, o que acaba interrompendo o desenvolvimento intrauterino do feto dada a condição patológica da doença.

Outra região genômica associada com características de parto em gado Holandês foi previamente identificada por Sahana et al. (2011), localizada no BTA21 entre (43,7 a 47,5 Mb). O gene *SERPINA5*, em nosso estudo, foi localizado próximo dessa região, BTA21 (59,46 Mb). Zhang et al. (2021), demonstraram em humanos, que os níveis de *SERPINA5* eram maiores não apenas no tecido placentário com pré-eclâmpsia, mas também no plasma (ambos $p < 0,05$). Esses achados mostraram que o plasma derivado da placenta *SERPINA5*, pode ser um novo biomarcador para pré-eclâmpsia. As serpinas (inibidores de proteases de serina) são uma família de glicoproteínas intimamente relacionadas, que inclui inibidores de proteases de serina e membros não inibitórios com outras funções biológicas, incluindo atividades na coagulação sanguínea, reprodução e crescimento tumoral (Pelissier et al., 2008). Dubon et al. (2021) identificaram, em novilhas Nelore, o gene *SERPINA5* na região genômica BTA21 (58,8 a 59,7 Mb), associado com idade ao primeiro parto. Em folículos bovinos, *SERPINA5* tiveram maior expressão em folículos normais do que em folículos atrésicos (Hayashi et al., 2011).

Embora o gene candidato *GSC* tenha sido anotado, com localização no BTA21 (59,16 e 59,67 Mb) e função relacionada a facilidade de parto, poucos estudos foram encontrados na literatura. Li et al. (2014) relataram previamente o *GSC* numa região muito próxima no BTA21 (61,1 Mb), associado ao estado de prenhez de bovinos. Esse gene candidato também foi relatado como um bom indicador da diversidade de crescimento embrionário em suínos (Meijer et al., 2000). Na análise funcional, na Tabela 8, esse gene e outros estão envolvidos em processos biológicos relacionados diretamente a morfogênese embrionária, desenvolvimento de estruturas anatômicas e processos metabólicos de aminoácidos.

Nas vacas, regiões genômicas que explicaram 4,06% da variância genética total foram localizadas nos BTA2, 3, 7, 9, 10, 13, 16, 29 (Tabela 7). No BTA3 (31,7 a 32,6 Mb) foi localizado o gene candidato *ATP5PB*, que foi recentemente identificado como um potencial biomarcador, associado a processos relevantes para a fertilidade em bovinos, como proliferação embrionária, interação e transferência de moléculas entre o feto e a vaca, bem como como desenvolvimento do sistema imunológico (Fonseca et al., 2022). Cole et al., (2011) identificaram uma região genômica no BTA7 (71,3 Mb) em gado Holandês para dificuldade no parto. Nesse mesmo cromossomo, na posição (62,2 a 62,7 Mb) também foram identificados os genes candidatos *SLC36A3* e *CCDC69*, que estão associados à duração do intervalo de partos em vacas leiteiras da raça Holandesa (Atashi et al., 2020). Os autores reportaram que os principais processos biológicos

associados aos genes incluem, transporte de alanina, transporte de L-alanina, transporte de prolina e transporte de glicina. O *SLC36A2* desempenha um papel fundamental no transporte de aminoácidos através da membrana plasmática, bem como no transporte de glicose e outros açúcares, sais biliares e ácidos orgânicos, íons metálicos e compostos de amina (Edwards et al., 2018) e, portanto, pode ter efeitos pleiotrópicos para várias características (Zhou et al., 2019). Entre os processos funcionais para dificuldade de parto nas vacas encontram-se mecanismos de sinalização celular e transporte transmembrana de ferro, hidrogênio e cátions (Tabela 9).

Foram identificadas seis regiões genômicas que explicaram 2,15% da variância genética aditiva total para tamanho do bezerro nas novilhas (Tabela 12). Na análise de priorização foi identificado o gene *FKBP4*, membro da família das porfirinas no BTA4. Essas proteínas estão envolvidas, principalmente, em processos regulatórios complexos, incluindo apetite, gasto energético, peso corporal, inflamação e reprodução (Ceciliani et al., 2018). Utilizando proteômica, Taga et al. (2012) determinaram as características celulares e moleculares em larga escala de massa de tecido adiposo perirrenal fetal bovino, em que identificaram proteínas como *TCPI*, *FKBP4* e *HSPD1* que podem regular a proliferação de precursores de adipócitos controlando a progressão do ciclo celular e/ou apoptose. Uma das principais funções dos adipócitos é a produção de leptina, um hormônio proteico fundamental como marcador fisiológico de peso corporal, consumo de ração, gasto energético e função reprodutiva em humanos e outros mamíferos (Ingvarsen & Boisclair, 2001). Durante a prenhes, a leptina pode atuar como um fator de crescimento placentário e fetal, sinalizando o estado nutricional entre a mãe e o feto (Brickell et al., 2010). Uma outra região no BTA4 (69,3 a 70 Mb) foi previamente identificada e associada com características de parto em gado Holandês (Höglund et al., 2012). Swegen et al. (2017) relataram achados de interesse, que incluem a secreção de um fator potencializador de progesterona (*FKBP4*) no fluido do blastocelo pertinente ao reconhecimento materno equino na prenhes.

O gene candidato *MXDI* foi localizado na região genômica BTA11 (68,25 a 68,28 Mb). Goltzman et al. (2015) identificaram que o gene *MXDI* tem função antagonista com o sistema que regula a absorção de vitamina D e cálcio durante a prenhes, ativando receptores nucleares que inibem o crescimento fetal, a diferenciação celular e a supressão tumoral, dependendo do estágio de desenvolvimento do animal. Höglund et al. (2012), mostraram muitos marcadores SNP significativos para características de fertilidade em populações de bovinos Holandês, Jersey e Nórdico

vermelho nesse cromossomo. Marcadores para taxa de não retorno ao cio em 56 dias e duração em dias do intervalo do parto à primeira inseminação localizaram-se na área de 60 Mb (Höglund et al., 2012). Um estudo anterior em bovinos suecos da raça Holandesa detectou uma região associada ao o intervalo do parto à primeira inseminação na área de 84 Mb a 90 Mb (Höglund et al., 2009).

Foram identificados os genes candidatos *FOXMI* e *TEAD4*, na região genômica BTA5 entre (106,7 a 108,8 Mb) (Tabela 12). A proteína codificada por *FOXMI* é um ativador transcricional crítico para a proliferação de células musculares lisas, sendo necessário para o desenvolvimento embrionário adequado dos vasos sanguíneos e do esôfago (Ustiyani et al., 2009). Nagao et al. (1995) concluíram que a proteína codificada pelo gene *TEAD4* é indispensável para o desenvolvimento do blastocisto e a diferenciação do trofotoderma em embriões bovinos. Abo-Ismael et al. (2017) encontraram associações significativas para a maioria das características de desempenho de parto no BTA5, 6, 7, 9, 13, 17, 18, 19, 20 e 23 em gado Holandes. A região genômica BTA5 (106,23 Mb) foi previamente associada ao peso ao nascimento, peso ao desmame direto e peso ao sobreano em bovinos Hereford (Saatchi et al., 2014). Características de parto foram associadas ao BTA5 (106,5 e 107,0 Mb) em Holstein (Höglund et al., 2012), as quais estão próximas às desse estudo, tendo associação com o peso ao nascer em bovinos Jersey.

Em bovinos Holandês na Itália, outros marcadores que apontam para mecanismos dedicados à regulação do tamanho do bezerro foram identificados no BTA5 entre (51,8 a 74,8 Mb) (Maltecca et al., 2011). Um QTL pleiotrópico, numa região muito próxima àquela identificada no corrente estudo no BTA5 (48 a 50 Mb), foi previamente associado ao peso ao nascimento, facilidade de parto direta, marmoreio e área muscular de olho de lombo em bovinos Brangus (Saatchi et al., 2014). Anteriormente Thomasen et al. (2008) identificaram a região BTA19 (9,3 a 26,6 Mb) para o efeito direto do tamanho do bezerro em Holstein na Dinamarca. Essa região se sobrepõe com a janela localizada no BTA19 (16,0 e 21,2 Mb) (Tabela 12), mas infelizmente nenhum gene foi identificado nessa região. Ressalta-se que encontrou-se processos biológicos e vias significativas ($p \leq 0,05$), para tamanho do bezerro, regulação da expressão gênica e processos metabólicos primários (Tabela 14).

Regiões genômicas que explicaram 3,61% da variância genética aditiva total nas vacas para tamanho do bezerro foram identificadas (Tabela 13). Genes candidatos foram localizados no BTA4, 14 e 9. Na região genômica BTA4 (75,7 a 76,1 Mb) foram

encontrados os genes *IGFBP1* e *IGFBP3*. Sahana et al. (2011) relataram uma região muito próxima (84,1 a 109,1 Mb), em gado holandês Dinamarquês e Sueco associado a tamanho do bezerro. Simmons et al. (2010) determinaram alterações temporais e espaciais nas proteínas de ligação do fator de crescimento semelhante a insulina, *IGFBP1* e *IGFBP3*, no útero ovino e bovino, relacionadas com crescimento fetal e expressão do hormônio progesterona. Em gado Angus, o *IGFBP1* foi associado ao ganho de peso durante os primeiros 20 dias após o desmame (Ge et al., 2001). GAO et al. (2009) avaliando características de crescimento e desenvolvimento em vacas de corte na China, reportaram que a proteína de ligação 3 (*IGFBP3*) foi um marcador potencializador relacionado com a fisiologia do crescimento. A Proteína de ligação ao IGF-3 (*IGFBP-3*) tem um papel importante na regulação do crescimento somático por atuar como principal proteína de transporte circulante para os fatores de crescimento semelhantes à insulina, possuindo uma variedade de ligantes intracelulares que apontam à sua função nas principais vias de sinalização celular.

O gene *TRPA1*, localizado na posição BTA14 (35,4 a 36,0 Mb), apresentou associação entre variantes e haplótipos para características de crescimento em três raças bovinas na china (Wu et al., 2019). A função específica da proteína expressa pelo *TRPA1* ainda não foi determinada, no entanto estudos indicam que pode envolver um papel no controle do crescimento (Maglie et al., 2021; Malin et al., 2011).

Três regiões genômicas que explicaram 1,03% da variância genética aditiva foram localizadas no BTA18 (Tabela 13). Foi identificada uma janela, na região (61,2 a 63,2 Mb), relacionada ao tamanho do bezerro. Uma região quase sobreposta (61,5 a 65,6 Mb), foi reportada por Thomansen et al (2008), associada ao efeito direto do tamanho do bezerro na população Holandesa na Dinamarca. Embora nenhum gene candidato tenha sido identificado nessa região, parece existir relação com a característica. Os principais processos metabólicos estão relacionados com regulação da via de sinalização do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina, resposta do organismo multicelular ao estresse e a sinal de tradução (Tabela 15).

Para duração da gestação nas novilhas, foram identificadas seis regiões genômicas (Tabela 10). Na análise de priorização, com ToppGene, o gene candidato *RFX4* foi identificado na região genômica BTA5 (69,9 a 70,5 Mb). Esse gene regula a ativação de um fator de transcrição que tem conexões de rede com o gene *NR6A1* em novilhas Brangus (Fortes et al., 2012). É muito interessante que o *NR6A1* também esteja envolvido na regulação transcricional da hipocretina/orexina (Tanaka, 2012), que é um

peptídeo regulador do apetite expresso no hipotálamo (Anukulkitch et al., 2010). O hipotálamo é um tecido neural que regula muitos eventos, como apetite, taxa metabólica e reprodução (Fortes et al., 2012).

O gene *SNORA70* foi localizado na região genômica BTA14 (68,2 a 69,1 Mb) priorizado com o ToppGene. Próximo a posição BTA14 (77,4 Mb), Zhou et al. (2019) encontraram marcadores para duração da gestação em bovinos na China. O gene *SNORA70* tem uma importante relação ao consumo de ração, composição corporal e peso vivo (Narayan et al., 2022). Esses autores relataram a expressão diferencial para a modulação epigenética do gene *SNORA70*, em que a sub e supernutrição materna durante a gestação em ovelhas Merino, afetou a expressão dos RNAs na prole, sendo significativo em relação ao estresse térmico. A resposta fetal ao estresse hipóxico pode explicar parcialmente as diferenças na duração direta da gestação, entretanto mais investigações são necessárias para validar essa hipótese (Maltecca et al., 2011). Estudos anteriores, baseados na adaptação local do gado crioulo nos trópicos, relataram uma associação entre populações *SNORA70* adaptadas a condições de frio ou calor, indicando sua importância para adaptação metabólica em ambas as condições térmicas (Freitas et al., 2021; Hoffman et al., 2016). Não foram encontrados agrupamentos gênicos que explicassem processos metabólicos em comum entre esses genes.

Nas vacas, foram identificadas 18 regiões genômicas que explicaram 8,22% da variância genética aditiva total (Tabela 11) da duração da gestação. Os genes significativos ($p < 0,05$) na análise de priorização foram, *TLL7*, *MARCHF4*, *BTBD19* e *DYNLT4*. O gene *TLL7* foi localizado na região BTA3 (60,1 a 60,5 Mb), mesma posição (60,1 Mb) reportada por Maltecca et al. (2011) e com associação para o efeito direto da duração da gestação em gado Holandês e Pardo Suíço na Itália. O gene *TLL7* é uma tubulina poliglutamilase, que é necessária para o crescimento dos neurônios e desenvolvimento do sistema nervoso (Ikegami et al., 2006). Em gado Holandês na Alemanha, a sinalização neuronal no líquido cefalorraquidiano que circunda o hipotálamo e o tronco encefálico tem papel fundamental na ativação de metabolitos e hormônios com efeito anoréxico que diminui a ingestão de alimento pouco antes do parto (Laeger et al., 2013). Seyed Almoosavi et al. (2021) verificaram que vacas de leite tiveram diminuição da ingestão de matéria seca durante o período pré-parto, além de apresentarem efeitos metabólicos pelo estresse térmico agudo, afetando negativamente uma variedade de funções produtivas e reprodutivas. A diminuição no consumo de alimento, assim como o estresse, pode incrementar a susceptibilidade a distúrbios

metabólicos pós-parto, como retenção de placenta, deslocamento de abomaso, febre do leite e mastite (Gernand et al., 2019; Urdaz et al., 2006). Adicionalmente, o estresse no parto é um fator determinante do desempenho e consequente sucesso da gestação. Na região BTA3 (100,4 a 101,2 Mb), foi localizado o gene *BTBD19*, tal gene tem uma ligação com o gene *ARIDIA*, envolvido na replicação do DNA no estresse (Tsai et al., 2021). Esse gene tem atividades de helicase e ATPase e acredita-se que regula a transcrição de certos genes alterando a estrutura da cromatina ao redor desses genes (N. Li et al., 2022).

Challis et al. (2000) investigaram o início da atividade uterina a termo em ovelhas e em espécies de primatas e sugeriram que em ambas as espécies o feto exerce um papel crítico nos processos que levam ao nascimento, influenciando diretamente a duração da gestação através da ativação do útero fetal e o eixo hipotálamo e hipófise-adrenal. Cabe ressaltar que foram identificadas cinco regiões genômicas no BTA18 entre (9,8 e 80,9 Mb), que explicaram 2,18% da variância genética total, entretanto não foram identificados genes candidatos, mas picos foram observados no GWAS (Figura 2, B). Maltecca et al. (2011) identificaram que a região candidata mais forte para duração da gestação estava no cromossomo 18 (51 a 51,5 Mb), correspondendo a polimorfismos no gene da leptina associados ao aumento da mortalidade perinatal (Brickell et al. 2010), peso ao nascimento, peso ao desmame (Devuyst et al., 2008; Nkrumah et al., 2005) e características reprodutivas, incluindo a duração da gestação em gado leiteiro (Komisarek & Antkowiak 2007). Apesar desse gene não ter sido identificado em nosso estudo, a região encontrada se sobrepõe. Outro achado de interesse no BTA18 (55,5 e 56 Mb) é que foram observados picos pleiotropicos com tamanho do bezerro nas vacas (Figura 2 B), muito próxima da janela identificada para duração da gestação e previamente reportada por Maltecca et al. (2011). Esses achados estão ligados diretamente com os valores de correlação para essas características 0,33, que embora não seja alta, evidencia que podem existir conjuntos gênicos, no BTA18, atuando sobre ambas as características.

Três regiões genômicas, que explicaram 1% da variância genética total para natimortos, foram identificadas no BTA8, 18 e 26 (Tabela 16), entretanto, na análise de priorização não foram identificados genes candidatos significativos. Cole et al. (2011), relataram previamente uma região genômica relacionada com natimortos no BTA26, na posição (43 Mb) em bovinos Holandês. Essa região se encontra muito próxima da janela localizada no BTA26 (44,2 e 44,5 Mb), em que foram identificados os genes *ZRANBI* e

CTBP2, que estão envolvidos na regulação direta da ativação do gene *BRCAl* (Muranen et al., 2020), que em humanos está relacionado com maior mortalidade por câncer de mama. No banco de genes (GENECARDS) um fenótipo ligado a mortalidade está diretamente associado com a expressão do gene *ZRANB1*. Müller et al. (2017) identificaram uma região genômica no cromossomo BTA18 (53,3 e 60,1 Mb) para natimortos e facilidade de parto em bovinos Holandês. Essa região está sobreposta com a região localizada no BTA18 (58 e 59,5 Mb) apresentando associação com essa característica, mas não foram encontradas informações relevantes dos genes localizados nessa região. A região BTA18 (51 e 51,5 Mb), próxima das regiões identificadas, corresponde a polimorfismos no gene da leptina (Maltecca et al., 2011), relacionados com aumento da mortalidade perinatal (Brickell et al. 2010), no entanto esse gene não foi identificado. Ainda para natimortos, foi identificada no BTA8 uma região genômica entre (98,0 e 98,3 Mb), explicando 0,32 da variância genética aditiva. Thomasen et al. (2008) reportaram uma região no BTA8 (64,6 e 104,6 Mb) que afeta as características de parto em gado Holandês Dinamarquês. Na análise de enriquecimento funcional não foram gerados agrupamentos entre os genes identificados.

Nas vacas 11 regiões genômicas que explicaram 4,34% da variância genética para natimortos foram identificadas. No BTA2 (22,1 e 22,6 Mb) foi localizado o gene *SCRN3*, que em mulheres com câncer de mama está associado com sobrevivência (Liu et al., 2019). Uma região próxima (24,7 a 24,7 Mb), foi reportada previamente por Cole et al. (2011), para natimortos em bovinos Holandês nos Estados Unidos. No cromossomo BTA3 (66,8 a 67,1 Mb) foi identificado o gene *MIGAI*, que está associado à anemia por deficiência de ferro (Renella et al., 2011), tolerância imunológica e disfunção neurológica (Mekonnen et al., 2019). No gado Sheko com tripanossomíase, polimorfismos nos genes *MIGAI*, *CDANI*, *HSPA9* e *PCSK6* estão associados com tolerância imunológica, sendo particular nessa raça, característica desenvolvida como uma resposta evolutiva contra a anemia (Mekonnen et al., 2019). O gene *NT5E* foi identificado na região genômica BTA9 (97,9 a 98,4), que em humanos está associado com calcificação de articulações e artérias levando a isquemia nos tecidos afetados. Próxima dessa região, (78,9 a 78,9 Mb) foi observado QTL associados com natimortos (Cole et al., 2011). Na região genômica BTA6 (44,9 a 45,2 Mb) foi identificado o gene *SELIL3*, esse gene em pacientes com câncer de pele, associados aos *HAPLN3*, *BST2* e *IFITM1*, podem estar funcionalmente envolvidos na sobrevivência, resposta imune e respostas imunoterapêuticas (Mei et al., 2021). Cole et al. (2011), relataram uma região

no BTA6 (59,6 a 59,6 Mb) para natimortos em gado Holandês. O gene *SNORA72* foi identificado no BTA19 (20,8 a 21,5 Mb). Em pacientes com câncer de ovário a expressão de *SNORA72* apresentou uma correlação positiva com a progressão de sobrevivência (W. Dong et al., 2021). Höglund et al. (2012) apresentaram uma região significativa no BTA19 (26,5 a 27,9 Mb) para características de parto em bovinos de leite na Dinamarca. Na análise de enriquecimento funcional, não foram encontrados agrupamentos entres esses genes que explicassem funções biológicas em comum.

De forma geral, as estimativas de herdabilidades foram baixas, com maiores valores para DG e TB, assim como as correlações, exceto para DG e TB em novilhas e vacas e para NM and FP em novilhas e TB e FP em vacas que foram mais altas e significativas ($p < 0.05$). Esses resultados foram corroborados pelo GWAS, em que poucas janelas de 10 marcadores explicaram mais de 0,3% da variância genética aditiva total, evidenciando o caráter poligênico das características de parto na raça Jersey. Mesmo assim, vários genes com funções muito relacionadas às funções metabólicas para expressão dos fenótipos foram encontrados. Vale aqui ressaltar que, mesmo com as conclusões geradas nesse estudo, é possível alcançar ganhos via seleção genômica para essas características, pelo menos para as de maior herdabilidade. A implementação da seleção genômica em características de fertilidade e parto estabilizou e até reverteu tendências desfavoráveis, mostrando a eficácia da seleção genômica, mesmo para características de baixa herdabilidade (Guinan et al., 2023; Jiang et al., 2019). Esses mesmos autores citam que, após a implementação das avaliações genômicas em 2009, as tendências genéticas do gado leiteiro dos Estados Unidos mostraram resultados expressivos para características cujas magnitudes nos ganhos genéticos eram baixas. Adicionalmente, o refinamento de regiões genômicas significativas para o complexo de características de parto pode ser uma ferramenta para aprofundar o entendimento genômico de regiões ainda não exploradas, como realizado no estudo de Dachs et al. (2023), que reexaminaram uma região de QTL para características de parto em Holandês, previamente publicada, no BTA18 via sequenciamento completo.

3.5 Conclusões

Baixos valores de herdabilidades, típicas de características poligênicas associadas a características reprodutivas, foram estimadas. Regiões genômicas previamente documentadas, assim como novas regiões foram identificadas pelo GWAS. Muitos marcadores de pequenos efeitos ao longo do genoma corroboram com a baixa magnitude das herdabilidades. Alguns genes de interesse como *MTHFR*, *SERPINA5*, *IGFBP3* e *ZRANB1*, com potencial associação, geram otimismo com relação a ganhos genéticos via seleção genômica para o complexo de características de parto na raça Jersey. O refinamento de regiões, via sequenciamento completo, pode ser uma ferramenta para aprofundar no entendimento genômico de regiões previamente identificadas.

3.6 Agradecimentos

Centro para Melhoramento Genético da Pecuária (CGIL), da Universidade de Guelph (Ontario, CN), por fornecer acesso aos dados para esta análise.

3.7 Declaração de conflito de interesse

Os autores declaram que não possuem nenhum conflito de interesse.

3.8 Disponibilidade de dados

Os dados foram obtidos através de acordo de pesquisa do Centro para Melhoramento Genético da Pecuária (CGIL), da Universidade de Guelph, com a Lactanet Canada, portanto, não podem ser compartilhados.

4 Referências

Abo-Ismael, M. K., Brito, L. F., Miller, S. P., Sargolzaei, M., Grossi, D. A., Moore, S. S., Plastow, G., Stothard, P., Nayeri, S., & Schenkel, F. S. Genome-wide association studies and genomic prediction of breeding values for calving performance and body conformation traits in Holstein cattle. **Genetics Selection Evolution**, 49(1), p.1–29, 2017. I.

Aguilar, I. Misztal, D.L. Johnson, A. Legarra, S. Tsuruta, T.J. Lawlor, Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score1, **Journal of Dairy Science**, V 93, p. 743-752, 2010.

Aguilar, Ignacio & Tsuruta, Shogo & Masuda, Yutaka & Lourenco, Daniela & Legarra, Andres & Misztal, Ignacy. **BLUPF90 suite of programs for animal breeding with focus on genomics**, 2018.

Alves, K., Brito, L. F., Baes, C. F., Sargolzaei, M., Robinson, J. A. B., & Schenkel, F. S. Estimation of additive and non-additive genetic effects for fertility and reproduction traits in North American Holstein cattle using genomic information. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, 137(3), p.316–330, 2020.

Amos, C. I. Successful design and conduct of genome-wide association studies. **Human Molecular Genetics**, 16(R2), 220–225, 2007.

Anukulitch, C., Rao, A., Pereira, A., McEwan, J., & Clarke, I. J. Expression of genes for appetite-regulating peptides in the hypothalamus of genetically selected lean and fat sheep. **Neuroendocrinology**, 91(3), 223–238., 2010.

Atashi, H., Salavati, M., De Koster, J., Crowe, M. A., Opsomer, G., Hostens, M., McLoughlin, N., Fahey, A., Matthews, E., Santoro, A., Byrne, C., Rudd, P., O’Flaherty, R., Hallinan, S., Wathes, C., Cheng, Z., Fouladi, A., Pollott, G., Werling, D., ... Marchitelli, C. A genome-wide association study for calving interval in holstein dairy cows using weighted single-step genomic BLUP approach. **Animals**, v10(3), 2020.

Azizzadeh, M., Shooroki, H. F., Kamalabadi, A. S., & Stevenson, M. A. Factors affecting calf mortality in Iranian Holstein dairy herds. **Preventive Veterinary Medicine**, 104(3–4), p.335–340, 2012.

Bakir, G., . A. K., & . H. U. Estimates of Genetic and Phenotypic Parameters for Birth Weight in Holstein Friesian Cattle. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, 7(7), p.1221–1224, 2004.

Bouquet, A., & Juga, J. Integrating genomic selection into dairy cattle breeding programmes: A review. **Animal**, 7(5), p.705–713, 2013.

Brickell, J. S., Pollott, G. E., Clempson, A. M., Otter, N., & Wathes, D. C. Polymorphisms in the bovine leptin gene associated with perinatal mortality in Holstein-Friesian heifers. **Journal of Dairy Science**, 93(1), p.340–347, 2010.

Brito, L. F., Bedere, N., Douhard, F., Oliveira, H. R., Arnal, M., Peñagaricano, F., Schinckel, A. P., Baes, C. F., & Miglior, F. Review: Genetic selection of high-yielding dairy cattle toward sustainable farming systems in a rapidly changing world. **Animal**, 15, p.546-560, 2021

Callejón, G., Mayor-Olea, A., Jiménez, A. J., Gaitán, M. J., Palomares, A. R., Martínez, F., Ruiz, M., & Reyes-Engel, A. Genotypes of the C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as a cause of human spontaneous embryo loss. **Human Reproduction**, 22(12), p.3249–3254, 2007.

Challis, J. R. G., Matthews, S. G., Gibb, W., & Lye, S. J. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm. **Endocrine Reviews**, 21(5), p.514–550, 2000.

Chen, J., Bardes, E. E., Aronow, B. J., & Jegga, A. G. ToppGene Suite for gene list enrichment analysis and candidate gene prioritization. **Nucleic Acids Research**, 37(SUPPL. 2), p.305–311, 2009.

Chen, S. Y., Schenkel, F. S., Melo, A. L. P., Oliveira, H. R., Pedrosa, V. B., Araujo, A. C., Melka, M. G., & Brito, L. F. Identifying pleiotropic variants and candidate genes for fertility and reproduction traits in Holstein cattle via association studies based on imputed whole-genome sequence genotypes. **BMC Genomics**, 23(1), p.1–22, 2022.

Cole, J. B., Goodling, R. C., Wiggans, G. R., & VanRaden, P. M. Genetic evaluation of calving ease for Brown Swiss and Jersey bulls from purebred and crossbred calvings. **Journal of Dairy Science**, 88(4), p.1529–1539, 2005.

Cole, J. B., Waurich, B., Wensch-Dorendorf, M., Bickhart, D. M., & Swalve, H. H. A genome-wide association study of calf birth weight in Holstein cattle using single nucleotide polymorphisms and phenotypes predicted from auxiliary traits. **Journal of Dairy Science**, 97(5), p.3156–3172, 2014.

Cole, John B, Wiggans, G. R., Ma, L., Sonstegard, T. S., Jr, T. J. L., Crooker, B. A., Tassell, C. P. Van, Yang, J., Wang, S., Matukumalli, L. K., & Da, Y. Genome-wide association analysis of thirty one production , health , reproduction and body conformation traits in contemporary U . S . Holstein cows. **BMC Genomics**, p.1–17, 2011.

Dachs N, Upadhyay M, Hannemann E, Hauser A, Krebs S, Seichter D, Russ I, Gehrke LJ, Thaller G, Medugorac I. Quantitative trait locus for calving traits on Bos taurus autosome 18 in Holstein cattle is embedded in a complex genomic region. **Journal of Dairy Science**, p.1925-1941, 2023

Devuyst, E. A., Bauer, M. L., Cheng, F. C., Mitchell, J., & Larson, D. The impact of a leptin gene SNP on beef calf weaning weights. **Animal Genetics**, 39(3), p.284–286, 2008.

Dhakal, K., Maltecca, C., Cassady, J. P., Baloché, G., Williams, C. M., &

Washburn, S. P. Calf birth weight, gestation length, calving ease, and neonatal calf mortality in Holstein, Jersey, and crossbred cows in a pasture system. **Journal of Dairy Science**, *96*(1), p.690–698, 2013.

Dong W, Liu X, Yang C, Wang D, Xue Y, Ruan X, Zhang M, Song J, Cai H, Zheng J, Liu Y. Glioma glycolipid metabolism: MSI2-SNORD12B-FIP1L1-ZBTB4 feedback loop as a potential treatment target. **Clin Transl Med**. p.411, 2021

Doormaal, B. J. Van, Kistemaker, G. J., & Miglior, F. (2008). Implementation of Reproductive Performance Genetic Evaluations in Canada. **Interbull**. p.129–133, 2008.

Dubon, M. A. C., Pedrosa, V. B., Feitosa, F. L. B., Costa, R. B., de Camargo, G. M. F., Silva, M. R., & Pinto, L. F. B. Identification of novel candidate genes for age at first calving in Nellore cows using a SNP chip specifically developed for *Bos taurus indicus* cattle. **Theriogenology**, *173*, 156–162, 2021.

Eaglen, S. A. E., Coffey, M. P., Woolliams, J. A., & Wall, E. Evaluating alternate models to estimate genetic parameters of calving traits in United Kingdom Holstein-Friesian dairy cattle. **Genetics**, *44*(1), p.1–13, 2012.

Edwards, N., Anderson, C. M. H., Conlon, N. J., Watson, A. K., Hall, R. J., Cheek, T. R., Embley, T. M., & Thwaites, D. T. Resculpting the binding pocket of APC superfamily LeuT-fold amino acid transporters. **Cellular and Molecular Life Sciences**, *75*(5), p.921–938, 2018.

FAO. (2015). Food Outlook. In *Global information and early warning system on food and agriculture*. Disponivel em: <<http://www.fao.org/docrep/013/al969e/al969e00.pdf>> Acesso em: 3 de Jan. 2023

Fonseca, P. A. de S., dos Santos, F. C., Lam, S., Suárez-Vega, A., Miglior, F., Schenkel, F. S., Diniz, L. de A. F., Id-Lahoucine, S., Carvalho, M. R. S., & Cánovas, A. Genetic mechanisms underlying spermatic and testicular traits within and among cattle breeds: Systematic review and prioritization of GWAS results. **Journal of Animal Science**, *96*(12), p.4978–4999, 2018.

Fortes, M. R. S., Snelling, W. M., Reverter, A., Nagaraj, S. H., Lehnert, S. A., Hawken, R. J., DeAtley, K. L., Peters, S. O., Silver, G. A., Rincon, G., Medrano, J. F., Islas-Trejo, A., & Thomas, M. G. Gene network analyses of first service conception in Brangus heifers: Use of genome and trait associations, hypothalamic-transcriptome information, and transcription factors1. **Journal of Animal Science**, *90*(9), 2894–2906, 2012.

Forutan, M., Ansari Mahyari, S., & Sargolzaei, M. Genetic evaluation of calf and heifer survival in Iranian Holstein cattle using linear and threshold models. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, *132*(1), p.51–58, 2015.

Freitas, P. H. F., Wang, Y., Yan, P., Oliveira, H. R., Schenkel, F. S., Zhang, Y., Xu, Q., & Brito, L. F. (2021). Genetic Diversity and Signatures of Selection for Thermal Stress in Cattle and Other Two *Bos* Species Adapted to Divergent Climatic Conditions. **Frontiers in Genetics**, v 12, 2021

GAO, X., SHI, M. yan, XU, X. rong, LI, J. ya, REN, H. yan, & XU, S. zhong. Sequence Variations in the Bovine IGF-I and IGFBP3 Genes and Their Association with Growth and Development Traits in Chinese Beef Cattle. **Agricultural Sciences in China**, 8(6), p.717–722, 2009.

García-Ruiz, A., Cole, J. B., VanRaden, P. M., Wiggans, G. R., Ruiz-López, F. J., & Van Tassell, C. P. Changes in genetic selection differentials and generation intervals in US Holstein dairy cattle as a result of genomic selection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.113(28), p.3995–4004, 2016.

Ge, W., Davis, M. E., Hines, H. C., Irvin, K. M., & Simmen, R. C. M. Association of a genetic marker with blood serum insulin-like growth factor-I concentration and growth traits in Angus cattle. **Journal of Animal Science**, v.79(7), 1757–1762, 2001.

Gernand, E., König, S., & Kipp, C. Influence of on-farm measurements for heat stress indicators on dairy cow productivity, female fertility, and health. **Journal of Dairy Science**, 102(7), p.6660–6671, 2019.

Goltzman, D., Hendy, G. N., & White, J. H. Vitamin D and its receptor during late development. **Gene Regulatory Mechanisms**, 1849(2), p.171–180, 2015.

Gomes, V., Pinheiro, F. A., Silva, K. N., Bosco, K. A., & Morita, L. M.. Morbidity and mortality in Holstein calves from birth to 145 days of age on a large dairy farm in Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, p.1029–1038, 2021.

Greely, H. T. The uneasy ethical and legal underpinnings of large-scale genomic biobanks. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, 8, p.343–364, 2007.

Guinan, F. L., Wiggans, G. R., Norman, H. D., Dürr, J. W., Cole, J. B., Van Tassell, C. P., Misztal, I., & Lourenco, D. Changes in genetic trends in US dairy cattle since the implementation of genomic selection. **Journal of Dairy Science**, 106(2), p.1110–1129, 2023.

Guney, E., Garcia-Garcia, J., & Oliva, B. (2014). GUILDiFy: A web server for phenotypic characterization of genes through biological data integration and network-based prioritization algorithms. **Bioinformatics**, 30(12), p.1789–1790, 2014.

Hansen, M., Lund, M. S., Pedersen, J., & Christensen, L. G. Gestation length in Danish Holsteins has weak genetic associations with stillbirth, calving difficulty, and calf size. **Livestock Production Science**, 91(1–2), p. 23–33, 2004.

Hassan, M., Arshad, U., Erdoğan, G., & Ahmad, N. Evaluation of haemodynamic changes of uterine arteries using Doppler ultrasonography during different stages of pregnancy in *Bos indicus* cows. **Reproduction in Domestic Animals**, 55(10), p.1425–1433, 2020.

Hawken, R. J., Zhang, Y. D., Fortes, M. R. S., Collis, E., Barris, W. C., Corbet, N. J., Williams, P. J., Fordyce, G., Holroyd, R. G., Walkley, J. R. W., Barendse, W.,

Johnston, D. J., Prayaga, K. C., Tier, B., Reverter, A., & Lehnert, S. A. Genome-wide association studies of female reproduction in tropically adapted beef cattle. **Journal of Animal Science**, *90*(5), p.1398–1410, 2012.

Hayashi, K. G., Ushizawa, K., Hosoe, M., & Takahashi, T. Differential gene expression of serine protease inhibitors in bovine ovarian follicle: Possible involvement in follicular growth and atresia. **Reproductive Biology and Endocrinology**, *9*, p.1–9, 2011.

Hayes, B., & Goddard, M. Genome-wide association and genomic selection in animal breeding. **Genome**, *53*(11), p.876–883, 2010.

Heins, B. J., Hansen, L. B., & Seykora, A. J. Calving difficulty and stillbirths of pure Holsteins versus crossbreds of Holstein with Normande, Montbeliarde, and Scandinavian Red. **Journal of Dairy Science**, *89*(7), p.2805–2810, 2006.

Henderson, C. R. Estimation of Variances and Covariances under Multiple Trait Models. **Journal of Dairy Science**, *67*(7), p.1581–1589, 1984.

Henderson, L., Miglior, F., Sewalem, A., Wormuth, J., Kelton, D., Robinson, A., & Leslie, K. E. Short communication: Genetic parameters for measures of calf health in a population of Holstein calves in New York State. **Journal of Dairy Science**, *94*(12), p. 6181–6187, 2011.

Hoffman, M. L., Peck, K. N., Wegrzyn, J. L., Reed, S. A., Zinn, S. A., & Govoni, K. E. Poor maternal nutrition during gestation alters the expression of genes involved in muscle development and metabolism in lambs. **Journal of Animal Science**, *94*(7), p.3093–3099, 2016.

Höglund, J. K., Guldbandsen, B., Lund, M. S., & Sahana, G. Analyzes of genome-wide association follow-up study for calving traits in dairy cattle. **BMC Genetics**, p.13, 2012.

Hu, Z. L., Park, C. A., & Reecy, J. M. Bringing the Animal QTLdb and CorrDB into the future: Meeting new challenges and providing updated services. **Nucleic Acids Research**, *50*(D1), p.956–961, 2022.

Huang, D. W., Sherman, B. T., Tan, Q., Collins, J. R., Alvord, W. G., Roayaei, J., Stephens, R., Baseler, M. W., Lane, H. C., & Lempicki, R. A. The DAVID Gene Functional Classification Tool: A novel biological module-centric algorithm to functionally analyze large gene lists. **Genome Biology**, *8*(9), 2007.

Ikegami, K., Mukai, M., Tsuchida, J. I., Heier, R. L., MacGregor, G. R., & Setou, M. TLL7 is a mammalian β -tubulin polyglutamylase required for growth of MAP2-positive neurites. **Journal of Biological Chemistry**, *281*(41), p.30707–30716, 2006.

Imbajarwo-Chikosi, V. E., Dzama, K., Halimani, T. E., Van Wyk, J. B., Maiwashe, A., & Banga, C. B. Genetic prediction models and heritability estimates for functional longevity in dairy cattle. **South African Journal of Animal Sciences**, *45*(2), p.105–121, 2015.

Ingvartsen, K. L., & Boisclair, Y. R. Leptin and the regulation of food intake, energy homeostasis and immunity with special focus on periparturient ruminants.

Domestic Animal Endocrinology, V. 21, 2001.

Jamrozik, J., Fatehi, J., Kistemaker, G. J., & Schaeffer, L. R. Estimates of genetic parameters for Canadian Holstein female reproduction traits. **Journal of Dairy Science**, 88(6), p.2199–2208, 2005.

Jiang, J., Ma, L., Prakapenka, D., VanRaden, P. M., Cole, J. B., & Da, Y. A large-scale genome-wide association study in U.S. Holstein cattle. **Frontiers in Genetics**, p.10, 2019.

Johanson, J. M., & Berger, P. J. Birth weight as a predictor of calving ease and perinatal mortality in Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, 86(11), p.3745–3755, 2003.

Johanson, J. M., Berger, P. J., Tsuruta, S., & Misztal, I. A Bayesian threshold-linear model evaluation of perinatal mortality, dystocia, birth weight, and gestation length in a Holstein herd1. **Journal of Dairy Science**, 94(1), p.450–460, 2011.

Johnson, Kate & Burn, Charlotte & Wathes, D Claire. Rates and risk factors for contagious disease and mortality in young dairy heifers. **CAB Reviews Perspectives in Agriculture Veterinary Science Nutrition and Natural Resources**. 2011.

Jones, C. M., James, R. E., Quigley, J. D., & McGilliard, M. L. Influence of pooled colostrum or colostrum replacement on IgG and evaluation of animal plasma in milk replacer. **Journal of Dairy Science**, 87(6), p.1806–1814, 2004.

Komisarek J, Antkowiak I. The relationship between leptin gene polymorphisms and reproductive traits in Jersey cows. **Polish journal of veterinary sciences**. p.193-197, 2007.

Klerk, M., Verhoef, P., Clarke, R., Blom, H. J., Kok, F. J., & Schouten, E. G. MTHFR 677C → T Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease. **American Medical Association**, 288(16), 2002.

Laeger, T., Sauerwein, H., Tuchscherer, A., Bellmann, O., Metges, C. C., & Kuhla, B. Concentrations of hormones and metabolites in cerebrospinal fluid and plasma of dairy cows during the periparturient period. **Journal of Dairy Science**, 96(5), p.2883–2893, 2013.

Lemay, D. G., Lynn, D. J., Martin, W. F., Neville, M. C., Casey, T. M., Rincon, G., Kriventseva, E. V., Barris, W. C., Hinrichs, A. S., Molenaar, A. J., Pollard, K. S., Maqbool, N. J., Singh, K., Murney, R., Zdobnov, E. M., Tellam, R. L., Medrano, J. F., German, J. B., & Rijnkels, M. The bovine lactation genome: Insights into the evolution of mammalian milk. **Genome Biology**, 10(4), 2009.

Li, N., Liu, Q., Han, Y., Pei, S., Cheng, B., Xu, J., Miao, X., Pan, Q., Wang, H., Guo, J., Wang, X., Zhang, G., Lian, Y., Zhang, W., Zang, Y., Tan, M., Li, Q., Wang, X., Xiao, Y., ... Qin, J. ARID1A loss induces polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cell chemotaxis and promotes prostate cancer progression. **Nature Communications**, 13(1), 2022.

Li, Y., Kijas, J. W., Henshall, J. M., Lehnert, S. A., Mcculloch, R., & Reverter, A.. Using Random Forests (RF) To Prescreen Candidate Genes: A New Prospective

for GWAS. **Proceedings, 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production, 2007**, 206. 2014

Liu, M., Zhou, S., Wang, J., Zhang, Q., Yang, S., Feng, J., Xu, B., & Zhong, S. Identification of genes associated with survival of breast cancer patients. **Breast Cancer**, 26(3), p.317–325, 2019.

Luo, M. F., Boettcher, P. J., Schaeffer, L. R., & Dekkers, J. C. M. Bayesian inference for categorical traits with an application to variance component estimation. **Journal of Dairy Science**, 84(3), 694–704, 2001.

Ma, L., Cole, J. B., Da, Y., & VanRaden, P. M. Symposium review: Genetics, genome-wide association study, and genetic improvement of dairy fertility traits. **Journal of Dairy Science**, 102(4), p.3735–3743, 2019.

Maglie, R., de Araujo, D. S. M., Antiga, E., Geppetti, P., Nassini, R., & De Logu, F. The role of *trpa1* in skin physiology and pathology. **International Journal of Molecular Sciences**, 22(6), p.1–13, 2021.

Malin, S., Molliver, D., Christianson, J. A., Schwartz, E. S., Cornuet, P., Albers, K. M., & Davis, B. M. TRPV1 and TRPA1 function and modulation are target tissue dependent. **Journal of Neuroscience**, 31(29), p.10516–10528, 2011.

Maltecca, C., Gray, K. A., Weigel, K. A., Cassady, J. P., & Ashwell, M. A genome-wide association study of direct gestation length in US Holstein and Italian Brown populations. **Anim Genet**, p.585-91, 2011.

Maltecca, C., Khatib, H., Schutzkus, V. R., Hoffman, P. C., & Weigel, K. A. Changes in conception rate, calving performance, and calf health and survival from the use of crossbred Jersey x Holstein sires as mates for Holstein dams. **Journal of Dairy Science**, 89(7), p.2747–2754, 2006.

Marín-Garzón, N. A., Magalhães, A. F. B., Schmidt, P. I., Serna, M., Fonseca, L. F. S., Salatta, B. M., Frezarim, G. B., Fernandes-Júnior, G. A., Bresolin, T., Carvalheiro, R., & Albuquerque, L. G. Genome-wide scan reveals genomic regions and candidate genes underlying direct and maternal effects of preweaning calf mortality in Nellore cattle. **Genomics**, 113(3), p.1386–1395, 2021.

Mark, T. Applied genetic evaluations for production and functional traits in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, 87(8), p.2641–2652, 2004.

Matilainen, K., Mrode, R., Strandén, I., Thompson, R., & Mäntysaari, E. A. Linear-threshold animal model for birth weight, gestation length and calving ease in United Kingdom Limousin beef cattle data. **Livestock Science**, 122(2–3), p.143–148, 2009.

Matukumalli, L. K., Lawley, C. T., Schnabel, R. D., Taylor, J. F., Allan, M. F., Heaton, M. P., O’Connell, J., Moore, S. S., Smith, T. P. L., Sonstegard, T. S., & Van Tassell, C. P. Development and Characterization of a High Density SNP Genotyping Assay for Cattle. **PLoS ONE**, 4(4), 2009.

McClintock, S., Poole, R., Beard, K., & Goddard, M. Cross breeding in dairy cattle: The effect on calving ease. **Interbull Bulletin**, p.113–114, 2004.

- Mee, J. F. Why do so many calves die on modern dairy farms and what can we do about calf welfare in the future? **Animals**, 3(4), p.1036–1057, 2013.
- Mei, Y., Chen, M. J. M., Liang, H., & Ma, L. A four-gene signature predicts survival and anti-CTLA4 immunotherapeutic responses based on immune classification of melanoma. **Communications Biology**, 4(1), p.1–12, 2021.
- Meijer, H. A., Van De Pavert, S. A., Stroband, H. W. J., & Boerjan, M. L. Expression of the organizer specific homeobox gene Goosecoid (*gsc*) in porcine embryos. **Molecular Reproduction and Development**, 55(1), p.1–7, 2000.
- Mekonnen, Y. A., Gültas, M., Effa, K., Hanotte, O., & Schmitt, A. O. Identification of Candidate Signature Genes and Key Regulators Associated With Trypanotolerance in the Sheko Breed. **Frontiers in Genetics**, p.1–20, 2019.
- Meuwissen, T. H. E., Hayes, B. J., & Goddard, M. E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. **Genetics**, 157(4), p.1819–1829, 2001.
- Meyer, C. L., Berger, P. J., Koehler, K. J., Thompson, J. R., & Sattler, C. G. Phenotypic trends in incidence of stillbirth for Holsteins in the United States. **Journal of Dairy Science**, 84(2), p.515–523, 2001.
- Miglior, F., Fleming, A., Malchiodi, F., Brito, L. F., Martin, P., & Baes, C. F. A 100-Year Review: Identification and genetic selection of economically important traits in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, 100(12), p.10251–10271, 2017.
- Misztal, I., Gianola, D., & Foulley, J. L. Computing Aspects of a Nonlinear Method of Sire Evaluation for Categorical Data. **Journal of Dairy Science**, 72(6), p.1557–1568, 1989
- Misztal, Ignacy, Lourenco, D., & Legarra, A Current status of genomic evaluation. **Journal of Animal Science**, 98(4), p.1–14, 2020.
- Mkize, N., Maiwashe, A., Dzama, K., Dube, B., & Mapholi, N. Suitability of gwas as a tool to discover snps associated with tick resistance in cattle: A review. **Pathogens**, 10(12), p.1–23, 2021.
- Moreira, D. A., Farias, L. B., Lopes, M. G., Brauner, C. C., Schmitt, E., Rabassa, V. R., & Pesquisa, D. The occurrence of diseases and their relationship with passive immune transfer in Holstein dairy calves submitted to individual management in southern Brazil **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. p.1075–1084, 2020.
- Mötus, K., Viltrop, A., & Emanuelson, U. Reasons and risk factors for beef calf and youngstock on-farm mortality in extensive cow-calf herds. **Animal**, 12(9), p.1958–1966, 2018.
- Müller, M. P., Rothhammer, S., Seichter, D., Russ, I., Hinrichs, D., Tetens, J., Thaller, G., & Medugorac, I. Genome-wide mapping of 10 calving and fertility traits in Holstein dairy cattle with special regard to chromosome 18. **Journal of Dairy Science**, 100(3), p.1987–2006, 2017.
- Muñoz, P. R., Resende, M. F. R., Gezan, S. A., Resende, M. D. V., de los Campos,

G., Kirst, M., Huber, D., & Peter, G. F. Unraveling additive from nonadditive effects using genomic relationship matrices. **Genetics**, *198*(4), p.1759–1768, 2014.

Muranen, T. A., Khan, S., Fagerholm, R., Aittomäki, K., Cunningham, J. M., Dennis, J., Leslie, G., McGuffog, L., Parsons, M. T., Simard, J., Slager, S., Soucy, P., Easton, D. F., Tischkowitz, M., Spurdle, A. B., Schmutzler, R. K., Wappenschmidt, B., Hahnen, E., Hooning, M. J., ... Nevanlinna, H. Association of germline variation with the survival of women with BRCA1/2 pathogenic variants and breast cancer. **Npj Breast Cancer**, *6*(1), p.1–13, 2020.

Nagao, Y., Saeki, K., Nagai, M., & Hoshi, M. Early Development of Bovine Embryos. **Journal of Reproduction and Development**, *41*(5), 1995.

Narayan, E., Sawyer, G., Fox, D., Smith, R., & Tilbrook, A. Interplay Between Stress and Reproduction: Novel Epigenetic Markers in Response to Shearing Patterns in Australian Merino Sheep (*Ovis aries*). **Frontiers in Veterinary Science**, p.1–13, 2022.

Nayeri, S., Sargolzaei, M., Abo-Ismael, M. K., May, N., Miller, S. P., Schenkel, F., Moore, S. S., & Stothard, P. (2016). Genome-wide association for milk production and female fertility traits in Canadian dairy Holstein cattle. **BMC Genetics**, *17*(1), p.1–11, 2016.

Negussie, E., Strandén, I., & Mäntysaari, E. A.. Genetic association of clinical mastitis with test-day somatic cell score and milk yield during first lactation of finnish ayrshire cows. **Journal of Dairy Science**, *91*(3), p.1189–1197, 2008.

Nelen, W. L. D. M., Blom, H. J., Steegers, E. A. P., Den Heijer, M., & Eskes, T. K. A. B. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: A meta-analysis. **Fertility and Sterility**, *74*(6), p.1196–1199, 2000

Neuenschwander, T. F. O., Miglior, F., Jamrozik, J., Berke, O., Kelton, D. F., & Schaeffer, L. R. Genetic parameters for producer-recorded health data in Canadian Holstein cattle. **Animal**, *6*(4), p.571–578, 2012.

Nilforooshan, M. A., & Saavedra-Jiménez, L. A. Ggroups: An R package for pedigree and genetic groups data. **Hereditas**, *157*(1), p.1–9, 2020.

Nkrumah, J. D., Li, C., Yu, J., Hansen, C., Keisler, D. H., & Moore, S. S. Polymorphisms in the bovine leptin promoter associated with serum leptin concentration , growth , feed intake , feeding behavior , and measures of carcass merit. **Journal of Animal Science**, *83*, p.20–28, 2005.

OECD/FAO. (2022). Chapter 7. Dairy and dairy products. *OECD-FAO Agricultural Outlook 2022-2031*, 212–223. http://www.fao.org/3/CA4076EN/CA4076EN_Chapter7_Dairy.pdf

Oliveira Junior, G. A., Schenkel, F. S., Alcantara, L., Houlihan, K., Lynch, C., & Baes, C. F. Estimated genetic parameters for all genetically evaluated traits in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, *104*(8), p.9002–9015, 2021.

Olson, K. M., Cassell, B. G., McAllister, A. J., & Washburn, S. P. Dystocia, stillbirth, gestation length, and birth weight in Holstein, Jersey, and reciprocal crosses from a planned experiment. **Journal of Dairy Science**, *92*(12), 6167–6175,

2009

Pelissier, P., Delourme, D., Germot, A., Blanchet, X., Becila, S., Maftah, A., Leveziel, H., Ouali, A., & Bremaud, L. An original SERPINA3 gene cluster: Elucidation of genomic organization and gene expression in the *Bos taurus* 21q24 region. **BMC Genomics**, *9*, p.1–15, 2008.

Peters, S. O., Kızılkaya, K., Ibeagha-Awemu, E. M., Sinecen, M., & Zhao, X.. Comparative accuracies of genetic values predicted for economically important milk traits, genome-wide association, and linkage disequilibrium patterns of Canadian Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, *104*(2), p.1900–1916, 2021.

Pur, D. C., Bradley, D. G., Kearney, J. F., & Berry, D. P. Genome-wide association study for calving traits in Holstein – Friesian dairy cattle. **Animal**, p.224–235, 2014.

Purfield, D. C., Bradley, D. G., Evans, R. D., Kearney, F. J., & Berry, D. P. Genome-wide association study for calving performance using high-density genotypes in dairy and beef cattle. **Genetics Selection Evolution**, p.1–13, 2015.

Raboisson, D., Delor, F., Cahuzac, E., Gendre, C., Sans, P., & Allaire, G. Perinatal, neonatal, and rearing period mortality of dairy calves and replacement heifers in France. **Journal of Dairy Science**, *96*(5), p.2913–2924, 2013.

Reimus, K., Alvåsen, K., Emanuelson, U., Viltrop, A., & Mõtus, K. Herd level risk factors for cow and calf on farm mortality in Estonian dairy herds. **Acta Veterinaria Scandinavica**, 1–15, 2020.

Renella, R., Roberts, N. A., Brown, J. M., De Gobbi, M., Bird, L. E., Hassanali, T., Sharpe, J. A., Sloane-Stanley, J., Ferguson, D. J. P., Cordell, J., Buckle, V. J., Higgs, D. R., & Wood, W. G. Codanin-1 mutations in congenital dyserythropoietic anemia type 1 affect HP1 α localization in erythroblasts. **Blood**, *117*(25), p.6928–6938, 2011.

Saatchi, M., Schnabel, R. D., Taylor, J. F., & Garrick, D. J. Large-effect pleiotropic or closely linked QTL segregate within and across ten US cattle breeds. **BMC Genomics**, *15*(1), 2014.

Sahana, G., Gulbrandsen, B., & Lund, M. S. Genome-wide association study for calving traits in Danish and Swedish Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, *94*(1), p.479–486, 2011.

Sahin, A., Ulutas, Z., Adkinson, A. Y., & Adkinson, R. W. Estimates of phenotypic and genetic parameters for birth weight of Brown Swiss calves in Turkey using an animal model. **Tropical Animal Health and Production**, *44*(5), p.1027–1034, 2012.

Schmid, M., & Bennewitz, J. Invited review: Genome-wide association analysis for quantitative traits in livestock - A selective review of statistical models and experimental designs. **Archives Animal Breeding**, *60*(3), p.335–346, 2017.

Sewalem, A., Kistemaker, G. J., & Miglior, F. Relationship between female fertility and production traits in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, *93*(9), p.4427–4434, 2010.

Seyed Almoosavi, S. M. M., Ghoorchi, T., Naserian, A. A., Khanaki, H., Drackley, J. K., & Ghaffari, M. H. Effects of late-gestation heat stress independent of reduced feed intake on colostrum, metabolism at calving, and milk yield in early lactation of dairy cows. **Journal of Dairy Science**, *104*(2), p.1744–1758, 2021.

Sherva, R., & Farrer, L. A. Power and pitfalls of the genome-wide association study approach to identify genes for Alzheimer's disease. **Current Psychiatry Reports**, *13*(2), p.138–146, 2011.

Silvestre, A., Martins, Â., Santos, V., & Colaço, J. Genetic parameters of calving ease in dairy cattle using threshold and linear models. **Italian Journal of Animal Science**, *18*(1), p.80–87, 2019.

Simmons, R. M., Satterfield, M. C., Welsh, T. H., Bazer, F. W., & Spencer, T. E. (2010). HSD11B1, HSD11B2, PTGS2, and NR3C1 expression in the peri-implantation ovine uterus: Effects of pregnancy, progesterone, and interferon tau. **Biology of Reproduction**, *82*(1), p.35–43, 2010.

Song, Y., Sun, L., Yang, H., Hua, G., Guo, A., & Yang, L. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism is associated with abortion in Chinese Holstein cows. **African Journal of Biotechnology**, *10*(64), p.13999–14004, 2011.

Steinbock, L., Näsholm, A., Berglund, B., Johansson, K., & Philipsson, J. Genetic effects on stillbirth and calving difficulty in Swedish Holsteins at first and second calving. **Journal of Dairy Science**, *86*(6), p.2228–2235, 2003.

Strandén, I., & Garrick, D. J. Derivation of equivalent computing algorithms for genomic predictions and reliabilities of animal merit. **Journal of Dairy Science**, *92*(6), p.2971–2975, 2009.

Sweett, H., Fonseca, P. A. S., Suárez-Vega, A., Livernois, A., Miglior, F., & Cánovas, A. Genome-wide association study to identify genomic regions and positional candidate genes associated with male fertility in beef cattle. **Scientific Reports**, *10*(1), p.1–14, 2020.

Swegen, A., Grupen, C. G., Gibb, Z., Baker, M. A., de Ruijter-Villani, M., Smith, N. D., Stout, T. A. E., & Aitken, R. J. From Peptide Masses to Pregnancy Maintenance: A Comprehensive Proteomic Analysis of The Early Equine Embryo Secretome, Blastocoel Fluid, and Capsule. **Proteomics**, *17*(17–18), p.1–13, 2017.

Taga, H., Chilliard, Y., Meunier, B., Chambon, C., Picard, B., Zingaretti, M. C., Cinti, S., & Bonnet, M. Cellular and molecular large-scale features of fetal adipose tissue: Is bovine perirenal adipose tissue Brown? **Journal of Cellular Physiology**, *227*(4), p.1688–1700, 2012.

Tanaka S. Transcriptional regulation of the hypocretin/orexin gene. **Vitam Horm**; *v89*,p75-90, 2012.

Thomasen, J. R., Guldbrandtsen, B., Sørensen, P., Thomsen, B., & Lund, M. S. Quantitative trait loci affecting calving traits in Danish Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, *91*(5), p.2098–2105, 2008.

Top three reasons for culling in Canadian dairy herds, Disponivel em: Canadian

Dairy Information Center, Culling Rates, <http://www.dairyinfo.gc.ca>. **Canadian Dairy network** (2014)

Tsai, S., Fournier, L. A., Chang, E. Y. C., Wells, J. P., Minaker, S. W., Zhu, Y. D., Wang, A. Y. H., Wang, Y., Huntsman, D. G., & Stirling, P. C. ARID1A regulates R-loop associated DNA replication stress. **PLoS Genetics**, *17*(4), 2021.

Unalan, A. Estimation of genetic parameters and correlations among some body measurements of holstein calves and effects of these measurements on calving difficulty. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, *8*(8), p.1589–1594, 2009.

Urdaz, J. H., Overton, M. W., Moore, D. A., & Santos, J. E. P. Technical note: Effects of adding shade and fans to a feedbunk sprinkler system for preparturient cows on health and performance. **Journal of Dairy Science**, *89*(6), p.2000–2006, 2006.

Ustiyana, V., Wang, I. C., Ren, X., Zhang, Y., Snyder, J., Xu, Y., Wert, S. E., Lessard, J. L., Kalin, T. V., & Kalinichenko, V. V. Forkhead box M1 transcriptional factor is required for smooth muscle cells during embryonic development of blood vessels and esophagus. **Developmental Biology**, *336*(2), p.266–279, 2009.

Vanderick, S., Troch, T., Gillon, A., Glorieux, G., & Gengler, N. Genetic parameters for direct and maternal calving ease in Walloon dairy cattle based on linear and threshold models. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, *131*(6), p.513–521, 2014.

VanRaden, P. M. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of Dairy Science**, *91*(11), p.4414–4423, 2008.

VanRaden, P. M., Sanders, A. H., Tooker, M. E., Miller, R. H., Norman, H. O., Kuhn, M. T., & Wiggans, G. R. Development of a national genetic evaluation for cow fertility. **Journal of Dairy Science**, *87*(7), p.2285–2292, 2004.

Velikorodnaya, Y. I., Prikhodko, S. A., Ushakov, M. A., Ushakova, Z. S., Sharonov, D. S., & Antonov, V. A. Environmental influence on the features of the formation of placental structures in cow. IOP Conference Series: **Earth and Environmental Science**, *965*(1), 2022.

Wang, F., Shi, Z., Wang, P., You, W., & Liang, G. Comparative Proteome Profile of Human Placenta from Normal and Preeclamptic Pregnancies. **PLoS ONE**, *8*(10), p.1–10, 2013.

Wang, H., Misztal, I., Aguilar, I., Legarra, A., & Muir, W. M. (2012). Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. **Genetics Research**, *94*(2), p.73–83, 2012.

Wang, Z., & Chatterjee, N. Increasing mapping precision of genomewide association studies: To genotype and impute, sequence, or both? **Genome Biology**, *18*(1), p.17–19, 2017.

Wu, J., Wang, J., Yue, B., Xing-tang, F., Zhang, C., Ma, Y., Hu, L., Bai, Y., Qi, X., & Chen, H. Research on association between variants and haplotypes of

TRPV1 and TRPA1 genes with growth traits in three cattle breeds. **Animal Biotechnology**, *30*(3), p.202–211, 2019.

Xiang, R., MacLeod, I. M., Daetwyler, H. D., de Jong, G., O'Connor, E., Schrooten, C., Chamberlain, A. J., & Goddard, M. E. Genome-wide fine-mapping identifies pleiotropic and functional variants that predict many traits across global cattle populations. **Nature Communications**, *12*(1), p.1–13, 2021.

Yao, C., Weigel, K. A., & Cole, J. B. Short communication: Genetic evaluation of stillbirth in US Brown Swiss and Jersey cattle. **Journal of Dairy Science**, *97*(4), p.2474–2480, 2014.

Yin, T., & König, S. Genetic parameters for body weight from birth to calving and associations between weights with test-day, health, and female fertility traits. **Journal of Dairy Science**, *101*(3), p.2158–2170, 2018.

Zhang, Y., Zhang, Y., Zhao, L., Shi, J., & Yang, H. Plasma SerpinA5 in conjunction with uterine artery pulsatility index and clinical risk factor for the early prediction of preeclampsia. **PLoS ONE**, *16*(10 October), p.1–12, 2021.

Zhang H, Wang Y, Chang Y, Luo H, Brito LF, Dong Y, Shi R, Wang Y, Dong G, Liu L. Mortality-Culling Rates of Dairy Calves and Replacement Heifers and Its Risk Factors in Holstein Cattle. **Animals**, p.730, 2019

Zhou, C., Li, C., Cai, W., Liu, S., Yin, H., Shi, S., Zhang, Q., & Zhang, S. Genome-wide association study for milk protein composition traits in a chinese holstein population using a single-step approach. **Frontiers in Genetics**, p.1–17, 2019.

VI – CONSIDERAÇÕES FINAIS

As baixas herdabilidades para características de parto observadas foram corroboradas pelo GWAS onde poucos marcadores explicaram mais de 0,03% da variância genética total. As baixas variâncias genéticas e fenotípicas para características de parto indicam que a influência do ambiente é maior nesses fenótipos. Nesse contexto, o manutenção dos programas de nutrição, sanidade, bem-estar animal, entre outros fatores externos, é fundamental para melhorar os parâmetros nos rebanhos. Embora as baixas herdabilidades, é possível obter ganhos genéticos nessas características mediante a seleção genômica. A exploração de regiões genômicas aqui descobertas, e outras já reportadas, vai permitir aprofundar na arquitetura genética do complexo de parto na raça Jersey. Em complemento, o refinamento dessas regiões genômicas pode ser uma abordagem para aprofundar no entendimento genômico da fisiologia do Parto.

