

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**ANÁLISE GENÔMICA DA CARACTERÍSTICA HABILIDADE
DE PERMANÊNCIA EM BOVINOS DA RAÇA NELORE**

Daniela Barreto Amaral Teixeira

Médica Veterinária

2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**ANÁLISE GENÔMICA DA CARACTERÍSTICA HABILIDADE
DE PERMANÊNCIA EM BOVINOS DA RAÇA NELORE**

Daniela Barreto Amaral Teixeira

Orientador: Prof. Dra. Lucia Galvão de Albuquerque

Coorientador: Dr. Gerardo Alves Fernandes Júnior

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Genética e Melhoramento Animal.

2016

Teixeira, Daniela Barreto Amaral
T266a Análise genômica da característica habilidade de permanência em
bovinos da raça nelore / Daniela Barreto Amaral Teixeira. --
Jaboticabal, 2016
xiii, 25 p. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016
Orientadora: Lucia Galvão Albuquerque
Co-orientador: Gerardo Fernandes Alves Júnior
Banca examinadora: Henrique Nunes de Oliveira, Raphael Bernal
Costa
Bibliografia

1. Bovinos de Corte. 2. Característica Reprodutiva. 3. GWAS. 4.
Parametros Genéticos. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias.

CDU 636.082:636.2

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação –
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

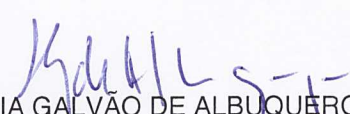
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: ANÁLISE GENÔMICA DA CARACTERÍSTICA HABILIDADE DE PERMANÊNCIA EM BOVINOS DA RAÇA NELORE

AUTORA: DANIELA BARRETO AMARAL TEIXEIRA

ORIENTADORA: LUCIA GALVÃO DE ALBUQUERQUE

CO-ORIENTADOR: GERARDO ALVES FERNANDES JÚNIOR

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em GENÉTICA E MELHORAMENTO ANIMAL, pela Comissão Examinadora:


Profa. Dra. LUCIA GALVÃO DE ALBUQUERQUE
Departamento de Zootecnia / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Prof. Dr. HENRIQUE NUNES DE OLIVEIRA
Departamento de Zootecnia / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Prof. Dr. RAPHAEL BERMAL COSTA
Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia / Universidade Federal da Bahia / Salvador/BA

Jaboticabal, 20 de junho de 2016

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

DANIELA BARRETO AMARAL TEIXEIRA – nascida em dia 12 de janeiro de 1985, na cidade Palestina, São Paulo, filha de Sergio Amaral Teixeira e Ilisete Marilza Barreto Amaral Teixeira. Iniciou o curso de Medicina Veterinária em agosto de 2003 na Universidade Federal de Minas Gerais, e obteve o título de bacharel em Medicina Veterinária em agosto de 2008. Em agosto de 2014, ingressou no curso de mestrado pelo Programa de Pós-graduação em Genética e Melhoramento Animal na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Campus Jaboticabal sob orientação da Prof. Dra. Lúcia Galvão de Albuquerque e coorientação do Dr. Gerardo Alves Fernandes Júnior. Foi bolsista CNPQ pelo período de 01 de agosto de 2014 a 20 de Junho de 2016.

“E segue em paz na estrada que a vida te traçou, na certeza de que apesar de todas as inquietações a que nos submete, o mundo é criação Divina, e que, trabalhando e servindo em paz, qualquer pessoa pode ser feliz”.

Emmanuel

Aos meus pais, Sergio e Ilisete, e a meu marido, Diego, por me apoiarem incondicionalmente em todas as minhas escolhas. As minhas irmãs, pela amizade e companheirismo.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade da vida. Aos meus pais Sergio e Ilisete, por serem exemplos de amor, honestidade e caráter. A meu marido, Diego, pelo companheirismo e por sempre me incentivar a crescer. A todos meus familiares, que sempre me apoiaram nas minhas escolhas e são o meu porto seguro.

A minha orientadora, Profa. Dra. Lucia Galvão Albuquerque, pelo apoio e por me ensinar que um trabalho bem feito é resultado de dedicação, repetição e integridade.

Ao meu coorientador, Dr. Gerardo Junior, pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho, atenção e disponibilidade.

Aos membros da banca examinadora Dr. Roberto Carvalheiro, Dr. Henrique Nunes de Oliveira e Dr. Raphael Bernal Costa pelas sugestões que contribuíram para aprimorar este trabalho.

Obrigada especialmente aos Dr. Diogo Garcia, Dra. Ana Fabricia Braga, Dr. Daniel Gordo e Doutoranda Danielly Beraldo, sem vocês o desenvolvimento desse trabalho seria muito mais difícil. Muito obrigada pelos conhecimentos ensinados.

A todos os amigos da Pós-Graduação de Genética e Melhoramento Animal pela amizade, horas de estudos e por toda ajuda e paciência. Em especial: Ana, Lúcio, Ana Paula, Lucas, Bianca, Leticia, Tonussi e Laiza, vocês tornaram essa caminhada mais leve e divertida.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudos concedida no curso de mestrado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro do projeto temático (Processo 2009/16118- 5). Ao CNPq pelo apoio financeiro do projeto de genômica (Nº 559631/2009-0/Edital MCT/CNPq/CT-AGRO/CT-BIOTEC n º42/2009 - Rede GENOPROT).

A todos que contribuíram em algum momento, mas minha memória não permitiu citar.

SUMÁRIO

RESUMO.....	ii
ABSTRACT	iii
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE FIGURAS	v
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1 Importância Econômica das características reprodutivas	3
2.2 Associação genômica ampla.....	5
3 MATERIAL E MÉTODOS	7
3.1 Dados fenotípicos	7
3.2 Dados genotípicos	8
3.3 Análises Estatísticas	9
3.4 Identificação de genes e análises funcionais	10
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	10
5 CONCLUSÃO.....	17
6 REFERÊNCIAS.....	18

ANÁLISE GENÔMICA DA CARACTERÍSTICA HABILIDADE DE PERMANÊNCIA EM BOVINOS DA RAÇA NELORE.

RESUMO - A habilidade de permanência (HP), que pode ser definida como a probabilidade de uma vaca parir numa determinada idade, dado que ela teve esta oportunidade, é uma característica reprodutiva de grande importância em bovinos de corte, estando diretamente relacionada à produtividade do rebanho. O objetivo deste trabalho foi estimar parâmetros genéticos e identificar possíveis regiões do genoma que estejam associadas com a expressão fenotípica da HP de vacas da raça Nelore. Os componentes de variância foram estimados por inferência bayesiana utilizando um modelo de limiar no qual foram considerados os efeitos sistemáticos de grupos de contemporâneos e precocidade sexual, e os efeitos aleatórios de animal e resíduo. Os efeitos dos SNPs foram estimados por meio da metodologia ssGBLUP, sendo utilizados na análise 2838 animais genotipados com o painel de alta densidade da Illumina (Bovine HD Assay Illumina, San Diego, CA, USA). A variância explicada por janelas formadas por 200 SNPs consecutivos foi utilizada na identificação das regiões de maior efeito sobre a expressão da característica HP. A herdabilidade encontrada utilizando a matriz A (pedigree) foi de $0,11 \pm 0,01$ e utilizando a matriz H (matriz de parentesco que combina a informação de pedigree e dos SNPs) de $0,14 \pm 0,01$. Foram encontrados 147 genes candidatos para a característica habilidade de permanência em regiões dos cromossomos 1, 2, 5, 6, 9, 20 e no cromossomo sexual X. Novas regiões candidatas para a característica habilidade de permanência foram detectadas e a maioria está relacionada a funções reprodutivas, imunológicas e ligadas ao sistema nervoso.

Palavras-chave: Bovinos de corte, característica reprodutiva, GWAS, parâmetros genéticos

GENOMIC ANALYSIS FOR STAYABILITY IN NELORE CATTLE.

ABSTRACT – Stayability, which can be defined as the probability of a cow calving to a certain age since it has this opportunity, is a reproduction trait of great importance in beef cattle and is directly related to the productivity of the herd. The objective of this study was to estimate variance components through single-step G-BLUP methodology, and use the solutions of the SNPs effects to identify possible regions of the genome that are associated with the phenotypic expression of stayability in Nelore cows. The variance components were estimated by Bayesian inference using a threshold model in which were considered the fixed effects of precocity and contemporary groups, and the random effects of residue and animal. The effects of SNP were estimated by ssGBLUP methodology being used for the analysis 2838 animals genotyped with the Illumina panel of high density (HD Assay Bovine Illumina, San Diego, CA , USA). A Manhattan plot containing the variance explained by the windows formed by 200 SNPs consecutive was used to identify regions of greatest effect on the expression of stayability trait. The heritability found using the A matrix was 0.11 ± 0.01 and using the H matrix was 0.14 ± 0.01 . 147 potential genes for stayability were found in regions of chromosomes 1,2,5,6,9,20 and sexual chromosome X. New candidate regions for stayability were detected and most of them are related to reproductive, immune and nervous system.

Keywords: beef cattle, reproductive trait, GWAS, genetic parameters

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Descrição das frequências e porcentagens para Habilidade de Permanência (HP), Precocidade e Grupo de Contemporâneos (GC).....	8
Tabela 2. Genes relacionados com Stayability, com base na maior variância genética explicada pelas janelas de 200 SNPs* usando o método GBLUP single step.	13

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Manhattan plot para habilidade de permanência. Os eixos y e x indicam a proporção de variância genética explicada por janelas de 200 SNPs adjacentes e o número de cromossomo, respectivamente.	12
Figura 2. Rede de processos biológicos de genes relacionados à habilidade de permanência. O tamanho dos nós reflete a significância estatística dos termos (p-value ajustado pela estatística de Bonferroni).....	16

1 INTRODUÇÃO

A preocupação com o aumento da população mundial e, conseqüentemente, da demanda por alimentos está cada vez mais presente no mundo todo. Uma das soluções apontadas para amenizar uma possível crise na produção de alimentos é o aumento da produtividade animal. De acordo com a previsão da FAO, até 2050 o Brasil deverá ser responsável por fornecer 40% da demanda mundial de alimentos. Atualmente, segundo o IBGE (2014), o país possui aproximadamente, 219 milhões de bovinos.

Quando se fala em aumento de produtividade no setor agropecuário, especialmente em bovinos de corte, os índices reprodutivos estão entre os pontos mais importantes a serem considerados. Segundo Brumatti et al. (2011) em um estudo com bovinos da raça nelore, as características reprodutivas podem ser de quatro a treze vezes mais importantes economicamente que as de crescimento.

Segundo Silva et al. (2003), as matrizes representam a categoria animal que consome a maior parte do recurso alimentício disponível ao rebanho. A manutenção das matrizes é, portanto, um dos principais componentes dos custos de produção da pecuária de corte, e esses custos aumentam quando as taxas reprodutivas do rebanho são baixas (MERCADANTE et al. 1996). De acordo com Parnell (2001), quando os índices reprodutivos estão baixos, torna-se praticamente impossível a seleção de novilhas para reposição. Portanto, é importante que a vaca permaneça no rebanho pelo menos até obter um retorno econômico compatível com os seus custos de cria, cria e manutenção (FORMIGONI et al. 2002; MWANSA et al. 2002).

As características reprodutivas de fêmeas, antes pouco exploradas nos programas de melhoramento de gado de corte, provavelmente devido à grande ênfase empregada na seleção e avaliação de reprodutores machos e devido às baixas herdabilidades e dificuldade de mensuração, vêm ganhando cada vez mais importância.

Entre as características reprodutivas de fêmeas com grande apelo econômico está a habilidade de permanência (HP) ou *stayability*, que é definida como a probabilidade da vaca estar presente no rebanho a uma idade específica, dado que

teve a chance de alcançar esta idade (HUDSON & VAN VLECK, 1981). Segundo Silva et al. (2003), a inclusão desta característica nos programas de avaliação genética poderia permitir a seleção de touros que produzam filhas mais longevas.

A HP é uma característica medida tardiamente na vida do animal, sendo mensurada apenas em fêmeas, machos devem ser avaliados por meio de teste de progênie, o que eleva o intervalo de geração. Além disto, em geral, esta característica apresenta baixa herdabilidade, o que contribui para que a mesma não seja, comumente, utilizada como critério de seleção em bovinos de corte. Marcondes et al. (2005) e Melis et al. (2010), por exemplo, reportaram herdabilidades de 0,07 e 0,10 respectivamente para a característica habilidade de permanência em bovinos da raça nelore.

Atualmente, a incorporação de marcadores do tipo polimorfismo de base única (SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*) nas análises, tem possibilitado avaliações genéticas mais acuradas para diversas características produtivas, com especial vantagem para a avaliação de características de expressão tardia e que necessitam da implementação de um teste de progênie para avaliação de touros, como é o caso da habilidade de permanência no rebanho (VAN EENENNAAM et al., 2014). Uma maneira simples e prática de se considerar os SNPs na avaliação genética da característica de interesse é por meio da implementação da metodologia do single-step GBLUP (ssGBLUP), proposta por Misztal et al. (2009). Esse método possui como principal vantagem a possibilidade de combinar simultaneamente nas análises, toda a informação disponível, incluindo os fenótipos, a informação de pedigree e dos marcadores SNPs. Com o ssGBLUP, podem se utilizar as soluções das equações dos modelos mistos para a realização de um estudo de associação genômica ampla, com o objetivo de investigar as potenciais regiões genômicas envolvidas com a expressão fenotípica da característica investigada (LEGARRA et al., 2009).

Com os estudos de GWAS, alguns genes associados às características reprodutivas em bovinos têm sido descritos na literatura, para animais de origem zebuína (COSTA, 2015; PETERS et al., 2013; MCDANELD et al., 2014; MELO, 2015). Entretanto, poucos trabalhos foram publicados para a característica de habilidade de permanência na raça Nelore.

O objetivo do presente estudo foi investigar as regiões genômicas de maior efeito sobre a expressão da característica habilidade de permanência na raça Nelore. A identificação dessas regiões genômicas possibilita o melhor entendimento e avaliação desta característica, além de indicar genes candidatos para futuros estudos.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Importância Econômica das características reprodutivas

Nos últimos anos têm crescido a atenção para as características reprodutivas mensuradas diretamente nas fêmeas devido à importância econômica que estas exercem na pecuária de corte (SANTANA Jr et al., 2012). Para Koots e Gibson (1998) fertilidade de vacas, mortalidade de bezerros, ingestão residual de alimentos e rendimento de carcaça, estão entre as principais características a serem trabalhadas em um programa de melhoramento genético animal, uma vez que aumentam os lucros devido a possibilidade de animais parirem mais jovens, terem mais animais para serem vendidos (descarte, pois é maior o número de novilhas de reposição), e aumento no número de matrizes com mais de 2 partos que têm menor dificuldade de parição e, geralmente, apresentam bezerros mais pesados.

Krupa et al. (2005), trabalhando com um modelo bioeconômico em gado de corte, reportaram que a vida produtiva da vaca foi a característica mais importante economicamente, seguida do peso à desmama e ao ano. A importância das características de fertilidade também foi observada por Wolfova et al. (2005), que concluíram que o desempenho reprodutivo e a longevidade das vacas foram as características de maior importância econômica ao avaliarem 16 características em três rebanhos de bovinos da raça Charolês.

Dentre as características reprodutivas consideradas de relevância econômica está a habilidade de permanência. Essa característica é medida de forma binária ou dicotômica, indicando se a vaca permanece no rebanho até uma idade específica (sucesso) ou não (fracasso). Dependendo dos pontos iniciais e finais adotados,

ocorrem mudanças na sua aplicação e interpretação. O ponto inicial considerado pode ser, por exemplo, o nascimento, o acasalamento ou o primeiro parto, enquanto que o ponto final no geral, é a sobrevivência aos 5 ou 6 anos de idade (SILVA et al., 2003). Geralmente, o manejo reprodutivo adotado em rebanhos comerciais de gado de corte impede que as vacas que não emprenharam na estação de monta continuem no plantel. Assim, se uma vaca produz um bezerro em determinada idade, é porque vinha parindo regularmente nos anos anteriores.

Já em bovinos de leite a habilidade de permanência no rebanho é considerada uma característica produtiva e não somente reprodutiva como em bovinos de corte. Segundo MADALENA et al. (1986), a permanência da vaca no rebanho depende da sua produção de leite. As características de longevidade, como por exemplo, duração da vida produtiva e vida útil, refletem o desempenho de uma vaca ao longo de toda a sua vida e podem ser medidas como sendo a duração do desempenho produtivo no rebanho (diferença entre a data do nascimento ou primeiro parto e a data do descarte ou último registro de produção), medida em meses ou dias, ou número total de lactações.

Em animais da raça nelore, segundo Formigoni et al. (2006), a taxa de prenhez e habilidade de permanência são dependentes entre si. O desempenho produtivo das novilhas depende da idade em que entram em reprodução pela primeira vez. Quanto mais cedo elas parirem maior será sua vida reprodutiva e, com isso, haverá aumento na produtividade do sistema de cria (BERETTA et al., 2001; FORMIGONI et al., 2006).

Snelling et al. (1995) estudaram a habilidade de permanência em diferentes idades na raça Angus. Segundo os autores, nesta raça a HP aos seis anos apresenta estimativa de herdabilidade elevada bem como representa o ponto de equilíbrio econômico, ou seja, é a idade na qual a matriz paga seus custos de cria, cria e manutenção no sistema de produção. Segundo Nieto et al. (2007), na maioria dos trabalhos considera-se os 72 meses de idade como ponto final para medir a HP, incluindo as matrizes que tiveram três partos ou mais até esta idade. Melis et al. (2007) estudaram a HP em um rebanho de vacas da raça Nelore, aos cinco, seis e sete anos de idade e concluíram que existe variabilidade genética adequada entre os animais para justificar a inclusão desta característica em programas de

melhoramento genético e que a seleção seria mais eficiente considerando a fêmea que permaneceu no rebanho até os cinco anos de idade. Resultado semelhante foi observado por Barros (2006), em estudo da HP aos 48 meses, comparada às HP aos 60 e 72 meses de idade em fêmeas da raça Caracu.

Estimativas de herdabilidade menores que 0,10 para HP tem sido observadas em estudos que utilizam modelos lineares (HUDSON & VAN VLECK, 1981; VAN DORMAAL et al., 1985; SHORT &LAWLOR, 1992). Porém, segundo Ducrocq et al. (1987), os métodos não lineares podem ser melhores para detectar variação genética para este tipo de característica. Marcondes et al. (2005) obtiveram estimativa de herdabilidade de 0,16 para HP, aplicando um modelo de limiar, e de 0,13 com um modelo linear.

2.2 Associação genômica ampla

A maior parte das características economicamente relevantes aos sistemas de produção de bovinos são influenciadas por grande número de loci que, em sua maioria, exercem individualmente pequeno efeito e, portanto, apresentam o padrão poligênico de herança. Os estudos de associação genômica ampla (GWAS) se tornaram abordagens frequentes para descoberta e exploração de regiões genômicas associadas a variações existentes no âmbito dessas características (SODHI e SCHOOK, 2011).

As análises do tipo GWAS, na produção animal, podem ser realizadas pelo uso de painéis densos de SNP para pesquisar em uma determinada população ou raça, quais as variações genéticas que exercem função sobre características de relevância econômica (FRAZER et al., 2009). A abordagem do tipo GWAS auxilia a identificar regiões no genoma que através de vias biológicas responsáveis pela variação genética para o fenótipo reprodutivo de interesse, ajudam na elucidação da natureza genética dessas características.

Dentre os métodos empregados para o estudo de associação genômica ampla está o método single-step GBLUP (ssGBLUP), que integra as informações de pedigree, fenótipo e genótipo e foi proposto por Misztal et al. (2009). Segundo Wang et al. (2012), o ssGBLUP baseia-se no modelo infinitesimal, o qual assume igual

variância para todos os efeitos dos SNPs, causando uma limitação no uso da metodologia, visto que esta não é a real situação para todas as características de interesse econômico. Estes autores propuseram o ssGBLUP ponderado (WssGBLUP), que combina as informações de pedigree, fenótipo e genótipo, atribuindo pesos diferentes para os marcadores em um processo iterativo para atualizar as soluções dos SNPs. Diferentes alternativas têm sido utilizadas, entre elas, a estimação e associação de janelas de SNPs ou dos SNPs individualmente (BODDICKER et al., 2011; PETERS et al., 2012).

Alguns estudos de GWAS com características reprodutivas foram desenvolvidos em bovinos leiteiros. Kolbehdari et al. (2009), trabalhando com 462 touros da raça Holandesa no Canadá e utilizando um painel de SNP de baixa densidade (1.536 marcadores SNPs), encontraram 32 SNPs associados de forma significativa à longevidade, facilidade de parto e várias medidas indicadoras de fertilidade. Na mesma raça, Kim et al. (2009) utilizaram um painel de 9.919 marcadores SNPs e encontraram 95 marcadores significativamente associados à taxa de partos gêmeares em bovinos da raça Holandesa.

Já em bovinos de corte Macdanel et al. (2014) encontraram uma deleção no cromossomo 5 que está associada ao decréscimo da eficiência reprodutiva em *Bos indicus*. Costa et al (2015) encontraram 42 SNPs associados de forma significativa à taxa de reconcepção e 19 SNPs associados com idade ao primeiro parto em bovinos da raça Nelore.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Dados fenotípicos

O banco de dados utilizado foi oriundo do arquivo zootécnico de oito fazendas localizadas nas seguintes cidades e estados: Valparaíso/ SP, Cotegipe/ BA, Água Clara/ MS, Itaquiraí/ MS, Comodoro/ MT, Jussara/ MT, Tangará da Serra/ MT, Goianésia/ GO. As fazendas onde estão alojados estes rebanhos se dedicam à bovinocultura de corte e fazem parte da base de dados Aliança Nelore, a qual agrega informações dos programas de melhoramento genético da DeltaGen® e Paint® (CRV Lagoa).

O manejo reprodutivo adotado nas fazendas utilizadas neste trabalho consiste na realização de duas estações reprodutivas: a) uma estação de monta antecipada de fevereiro a abril, na qual novilhas com idade em torno de 14 a 18 meses são desafiadas por 60 dias à reprodução, a fim de identificar animais sexualmente precoces; b) uma estação com início em novembro e com duração de 90 dias, em que todas as fêmeas do rebanho em idade reprodutiva participam. As novilhas que não concebem na estação de monta antecipada têm uma segunda oportunidade na estação em que entram todas as matrizes. As fêmeas, novilhas e vacas, que não concebem na estação de monta normal (novembro) são descartadas.

Foram consideradas informações de 127.561 vacas, nascidas entre 1980 e 2009. A HP foi definida como uma característica binária, atribuindo-se, para cada fêmea, o valor 1 (fracasso) ou o valor 2 (sucesso). O ponto inicial adotado para HP foi a idade ao primeiro parto, sendo consideradas na análise fêmeas que tiveram idade ao primeiro parto superior a 22 meses e inferior a 45 meses de idade. Sucesso neste estudo significa que a fêmea permaneceu produtiva no rebanho por período igual ou superior a 65 meses de idade, como sugerido por Melis et al. (2007).

Os grupos de contemporâneos (GC) foram definidos como safra, fazenda e estação de nascimento (EN) da vaca, sendo que a EN foi classificada como seca (março a agosto) e águas (setembro a fevereiro). Grupos de contemporâneos sem variabilidade e/ou que apresentavam menos de quatro animais foram excluídos das análises.

A precocidade da vaca foi calculada em função da idade ao primeiro parto (IPP), sendo atribuído o escore 1 (precoce) às fêmeas com IPP menor ou igual a 31 meses e 2 (não precoce) às fêmeas com IPP superior a 31 meses.

Após a edição dos dados restaram 96.811 animais. Destes, 20.757 (21,44 %) eram precoces e 25.532 (26,37%) apresentaram o valor 2 (sucesso) para HP. O arquivo de pedigree utilizado na análise continha informações de 405.776 animais.

Tabela 1. Descrição das frequências e porcentagens para Habilidade de Permanência (HP), precocidade e grupo de contemporâneos (GC)

	Classificação	Frequência	Porcentagem %
HP	1	71279	73.63
	2	25532	26.37
Precocidade	1	20757	21.44
	2	76054	78.56
GC	Número	1119	

3.2 Dados genotípicos

O arquivo de genótipos incluiu informações de 2.025 fêmeas e 930 touros do banco de dados da Aliança Nelore, genotipados com o painel de alta densidade da Illumina (Bovine HD Assay Illumina, San Diego, CA, USA) com 777.962 SNPs (Processo FAPESP # 2009 /16118-5). Tanto SNPs localizados nos autossomos como no cromossomo X foram considerados. Na análise, o genótipo do cromossomo sexual das fêmeas, foi codificado como 0 para o homocigoto do primeiro alelo (A) , um para o heterocigoto , e dois para o homocigoto do segundo alelo (B) . Por outro lado, os SNPs do X nos machos foram codificados como 0 ou 2 sendo 0 = A₋ e 2 = B₋. Esta metodologia é a mesma adotada por Fortes et al, 2012 em estudo de associação genômica para o anestro pós-parto em animais de gado de corte de raças tropicais e da raça brahman.

O controle de qualidade dos genótipos foi realizado com auxílio do programa preGSf90 (MISZTAL et al., 2009), excluindo das análises os SNPs com MAF < 0,05 e call rate < 0,90. Após o controle de qualidade, restaram 2.838 animais e 463.345 SNPs.

3.3 Análises Estatísticas

O modelo animal genético aditivo de limiar, com efeitos sistemáticos de grupo de contemporâneos e precocidade, foi utilizado para obter soluções das equações de modelo misto.

Com auxílio do software Thrgibbsf90 (MISZTAL et al., 2002), foi ajustado um modelo linear generalizado misto com função de ligação *probit* (modelo threshold), que pode ser representado matricialmente da seguinte maneira (SORENSEN e GIANOLA, 2002):

$$\eta = X\beta + Zu + e$$

em que, η é o preditor linear, X e Z são as matrizes de incidência de efeitos sistemáticos (GC e precocidade) e aleatórios, respectivamente; β é o vetor de efeitos fixos, u é o vetor com o efeito aditivo de animal, assumindo-se $u \sim N(0, H\sigma_u^2)$, onde H é a matriz de parentesco que combina a informação do pedigree (matriz A) e dos SNPs (matriz G), conforme descrito por Aguilar et al. (2010), e σ_u^2 é a variância genética aditiva; e é o vetor de efeito residual, assumindo-se $e \sim N(0, I\sigma_e^2)$, onde I é uma matriz identidade e σ_e^2 é a variância dos efeitos residuais.

Neste modelo, a inversa do numerador da matriz de parentesco A^{-1} foi substituída por H^{-1} , de acordo com AGUILAR et al., (2010):

$$H^{-1} = A^{-1} + \begin{vmatrix} 0 & 0 \\ 0 & G^{-1} - A_{22}^{-1} \end{vmatrix}$$

onde A_{22}^{-1} é a inversa da matriz de parentesco aditivo para os animais genotipados e G^{-1} é a inversa da matriz de parentesco genômica. A matriz G foi obtida da seguinte maneira (VAN RADEN et al. 2009):

$$G = ZDZ'q$$

onde, Z é a matriz de genótipos ajustada para as frequências alélicas; D é uma matriz diagonal contendo ponderadores para os efeitos dos SNPs (inicialmente $D=I$); e q é um fator de normalização. De acordo com Vitezica et al. (2011), tais ponderadores podem ser obtidos assegurando que a diagonal média em G é próxima de A_{22}^{-1} .

Um total de 500.000 cadeias de Gibbs foram geradas nas análises. A cada 10 interações, retirou-se uma amostra, sendo considerado um burn-in de 30.000 iterações. A análise de convergência foi realizada com auxílio do

software Postgibbsf90 (MISZTAL et al., 2002) por meio do pacote Coda do programa R ((R Development Core Team, 2014).

Os efeitos dos SNPs foram obtidos de forma iterativa com auxílio do programa postGSf90, seguindo o procedimento descrito em Wang et al. (2012). A equação utilizada para calcular o efeito dos SNPs pode ser representada matricialmente como:

$$\hat{u}_s = DZ'[ZDZ']^{-1}\hat{u}_g$$

onde, \hat{u}_s é o vetor com o efeito de cada SNP, D é a matriz diagonal contendo ponderadores para o efeito dos SNPs; Z é a matriz de genótipos; \hat{u}_g é o vetor com os valores genéticos preditos para os animais genotipados. Neste estudo, \hat{u}_g foi computado uma única vez e \hat{u}_s foi obtido considerando duas iterações, sendo que na primeira iteração a matriz D era igual a uma matriz identidade e, na segunda iteração, a matriz D passou a ser uma matriz diagonal contendo os ponderadores calculados na interação anterior. O objetivo destas iterações é aumentar o peso de SNPs com grandes efeitos e diminuir aqueles com pequenos efeitos (WANG et al. 2014).

3.4 Identificação de genes e análises funcionais

Foram consideradas as dez janelas de 200 SNPs com base na maior variância genética aditiva. Os genes foram identificados utilizando o NCBI Map Viewer tool (www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/) (NCBI, 2015) - *Bos Taurus* UMD 3.1.1, Annotation Release 104 (accession GCF 000003055.6) A análise funcional dos genes mapeados foi realizada por meio do DAVID v6.7 software (<https://david.ncifcrf.gov/>). Também foi utilizado o ClueGo, um *plugin* do Cytoscape (<http://apps.cytoscape.org/apps/cluego>), para construir uma rede de genes funcionalmente agrupados em termos biológicos a fim de investigar evidências da associação dos processos biológicos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A herdabilidade estimada (h^2) para a característica habilidade de permanência foi superior quando as informações genômicas foram incluídas

nas análises por meio da matriz H . As estimativas foram de 0,14(0,01) e 0,11 (0,01), respectivamente, com as matrizes H e A , um aumento de 27% no valor da estimativa usando a matriz H . A combinação das informações genômicas e de pedigree permitiram capturar uma proporção maior da variabilidade genética aditiva da característica HP na população estudada. Este resultado provavelmente deve-se ao fato de 39% dos animais serem filhos de reprodutores múltiplos. Estes resultados concordam com o de Gordo et al. (2016), que constataram que as herdabilidades para as características de carcaça em bovinos Nelore estimadas com o método ssGBLUP foram maiores do que as obtidas com o BLUP e que a adição de informação genômica à matriz A resultou em maior variância genética aditiva estimada para as características com um menor número de observações.

Não foram encontradas na literatura estimativas de herdabilidade para habilidade de permanência obtidas utilizando a matriz H . No entanto, os resultados do presente trabalho corroboram os de outras pesquisas utilizando a matriz A . Jamrozik et al. (2013) estimaram herdabilidades variando de 0,12-0,36 para a característica em bovinos da raça Simental canadense avaliando a característica habilidade de permanência de 2 a 8 anos de idade. Na raça Nelore, Melis et al. (2010) e Guarini et. al (2010) encontraram herdabilidades de 0,10 e 0,19 respectivamente.

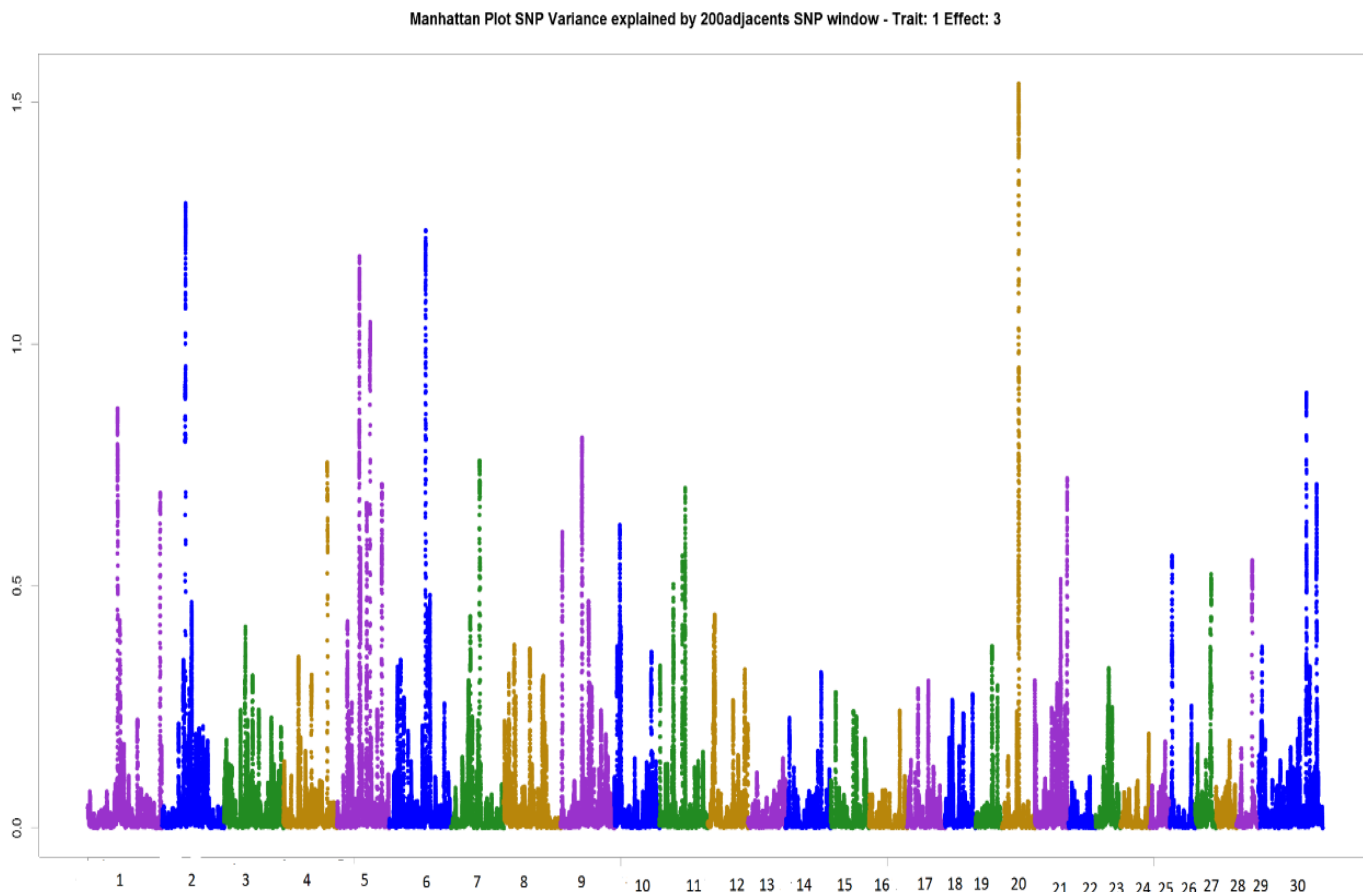


Figura 1. Manhattan plot para habilidade de permanência. Os eixos y e x indicam a proporção de variância genética explicada por janelas de 200 SNPs adjacentes e o número de cromossomo, respectivamente.

As 10 janelas que explicaram uma maior proporção da variância genética aditiva foram localizadas dentro ou perto de 147 genes que são distribuídos ao longo de seis cromossomos autossômicos (BTA 1, 2, 5, 6, 9 e 20) e no cromossomo X (Figura1) representando 10,3% da variância aditiva genética total (Tabela 1).

Tabela 2. Genes relacionados com Habilidade de Permanência, com base nas 10 janelas de 200 SNP* que explicaram a maior variância genética para a característica habilidade de permanência, usando o método GBLUP single step.

Cr	Começo-Fim (bp)	Símbolo gene	Va (%)
1	63294181-64393269	LOC104970860, LOC104970861, LOC104970862, LOC104970863, LOC104970864, IGSF11	0,86
2	49170368-50130815	LOC104971217, LOC786829, LOC526380	1,29
5	47361341-49420148	LOC100337478, TRNAC-GCA, LOC525592, LOC104969784, HELB, LOC783726, IRAK3, TRNAK-CUU, TMBIM4, LLPH, LOC100848387, HMGA2, LOC101905641, MIR763, LOC101905683, MSRB3, LOC104972440, LEMD3, WIF1, MIR2429, LOC101905989, TBC1D30, LOC101906182, GNS, RASSF3, RASSF3	1,18
5	76437773-77662501	ALG10, SYT10, PKP2, TRNAC-GCA, YARS2, DNM1L, LOC101907810, FGD4	1,04
5	102131720-104053171	CLEC4D, CLEC4E, LOC786242, CD163, LOC101908561, LOC101907409, LOC751811, LOC104972550, WC-7, LOC751788, LOC104972549, LOC751789, WC1-12, LOC100335428, LOC100336766, LOC786796, LOC100335470, LOC104972551, WC1-10, LOC100299671, WC1.3, WC1, WC1-2, WC1-8, LOC540180, LOC100139350, PEX5, LOC104972559, CLSTN3, RBP5, C1RL, LOC786586, LOC507706, LOC783686, LOC101902570, C1R, C1S, LPCAT3, EMG1, PHB2, LOC104972560, MIR141, MIR200C, PTPN6, C5H12orf57, ATN1, ENO2, LRRC23, LOC104972561, SPSB2, TPI1, USP5, CDCA3, GNB3, P3H3, GPR162, CD4, LAG3, PTMS	0,71
6	71300961-72320057	PDGFRA, LOC100296974, LOC104968886, LOC100296505, KIT, LOC104972758, LOC104972757, LOC104972756, LOC104972755, LOC104972754, LOC100138563, KDR, LOC104968888, LOC101906337	1,23
9	40739084 - 41780597	FIG4, AK9, ZBTB24, MICAL1, SMPD2, PPIL6, CD164, SESN1, ARMC2, CEP57L1, CCDC162P, LOC104969539	0,86
20	39442753-40219577	RAI14, C1QTNF3, AMACR, SLC45A2, RXFP3, ADAMTS12, LOC101902009, LOC104975280	1,54
X	125360732-125958768	ARX, POLA1, LOC100296181, PCYT1B, LOC101905398, PDK3	0,71
X	141657572-142411095	LOC101904216, TRNAD-GUC, MSL3, LOC104970633, ARHGAP6	0,90

*NCBI Symbol (Assembly Bos Taurus UMD 3.1.1, Annotation Release 104 (accession GCF 000003055.6). Cr: Cromossomo; Va: Variância genética aditiva.

Do total, 78 genes são codificadores de proteínas; quatro são transcritos para micro RNAs que desempenham papel na regulação de outros genes; quatro são transcritos para RNA transportador; 1 gene codifica a sequência de leitura aberta (ORF) de uma região de determinada proteína e 60 são LOCs que foram agrupados em genes codificadores de proteínas, pseudogenes, RNAs não codificadores desconhecidos e proteínas ainda não caracterizadas em bovinos.

No BTA1, foram identificadas algumas regiões de LOC e o gene IGSF11 (da família das imunoglobulinas). Não foram encontrados trabalhos em *Bos taurus* mas esse gene é homólogo em humanos e ratos e, segundo Suzu et. al. (2002), está ligado ao desenvolvimento do sistema nervoso central. A função de vários hormônios, entre eles os hormônios sexuais como LH, FSH, prolactina, é regulada pelo sistema nervoso central.

No BTA2, foram identificadas apenas regiões de LOCs que ainda não foram caracterizados.

No BTA5, foram identificadas três das dez maiores janelas de variância genética, representando cerca de 3 % da variância total dos marcadores (Tabela 1). Regiões responsáveis pela expressão de características reprodutivas (*Quantitative trait loci-QTLs*) como a taxa de ovulação e gestação gemelar já foram identificadas neste cromossomo, (DAETWYLER et al., 2008; SCHULMAN et al., 2008; KIM et al., 2009; LUNA-NEVAREZ et al., 2010). Daetwyler et al. (2008) e Cruickshank et al. (2004), encontraram que a janela de 45 a 50 Mb no BTA5 está associada à idade ao primeiro parto e taxa de gestação gemelar em bovinos. Esses resultados confirmam que esta região está envolvida na expressão de características reprodutivas em bovinos, o que pode afetar diretamente a habilidade de permanência do animal.

Cai et al. (2011), descreveram um polimorfismo do gene HELB (também localizado na janela 3, BTA5), que pode provocar a expressão de níveis mais baixos de atividade da helicase B, o que afeta a proliferação de células de Sertoli. Essas células são localizadas no interior do testículo, e tem como função o controle da maturação e migração das células germinativas. Como consequência indireta do polimorfismo no gene HELB, a proliferação de células de Sertoli seria reduzida e também diminuiria os níveis de inibina. A inibina é

um hormônio produzido pelos testículos e pelos folículos no ovário que atua como regulador tanto da espermatogênese como da ovulação.

Regiões do BTA5 também têm sido associadas com características produtivas e reprodutivas de *Bos indicus* e de *Bos taurus* (LUNA-NEVAREZ et al., 2011) que são diretamente influenciadas pelo sistema imunológico. Na janela 5 do BTA5 foram também mapeados alguns genes da família WC1. Essa família, de múltiplos genes, está envolvida na resposta imunológica, na síntese de proteínas de sinalização que atuam na regulação celular por meio de receptores de células $\gamma\delta$ T (HERZIG ; BALDWIN, 2009). Segundo estes autores, as células $\gamma\delta$ T desempenham papel importante na resposta imune por sua capacidade de produzir IFN- γ e assim desenvolver respostas contra antígenos.

Ao investigar os processos metabólicos que os genes mapeados nas dez maiores janelas de variância estariam envolvidos (DAVID v6.7 software), foi encontrada uma via de enriquecimento (KEGG data base) para os genes relacionados às características reprodutivas ligadas à habilidade de permanência. Esta via foi relacionada com a endocitose e três genes (KDR, PDGFRA e KIT), localizados na janela 7 do BTA6, atuam nesta via. Estes genes desempenham um papel fundamental no processo celular, tal como regulação, proliferação e diferenciação celular. Na figura 2 é possível observar que os genes KDR, PDGFRA e KIT foram funcionalmente agrupados em termos biológicos e estão relacionados ao sistema reprodutor. Estes genes são um cluster de receptores para a proteína tirosina kinase.

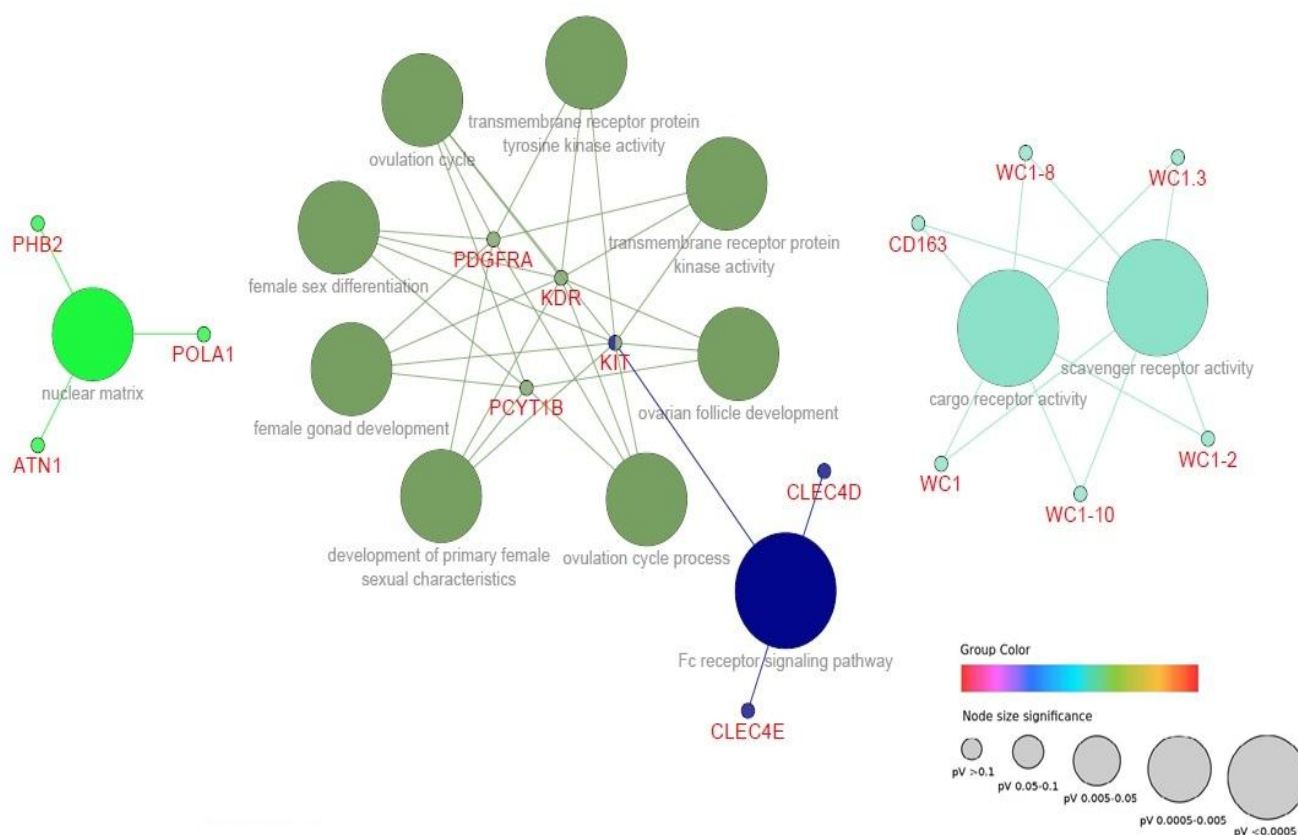


Figura 2 Rede de processos biológicos de genes relacionados à habilidade de permanência. O tamanho dos nós reflete a significância estatística dos termos (p-value ajustado pela estatística de Bonferroni).

No BTA 6 o gene PDGFRA está relacionado ao gene PDGF e ambos PDGFRs. Estes genes se expressam no ovário de várias espécies, e apresentam influencia na transição de folículos primordiais para folículos primários (NILSSON et al., 2006), estimulam a proliferação celular (SHORES & HUNTER, 2000) e o desenvolvimento folicular (SLEER & TAYLOR 2007^a). No ovário de ratos o PDGFRA foi localizado em células luteinizantes derivadas da teca do corpo lúteo em desenvolvimento. Woad et. al. (2009) mostraram, em um estudo in vitro, que a atividade de PDGF regula a formação da rede endotelial lútea em ovários de bovinos.

Também no BTA6 entre os genes expressos está o KIT. Este gene controla processos celulares fundamentais, incluindo a migração, proliferação, diferenciação e sobrevivência de células. O gene KIT, juntamente com os seus produtos de

clivagem, está presente nas células somáticas, germinais e em células das gônadas de ambos os sexos. A sinalização através do sistema KITL / KIT promove o crescimento, maturação e sobrevivência de células germinativas dentro das gônadas. No ovário, a expressão do KIT no estroma celular acompanha o desenvolvimento da camada de teca em torno de folículos avançados (MERKWITZ et al., 2011).

No cromossomo 9 o gene CD164 foi estudado por Huang et al. (2013) e os resultados que encontraram sugerem que o aumento da expressão de CD164 está envolvida na progressão do câncer de ovário em humanos e ratos.

No cromossomo 20 o gene RAI14 foi associado com a espermatogênese de ratos e segundo Hawkins et al. (2013) o RAI14 é um gene candidato para mediar a ação do gene NR2F2 no câncer de ovário em humanos.

No cromossomo X o gene PDK3 foi estudado por Hou X et. al. (2015), que concluíram que o mesmo atua na maturação e meiose de oócitos de ratos. Regueira et al. (2015) descreveram a importância deste gene no processo de regulação hormonal para a produção das células de sertoli. Também no cromossomo X foi encontrado o gene ARX que é homólogo em humanos e ratos . Este gene fornece instruções para a produção de uma proteína que regula a atividade de outros genes. O gene ARX atua durante o desenvolvimento embrionário inicial para controlar a formação de várias estruturas do corpo. Dentro do cérebro em desenvolvimento, a proteína ARX está envolvida com o movimento (migração) e comunicação das células nervosas (neurônios). Pelo menos 30 mutações no ARX gene podem causar lissencefalia X-ligada com genitália anormal (XLAG) em humanos (FRINTS et al., 2002).

5 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo revelaram uma lista de 147 genes candidatos para a característica HP em bovinos Nelore. Novas regiões candidatas

para a característica habilidade de permanência foram detectadas e a maioria está relacionada a funções reprodutivas, imunológicas e ligadas ao sistema nervoso.

6 REFERÊNCIAS

AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D. L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T. J. A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy Science**, v. 93, p. 743–752, 2010.

BERETTA, V.; LOBATO, J.F.P.; MIELITZ, C.G.A. Produtividade e eficiência biológica de sistemas pecuários criadores diferindo na idade das novilhas ao primeiro parto e na taxa de natalidade do rebanho de cria. no Rio Grande de Sul. **Revista Brasileira de Zootecnia**, 30:1278-1288. 2001.

BODDICKER, N.; WAIDE, E. H.; ROWLAND, R. R. R.; LUNNEY, J. K.; GARRICK, D. J.; REECY, J. M.; DEKKERS, J. C. M. Evidence for a major QTL associated with host response to porcine reproductive and respiratory syndrome virus challenge. **Journal of Animal Science**, 2011. Disponível em: < doi:10.2527/jas.2011-4464 >.

BRUMATTI, R.C.; FERRAZ, J.B.S.; ELER, J.P.; FORMIGONNI, I.B. Desenvolvimento de índice de seleção em gado de corte sob o enfoque de um modelo bioeconômico. **Arquivos de Zootecnia**, v.60, p.205-213, 2011.

CAI, K.L.; HUA, G.H.; AHMAD, S.; LIANG, A.X.; HAN, L.; WU, C.J. Action mechanism of inhibin alpha-subunit on the development of sertoli cells and first wave of spermatogenesis in mice. **Plos One**, v.6, e25585, 2011.

COSTA, R.B.; CAMARGO, G.M.F. ; DIAZ, I.D.P.S. ; IRANO, N.; DIAS, M.M. ; CARVALHEIRO, R.; BOLIGON, A.A.; BALDI, F.; OLIVEIRA, H.N.; TONHATI, H.; ALBUQUERQUE, L.G.. Genome-wide association study of reproductive traits in Nellore heifers using Bayesian inference. **Genetics Selection Evolution**, v. 47, p. 67, 2015.

CRUICKSHANK, J., M. DENTINE, P.J. BERGER, ANDB.W. KIRKPATRICK. Evidence of quantitative trait loci affecting twinning rate in North American Holstein cattle. **Animal Genetics**, v.35, p. 206 –212, 2004.

CUSHMAN, R.A.; ALLAN, M.F.; KUEHN, L.A. Characterization of biological types of cattle: Indicator traits of fertility in beef cattle. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.37, p.116-121, 2008.

DAETWYLER, H.D., F.S. SCHENKEL, M. SARGOLZAEI, AND J.A.ROBINSON . A genome scan to detect quantitative trait loci for economically important traits in Holstein cattle using two methods and a dense single nucleotide polymorphism map. **Journal Dairy Science**, v.91, p. 3225–3236, 2008.

DUCROCQ, V.P. **An analysis of length of productive life in dairy cattle.**1987 Ph.D. Diss. Cornell University- Ithaca, NY,1987.

FORMIGONI, I.B.; SILVA, J.A.II.V.; BRUMATTI, R.C. et al. Economic aspects of stayability as selection criterion in beef cattle industry in Brazil. In: WORLD CONGRESS ON GENETIC APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 7., 2002, Montpellier. **Proceedings...** Montpellier, 2002.CD-ROM.

FORMIGONI, I.B.; FERRAZ, J.B.S.; RIBEIRO, S.; ELER, J.P.; PEDROSA, V.B.; MATTOS, E.C. Economic importance of stayability and heifer pregnancy in cowcalf production systems in Brazil: A bioeconomic simulation. In: **World Congress on Genetics Applied to Livestock Production**, 8, Belo Horizonte, 2006.

FRAZER, K. A.; MURRAY, S. S.; SCHORK, N. J.; TOPOL, E.J. Human genetic variation and its contribution to complex traits. **Nature Reviews**, v.10, p.241-251, 2009.

FRINTS, S.G.; FROYEN, G.; MARYNEN, P.; FRYNS,J.P. X linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. **Clinical Genetics**; v.62, p.423 – 432, 2002.

GORDO, D.G.M.; ESPIGOLAN, R.; TONUSSI,R.L.; JÚNIOR, G.F.A.; BRESOLIN, T.;MAGALHÃES, A.F.B.; FEITOSA,F.L.; BALDI, F.R.;CARVALHEIRO,R.; TONHATI, H.;OLIVEIRA, H.N.;CHARDULO,L.A.L.; ALBUQUERQUE, L.G. Genetic parameter estimates for carcass traits and visual scores including or not genomic information. **Journal of Animal Science**, v.94, n. 5, p.1821-1826, 2016.

GUARINI, A. R; NEVES, H. R. R.; SCHENKEL, F. S.; CARVALHEIRO, R.; OLIVEIRA, J. A.; QUEIROZ, S. A. Genetic Relationship Between Reproductive Traits In Nellore Cattle. **Animal**, v.9, n.5, p.760-765, 2015.

HAWKINS,S.M.; LOOMANS,H.A.; WAN, Y.W.; GHOSH-CHOUHDURY, T.; COFFEY, D.; XIAO, W.; LIU, Z.; SANGI-HAGHPEYKAR, H.; ANDERSON, M.L. Expression and functional pathway analysis of nuclear receptor NR2F2 in ovarian cancer. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, v. 98, n.7, p.1152-1162, 2013.

HERZIG, C.T.A. ; BALDWIN, C.L. Genomic organization and classification of the bovine WC1 genes and expression by peripheral blood gamma delta T cells. **BMC Genomics**, v. 10, p.191, 2009.

HOU X, ZHANG L, HAN L, GE J, MA R, ZHANG X, MOLEY K, SCHEDL T, WANG Q. Differing roles of pyruvate dehydrogenase kinases during mouse oocyte maturation. **Journal of Cell Science**, v. 128, n.13, p. 2319-2329, 2015.

HUANG,AI-FANG; MIN-WEI, CHEN; SHIH-MING, HUANG; CHU-LIEN, KAO; HUNG-CHENG, LAI; JAMES, YI-HSIN CHAN. CD164 regulates the tumorigenesis of ovarian surface epithelial cells through the SDF-1 α /CXCR4 axis. **Molecular cancer**, v. 12, 2013.

HUDSON, G.F.S.; VAN VLECK, L.D. Relations between production and stayability in Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, v.64, p.2246-2250, 1981.

JAMROZIK, J.; MCGRATH, S.; KEMP, R. A. AND MILLER, S. P. Estimates of genetic parameters for stayability to consecutive calvings of Canadian Simmentals by random regression models. **Journal of Animal Science**, v.91, p.3634-3643, 2013.

KIM E.-S., BERGER P.J., KIRKPATRICK B.W. Genome-wide scan for bovine twinning rate QTL using linkage disequilibrium. **Animal Genetics**, v.40, p.300-307,2009.

KIM, E.S.; KIRKPATRICK, B.W. Linkage disequilibrium in the North American Holstein population. **Animal Genetics**, v.40, p.279-288, 2009.

KOLBEHDARI, D.; WANG, Z.; GRANT, JR.; MURDOCH, B.; PRASAD, A.; XIU, Z.; MARQUES, E.; STOTHARD, P.; MOORE, S.S. A whole genome scan to map QTL for milk production traits and somatic cell score in Canadian Holstein bulls. **Journal Animal Breed Genetics**; v.126, n.3, p. 216-217,2009.

KOOTS, K.R.; GIBSON, J.P. Economic values for beef production traits from a herd level bioeconomic model. **Journal Animal Science**, v. 78, p.29-45, 1998.

KRUPA, E.; WOLFOVA, M.; PESKOVICOVA, D.; HUBA, J.; KRUPOVA, Z. Economic values of traits for slovakian Pied cattle under different marketing strategies. *Czech Journal Animal Science*, v.50, p. 483-492, 2005.

LÔBO, R.B., BEZERRA, L.A.; OLIVEIRA, H.N. **Avaliação genética de animais jovens, Touros e Matrizes**. 4 ed. Ribeirão Preto, SP. Gráfica e Editora LTDA,1999. p.90.

LUNA-NEVAREZ, P.; BAILEY, D.W.; BAILEY, C.C. VANLEEUEWEN, D.M.; ENNS, R.M.; SILVER, G.A.; DEATLEY, K.L.; THOMAS, M.G. Growth characteristics, reproductive performance, and evaluation of their associative relationships in Brangus cattle managed in a Chihuahuan desert production system. *Journal Animal Science*, v.88, p.1891-1904, 2010.

LUNANEVAREZ, P.G.; RINCON, J.F.; MEDRANO, D.G.; RILEY, C.C.; CHASE, S. W.;COLEMAN, D.M.; VANLEEUEWEN, K.L.; DEATLEY, A.; ISLASTREJO, G.A.;SILVER, M.G. THOMAS. Single nucleotide polymorphisms in the growth hormone-insulin-like growth factor axis in straightbred and crossbred Angus, Brahman, and Romosinuano heifers: Population genetic analyses and association of genotypes with reproductive phenotypes. *Journal Animal Science*, v.89, p.926–934, 2011.

MADALENA, F. E. (Colab.) **Seleção e melhoramento genético a nível de fazenda**. Coronel Pacheco: EMBRAPA, 1986. 39 p. (Documentos, 25).

MARCONDES, C.R.; PANETO, J.C.C.; BEZERRA, L.A.F.; LÔBO, R.B. Estudo de definição alternativa da probabilidade de permanência no rebanho para a raça Nelore. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.34, p.1563-1567, 2005.

MCDANELD, T.G.; KUEHN, L.A.; THOMAS, M.G.; POLLAK, E.J.; KEELE, J.W. Deletion on chromosome 5 associated with decreased reproductive efficiency in female cattle. *Journal Animal Science*, v.92,p.1378-1384, 2014.

MELIS, M.H.V.; ELER, J.P.; OLIVEIRA, H.N.; ROSA; G.J.M.; SILVA, J.A.V.; FERRAZ, J.B.S; PEREIRA, E. Study of stayability in Nelore cows using a threshold model. *Journal of Animal Science*, v.85, p.1780-1786, 2007.

MELIS, M. H. Van; ELER, J. P. ; ROSA, G. J. M.; FERRAZ, J. B. S. ; FIGUEIREDO, L. G. G.; MATTOS, E. C.; OLIVEIRA, H. N. Additive genetic relationships between scrotal circumference, heifer pregnancy, and stayability in Nelore cattle. **Journal of Animal Science**, v.88, n.12, p.3809-3813, 2010.

MELO, T. P. **GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY OF REPRODUCTION TRAITS IN NELORE CATTLE, INCLUDING ADDITIONAL PHENOTYPIC INFORMATION FROM NON-GENOTYPED ANIMALS**. 2015. 73 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Melhoramento Animal) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2015.

MERCADANTE, M. E. Z.; LÔBO, R. B.; BORJAS, A. L. R.; BEZERRA, L. A. F.; OLIVEIRA, H. N. Estudo Genético - Quantitativo de características de reprodução e produção em fêmeas da raça nelore. **In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA**, 33, 1996, Fortaleza. Anais... Fortaleza: Sociedade Brasileira de Zootecnia, v.1, p.155-157, 1996.

MERKWITZ, C.; LOCHHEAD, P.; TSIKOLIA, N.; KOCH, D.; SYGNECKA, K.; SAKURAI, M.; SPANEL-BOROWSKI, K.; RICKEN, A.M. Expression of KIT in the ovary, and the role of somatic precursor cells. **Progress in Histochemistry and Cytochemistry**, v.46, n.3, p.131- 184, 2011.

MISZTAL, I.; LEGARRA, A.; AGUILAR, I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information. **Journal of Dairy Science**, v.92, n.9, p.4648-4655, 2009.

MISZTAL, I.; TSURUTA,S.; STRABEL,T.; AUVRAY,B.; T. DRUET, D.H. LEE. **BLUPF90 and related programs (BGF90)**. Proc. 7th World Congress on 513 Genetics Applied to Livestock Production. Montpellier, France (2002) Communication No 28–07.

MWANSA, P.B.; CREWS JR., D.H.; WILTON, J.W. et al. Multiple trait selection for Maternal productivity in beef cattle. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.119, p.391-399, 2002.

NIETO, L. M.; SILVA, L. O. C.; MARCONDES, C. R.; ROSA, A. N.; MARTINS, E. N.; TORRES JÚNIOR, R. A. A. Herdabilidade da habilidade de permanência no rebanho em fêmeas de bovinos da raça Canchim. **Pesquisa Agropecuária Brasileira, Brasília**, v. 42, p. 1407-1411, 2007.

NILSSON, E.E.; DETZEL, C.; SKINNER, M.K. Platelet-derived growth factor modulates the primordial to primary follicle transition. **Reproduction**, v.131,p. 1007–1015, 2006.

PARNELL, P. Balancing growth, carcass and fertility in your breeding program. In: THE ANNUAL FEEDER STEER SCHOOL, 5., 2000, Armidale. **Proceedings...** Armidale: Australian Angus, .90-96, 2001.

PETERS, S. O.; KIZILKAYA, K.; GARRICK, D. J.; FERNANDO, R. L.; REECY, J. M.; WEABER, R. L.; SILVER, G. A.; THOMAS, M. G. Bayesian genome-wide association analysis of growth and yearling ultrasound measures of carcass traits in Brangus heifers. **Journal of Animal Science**, v. 90, p. 3398-3409, 2012.

PETERS, S. O.; KIZILKAYA, K.; GARRICK, D. J.; FERNANDO, R. L.; REECY, J. M.; WEABER, R. L.; SILVER, G. A.; THOMAS, M. G. Heritability and Bayesian genome-wide association study of first service conception and pregnancy in Brangus heifers. **Journal of Animal Science**, v. 91, p. 605-612, 2013.

PONZONI, R.W. ; NEWMAN, S. Development breeding objectives for Australian beef cattle production. **Animal Production**, v. 49,p. 35-47, 1989.

REGUEIRA, M.; RIERA, M.F.; GALARDO, M.N.; CAMBEROS MDEL, C.; PELLIZZARI, E.H.; CIGORRAGA, S.B.; MERONI, S.B. FSH and bFGF regulate the expression of genes involved in Sertoli cell energetic metabolism. **General and Comparative Endocrinology**, v. 222, p.124-133, 2015.

RESENDE JR., M.F.R.; MUÑOZ, P.; RESENDE, M.D.V.; GARRICK, D.J.; FERNANDO, R. L.; DAVIS, J. M.; JOKELA, E. J.; MARTIN, T. A.; PETER, G. F.; KIRST, M. Accuracy of genomic selection methods in a standard dataset of Loblolly Pine (*Pinus taeda* L.). **Genetics**, v. 190, p. 1503–1510, 2012.

SANTANA Jr, M.L.; ELER, J.P.; FERRAZ, J.B.S.; MATTOS, E.C. Genetic relationship between growth and reproductive traits in Nellore cattle. **Animal**, v.6, n.4, p.565-570, 2012.

SCHULMAN, N.F., G. SAHANA, M.S. LUND, S.M. VIITALA, AND J.H. VILKKI. Quantitative trait loci for fertility traits in Finnish Ayrshire cattle. **Genetics Selection Evolution**, v.40,p.195–214, 2008.

SHORES, E.M.; HUNTER, M.G. The influence of blood cells and PDGF on porcine theca cell function in vitro. **Animal Reproduction Science**, v. 64, p. 247–258, 2000.

SHORT, T.H.; LAWLOR, T.J. Genetic parameters of conformation traits, milk yield, and herd life in Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v.75, p.1987-1998, 1992.

SILVA, J. A. II V.; OLIVEIRA, H. N.; ELER, J. P.; FERRAZ, J. B. S. Análise genética da habilidade de permanência em fêmeas da raça Nelore. **Revista Brasileira Zootecnia**, v. 32, n. 3, p. 598-604, 2003 a.

SILVA, J.A.I.V.; ELER, J.P.; FERRAZ, J.B.S.; GOLDEN, B.L.; OLIVEIRA, H.N. Heritability estimate for stayability in Nelore cows. **Livestock Production Science**, v.79, p.97-101, 2003 b.

SLEER, L.S.; TAYLOR, C.C. Cell-type localization of platelet-derived growth factors and receptors in the postnatal rat ovary and follicle. **Biology of Reproduction**, v. 76, p. 379–390, 2007.

SNELLING, W.M., B.L. Golden, and R.M. Bourdon. Within herd genetic analysis of stayability in beef females. **Journal Animal Science**, v.73, p.993-1001, 1995.

SODHI, M.; SCHOOK, L.B. Genomics Research: **Livestock Production**. Encyclopedia of Biotechnology in Agriculture and Food, p.311-315, 2011.

SORENSEN, D.; GIANOLLA, D. **Likelihood, Bayesian, MCMC methods in quantitative genetics**, 3rd. ed. New York: Springer, 2002. 740p.

SUZU, S.; HAYASHI, Y.; HARUMI, T.; NOMAGUCHI, K.; YAMADA, M.; HAYASAWA, H.; MOTOYOSHI, K. Molecular cloning of a novel immunoglobulin superfamily gene preferentially expressed by brain and testis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.6, p.1215-1221, 2002.

VAN DOORMAAL, B.J.; SCHAEFFER, L.R.; KENNEDY, B.W. Estimation of genetic parameters for stayability in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v.68, p.1763-1769, 1985.

VAN EENENNAAM, A.L.; WEIGEL, K.A.; YOUNG, A.E.; CLEVELAND, M.A.; DEKKERS, J.C.M. Applied Animal Genomics: Results from the Field. **Annual Review of Animal Biosciences**, v.2, p.105-139, 2014.

VAN RADEN, P. M.; VAN TASSELL, C. P.; WIGGANS, G. R.; SONSTEGARD, T. S.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F. & SCHENKEL, F. S. Invited review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. **Journal of Dairy Science**, v.92, p. 16–24, 2009.

VITEZICA, Z. G.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; LEGARRA, A. Bias in genomic predict for populations under selection. **Genetic Research**, p. 1- 10, 2011.

WANG, H.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; MUIR, W. Genome-wide association mapping including phenotypes from relative without genotypes. **Genetic Research**, v. 94, p. 73–83, 2012.

WOAD ,K.J.; HAMMOND ,A.J.; HUNTER,M.; MANN, G.; ROBINSON, R.S. FGF2 is crucial for the development of bovine luteal endothelial networks in vitro. **Reproduction**, v.138, p. 581–588, 2009.

WOLFOVA, M.; WOLF, J.; ZAHRADKOVA, R.; PRIBIYL, J.; DANO, J.; KRUPA, E.; KICA, J. Breeding objectives for beef cattle used in different production system. 2. Model application to production system with the Charolais breed. **Livestock Production Science**, v.95,p 217-230, 2005.