

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 21/12/2018.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**CARACTERIZAÇÃO DE VARIAÇÃO NO NÚMERO DE
CÓPIAS (CNV) NO GENE *HMGA2* ASSOCIADO COM
TAMANHO DE PREPÚCIO EM BOVINOS NELORE (*BOS
INDICUS*)**

Tamiris Sayuri Aguiar

Médica

Veterinária

2018

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**CARACTERIZAÇÃO DE VARIAÇÃO NO NÚMERO DE
CÓPIAS (CNV) NO GENE *HMGA2* ASSOCIADO COM
TAMANHO DE PREPÚCIO EM BOVINOS NELORE (*BOS
INDICUS*)**

**Tamiris Sayuri Aguiar
Orientador: José Fernando
Garcia**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Ciências Agrárias e
Veterinárias – Unesp, Câmpus de
Jaboticabal, como parte das exigências
para obtenção do título de Mestre em
Medicina Veterinária (Reprodução Animal).

2018

Ficha Catalográfica

Aguiar, Tamíris Sayuri

A282c Caracterização de variação no número de cópias (CNV) no gene *HMG2* associado com tamanho de prepúcio em bovinos nelore (*Bos indicus*) / Tamíris Sayuri Aguiar. -- Jaboticabal, 2018
vii, 40p. : 6 il.; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2018

Orientador: José Fernando Garcia

Banca examinadora: Flávia Lombardi Lopes, Silvana de Cássia
Paulan

Bibliografia

1. Bovinos. 2. *HMG2*. 3. CNV. 4. Umbigo. 5. *Bos taurus*. 6. *Bos indicus*. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:612.6:636.2

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

Certificado de aprovação



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: CARACTERIZAÇÃO DO GENE HMGA2 EM BOVINOS NELORE (*Bos indicus*)

AUTORA: TAMÍRIS SAYURI AGUIAR

ORIENTADOR: JOSÉ FERNANDO GARCIA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em MEDICINA VETERINÁRIA, área: REPRODUÇÃO ANIMAL pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. JOSÉ FERNANDO GARCIA
Departamento de Apoio, Produção e Saúde Animal / FMVA-Araçatuba/SP

Dra. SILVANA DE CÁSSIA PAULAN
Bióloga Autônoma / Santa Fé do Sul/SP

Dra. FLÁVIA LOMBARDI LOPES
Departamento de Apoio, Produção e Saúde Animal / FMVA-Araçatuba/SP

Jaboticabal, 21 de junho de 2018

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

TAMÍRIS SAYURI AGUIAR - Nascida em São Paulo – SP em 25 de setembro de 1990, filha de Flávio Lourenço Aguiar e Maria das Graças Mitsue Nishikawa Aguiar. Em 2009 ingressou no curso de Medicina Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, UNESP campus de Araçatuba, obtendo título de Médica Veterinária em 2013. Trabalhou de dezembro de 2013 até setembro de 2014 na empresa Sexing Technologies, onde realizava as análises e processamento de sêmen sexado.

No período de junho a setembro de 2015, esteve na Università Cattolica Del Sacro Cuore, UCSC, Itália para a realização de um estágio de treinamento em Análises básicas de bioinformática em genômica, sob a orientação e supervisão do pesquisador professor Dr. Paolo Ajmone Marsan e professor Dr. José Fernando Garcia. Em Março de 2016 ingressou no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Reprodução Animal, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP campus de Jaboticabal como bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob orientação do Professor Dr. José Fernando Garcia.

“It is our choices that show what we truly are, far more than our abilities.”

J.K. Rowling

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre me dar força e saúde.

Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicional, e por nunca medirem esforços para me ajudar e orientar.

Ao meu orientador, professor Fernando Garcia por todas as oportunidades e ensinamentos. Além da paciência desprendida.

À todas as pessoas que estiveram ao meu lado e me ajudaram durante essa jornada em especial Vantuir, Fernando I., Adam, Marco, Carol de Marchi, Amanda Miyuki, Beatriz, Sarita, Larissa, Silvana, Fernanda, Pier.

À todos os colegas do LBBMA, pelo companheirismo.

A Professora Cárís, pelos conselhos e paciência.

À amiga Anirene, por compartilhar sempre as experiências comigo, e me dar força para nunca desistir

Ao Yuri, por ter sido minha luz ao fim do túnel, por ter tido paciência e disposição para me ajudar e ensinar em todos os “planos”.

Ao Marco Milanesi, pelos conselhos, ensinamentos e ajuda.

A professora Flávia Lombardi, Silvana Paulan, e professor Hans por terem gentilmente aceitado fazer parte da qualificação e defesa desse trabalho, contribuindo para melhorias.

Ao Caíque, que nunca duvidou da minha capacidade, e acima de tudo me fez acreditar nela.

Ao professor Paolo-Ajmone, pela oportunidade, pelos conselhos e por ser um exemplo para mim.

À todos que, de alguma maneira, contribuíram para a minha formação profissional com orientações, críticas ou elogios.

Jaboticabal, Julho, 2018

APOIO FINANCEIRO

Este projeto obteve bolsa do país concedida pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob processo nº 132809/2016-8 166419/2017-6.

SUMÁRIO

RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
LISTA DE ABREVIACÕES E SIMBOLOS	v
LISTA DE FIGURAS	vii
Introduo.....	1
Revisão de Literatura.....	2
Referências.....	10
CAPÍTULO 2: Association of a copy number variant with navel in <i>Bos indicus</i> reinforces the relevance of the HMGA2-PLAG1-IGF2 pathway in cattle breeding	19
Abstract.....	20
Introduction	21
Material and Method	22
Genotypes.....	22
Phenotypes.....	23
Genome-wide association analysis.....	23
Analysis of whole genome sequence data.....	25
SNP probe intensity analysis.....	26
qPCR.....	26
Results.....	27
GWAS identifies a <i>HMGA2</i> haplotype associated with navel at yearling.....	27

Nellore sequence data suggests a CNV intronic to <i>HMGA2</i> as the causal variant	28
Genome sequences from nine cattle breeds indicate a <i>B. indicus</i> origin for the <i>HMGA2</i> -CNVR	28
qPCR validates haplotype-based prediction of CNV genotypes.....	29
Conventional GWAS and SNP probe intensity data fail to detect the CNV	30
Discussion	32
Author Contributions.....	33
Funding.....	34
Reference.....	34

CARACTERIZAÇÃO DE VARIAÇÃO NO NÚMERO DE CÓPIAS (CNV) NO GENE *HMGA2* ASSOCIADO COM TAMANHO DE PREPÚCIO EM BOVINOS NELORE (*BOS INDICUS*)

RESUMO - O gene High Mobility Group AT-hook2 (*HMGA2*) apresentou fortes evidências de estar associado com o tamanho de umbigo em bovinos da raça Nelore através das análises de associação genômica ampla (GWAS). Diversos relatos de associação desse gene a fenótipos do âmbito da morfologia corporal existem para diferentes espécies, tais como altura em humanos, cães e equinos, e tamanho da orelha em suínos. Descobertas recentes demonstraram que o gene *HMGA2* está associado avia metabólica de grande importância fisiológica e biológica que tem como um dos principais fatores o *PLAG1* (Pleomorphic adenoma gene1), que está associado ao fator de crescimento semelhante à insulina 2 (*IGF2*), importante regulador do crescimento e da reprodução em bovinos. No presente trabalho, foi descrita a identificação e caracterização de variação no número de cópias (CNV) cromossomo 5 do cromossomo bovino, na região do gene *HMGA2* que apresenta associação a característica de tamanho de umbigo. Análises da sequência completa do genoma de indivíduos *Bos taurus* e *Bos indicus* foram empregadas para caracterizar o CNV, sendo sua validação realizada através de PCR quantitativo (qPCR). Além disso, os resultados foram comparados com dados de sequência de animais africanos *B. indicus* evidenciando a origem zebuína do CNV.

Palavras-chave: Bovinos, *HMGA2*, CNV, Umbigo, *Bos taurus*, *Bos indicus*.

CHARACTERIZATION OF VARIATION IN THE NUMBER OF COPIES (CNV) IN THE HMGA2 GENE ASSOCIATED TO NAVEL SIZE IN NELORE BOVINES (BOS INDICUS)

ABSTRACT –The High Mobility Group AT-hook 2 (HMGA2) gene presented strong evidence of being associated with navel size in Nelore cattle through genome association analysis (GWAS). Several reports of association of this gene with phenotypes in the scope of body morphology exist for different species, such as height in humans, dogs and horses, and ear size in swine. Recent discoveries have shown that the HMGA2 gene is associated with a metabolic pathway of great physiological and biological importance that has as one of its main factors PLAG1 (Pleomorphic adenoma gene 1), which is associated with insulin-like growth factor 2 (IGF2), important regulator of growth and reproduction in cattle. In the present work, the identification and characterization of copy number variation (CNV) on chromosome 5 of the bovine chromosome in the region of the HMGA2 gene that has association with the navel size trait was described. Genome sequence analysis of *Bos taurus* and *Bos indicus* individuals was used to characterize the CNV, and its validation was performed using quantitative PCR (qPCR). In addition, the results were compared with sequence data from a African *B.indicus* animals evidencing the indicine origin of the CNV.

Keywords: Bovine; CNV; Navel; *Bos taurus*; *Bos indicus*.

LISTA DE ABREVIACÃO

3'-UTR	3'-Untranslated Region
bp	Base pairs
CHR	Chromosome
CNV	Copy Number Variation
DNA	Deoxyribonucleic Acid
dEBV	Deregressed Estimated Breeding Value
EBV	Estimated Breeding Value
GRM	Genomic Relationship Matrix
GWAS	Genome Wide Association Study
BovineHD	Illumina® BovineHD Bead Chip Assay
<i>HMGA2</i>	High Mobility Group AT-hook 2 gene
<i>IGF2</i>	Insulin-like Growth Factor 2
<i>IGF</i>	Insulin-like Growth Factor
IGV	Integrative GenomicsViewer
kbp	Kilobasepairs (10^3 base pairs)
LOCO	Leave-one-chromosome-out
LD	Linkage Disequilibrium
LRR	Total Signal Intensity
Mbp	Mega base pairs (10^6 base pairs)
miRNA	Micro Ribonucleic Acid
NY	Navel at Yearling
mRNA	Messenger RibonucleicAcid
PCR	Polymerase ChainReaction
<i>PLAG1</i>	Pleomorphic Adenoma gene1

qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction
QTL	Quantitative Trait Locus
RNA	Ribonucleic Acid
SHAPEIT2	Segmented HAPlotype Estimation & ImputationTool SNP Single NucleotidePolymorphism
SNP	Single NucleotidePolymorphism <i>TSSC4</i> Tumor Suppressing Subtransferable Candidate 4 gene
VEP	Variant Effect Predictor

LISTA DE FIGURAS

CÁPITULO 2–Association of a copy number variant with navel in *Bos indicus* reinforces the relevance of the *HMGA2-PLAG1-IGF2* pathway in cattle breeding

Figure 1. *HMGA2-PLAG1-IGF2* pathway scheme. Protein tertiary structures displayed in this figure were build using SWISS-MODEL

Figure 2. Haplotype-based GWAS maps navel at yearling associations to *HMGA2*. (a) Each point in the Manhattan plot corresponds to a 6-markers long haplotype. The dashed horizontal line corresponds to the Bonferroni threshold ($p < 2.44 \times 10^{-8}$). (b) Distributions of dEBVs according to number of copies of the leading haplotype. The *HMGA2* locus accounted for 2.04% of the variance in dEBVs.

Figure 3. Discovery of a *B. indicus* specific CNV on *HMGA2* affecting navel at yearling. (a) Relative fold increase in sequence coverage of a segment of *HMGA2* intron 3 correlates with TCCTCCAAC haplotype counts in Nellore cattle. Each smoothed curve corresponds to sequence coverage averaged across samples with same haplotype count. (b) Inspection of the CNV region in additional European *B. taurus* and African *B. indicus* (breeds reveals specificity of copy gains in *B. indicus* (marked with *).

Figure 4. Navel at yearling associations with varying haplotype sizes (1, 5 and 10 SNPs). Dashed horizontal lines correspond to the Bonferroni-corrected significance levels.

Figure 5. Average probe intensity data from the BovineHD assay for the *HMGA2*-CNVR segment (vertical dashed lines). Each curve corresponds to average LRR values of samples with the same TCCTCCAAC haplotype count. Points in the curves indicate positions of SNP markers.

CÁPITULO 1 – Considerações Gerais

1. RESUMO

O Brasil possui o segundo maior rebanho efetivo do mundo, porém no qual apenas 12% das fêmeas em idade reprodutiva são inseminadas (ASBIA, 2016). Isso faz com que o uso de touros na monta natural revista-se de grande importância o que conseqüentemente implica na necessidade de atenção para com a sanidade detouros reprodutores.

Em termos genéticos, os touros possuem grande importância, especialmente quando comparados com vacas, uma vez que são capazes de deixar centenas de descendentes no rebanho. Entre diversas características a serem observadas na funcionalidade de um touro, a ocorrência de desordens físicas na parte externa do sistema reprodutivo masculino, especialmente no prepúcio penduloso que é mais susceptível a injúrias, trata-se daquela que pode levar a danos irreversíveis na capacidade reprodutiva conseqüentemente ocasionando perdas econômicas significativas. Nesse sentido, nos processos de seleção e melhoramento genético de bovinos de corte, a característica prepúcio/umbigo é levada em consideração por tratar-se de fenótipo que apresenta alta herdabilidade (VIU, et al.,2002, BIGNARDI,et al.,2011).

Atualmente, diversos programas de melhoramento genético da raça Nelore utilizam avaliação visual conhecida genericamente como CPMU (Conformação; Precocidade; Musculatura e Umbigo), na qual se atribuem escores visuais individuais de um a cinco para os fenótipos: conformação, precocidade, musculatura, e umbigo (KOURY FILHO, 2005).

Entretanto, apesar de ser um dos fenótipos de maior importância econômica na raça, o tamanho de bainha prepucial para machos e o tamanho do umbigo para fêmeas é muitas vezes negligenciado.

Estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm por finalidade analisar variações na sequência de DNA genômico, buscando associações com características fenotípicas definidas, permitindo a localização da região cromossômica e, eventualmente, dos genes envolvidos na expressão do fenótipo de

interesse, auxiliando na compreensão dos mecanismos biológicos e fisiológicos desses genes (KU et al., 2010).

A presença de um QTL de alta significância associado a característica umbigo identificado por GWAS foi encontrado na região do cromossomo 5 bovino que contém o gene *HMGA2* (Porto-Neto et al., 2014) que recentemente foi relacionado como fenótipo altura corporal em humanos (Weedon et al., 2007; Yang et al., 2010).

O principal objetivo da presente dissertação de mestrado foi de identificar a variante causal para o fenótipo tamanho de umbigo de bovinos da raça Nelore através do GWAS, e avançar na compreensão e determinação da variante causal para essa característica que possam auxiliar a seleção genética principalmente de reprodutores.

No Capítulo 2, descreve-se a identificação de uma região candidata para o fenótipo umbigo em bovinos, na qual está localizado o gene *HMGA2*. Além disso, através das técnicas de análise de dados de sequência completa de DNA, GWAS e qPCR, foi possível determinar CNV no gene *HMGA2* como provável responsável pela determinação do fenótipo, bem como identificar via pleiotrópica de grande importância.

3.REFERÊNCIAS

ABERNATHY, J.; LI, X.; JIA, X.; CHOU, W.; LAMONT, S. J.; CROOIJMANS, R.; ZHOU, H. Copy number variation in Fayoumi and Leghorn chickens analyzed using array comparative genomic hybridization. **Animal Genetics**, v. 45, p. 400-411, 2014.

ABIEC. **Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes** .
Rebanho Bovino Brasileiro. Disponível em:
http://www.abiec.com.br/download/stat_mercadomundial.pdf Acesso em: 23 de mar
de 2018.

ABI-HABIB, W.; BRIOUDE, F.; EDOUARD, T.; BENNETT, J.T.; LIENHARDT-ROUSSIE, A.; TIXIER, F.; SALEM, J.; YUEN, T. Genetic disruption of the oncogenic *HMGA2-PLAG1-IGF2* pathway causes fetal growth restriction. **Genetics in Medicine**. 2017.

ASBIA. **Associação Brasileira de Inseminação Artificial. Relatório índice do ano de 2014**. Disponível em: <http://www.asbia.org.br/novo/relatorios/>
Acesso em: 13 de Ago de 2017

ASHAR, H. R.; SCHOENBERG FEJZO, M.; TKACHENKO, A.; ZHOU, X.; FLETCHER, J. A.; WEREMOWICZ, S.; MORTON, C. C.; CHADA, K. Disruption of the architectural factor HMGI-C: DNA-binding AT hook motifs fused in lipomas to distinct transcriptional regulatory domains. **Cell** 82: 57-65, 1995.

ASHDOWN, R.R. Functional, developmental and clinical anatomy of the bovine penis and prepuce. CAB Reviews: Perspectives in agriculture, **Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources**, London, v.1, n.21, p.29-37, 2006.

BAE J.S.; CHEONG H.S.; KIM L.H.; NAMGUNG, S.; PARK, T.J.; CHUN, J.Y.; KIM, J.Y.; PASAJE, C.F.; LEE, J.S.; SHIN H.D. Identification of copy number variations and common deletion polymorphisms in cattle. **BMC Genomics**v.11. 2010

BICKHART, D. M.; HOU Y, S. S. G.; ALKAN, C.; CARDONE, M. F.; MATUKUMALLI, L. K.; SONG, J.; SCHNABEL, R. D.; VENTURA, M.; TAYLOR, J. F.; GARCIA, J. F.; VAN TASSELL, C.P.; SONSTEGARD, T. S.; EICHLER, E. E.; LIU, G. E. Copy

number variation of individual cattle genomes using next-generation sequencing. **Genome Res**, v.22. p.778 -790. 2012.

BIGNARDI, A.B. et al . Parâmetros genéticos de escore visual do umbigo em bovinos da raça Nelore. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v. 63, n. 4, p. 941-947, 2011.

BOLIGON, A. A., DE VARGAS, L., SILVEIRA, D.D.; ROSO, V. M.; CAMPOS, G. S.; VAZ, R. Z.; SOUZA, F. R. P.; Genetic models for breed quality and navel development scores and its associations with growth traits in beef cattle. **Trop Anim Health Prod.** v. 48, 2016.

BOYKO, A. R.; QUIGNON, P.; LI, L.; SCHOENEBECK, J. J.; DEGENHARDT, J. D.; LOHMUELLER, K. E.; ZHAO, K.; BRISBIN, A.; PARKER, H. G.; VONHOLDT, B. M.; CARGILL, M.; AUTON, A.; REYNOLDS, A.; ELKAHLOUN, A. G.; CASTELHANO, M.; MOSHER, D. S.; SUTTER, N. B.; JOHNSON, G. S.; NOVEMBRE, J.; HUBISZ, M. J.; SIEPEL, A.; WAYNE, R. K.; BUSTAMANTE, C. D.; OSTRANDER, E. A. A simple genetic architecture underlies morphological variation in dogs. **PLoS Biol** v. 8, p. 49-50, 2010.

CARDOSO, F.F.; CARDELINO, R.A.; CAMPOS, L.T. Utilização de um escore de avaliação visual para seleção do tamanho do umbigo em bovinos da raça Santa Gertrudis. In: **Simpósio nacional de melhoramento animal**, 2, Uberaba. Anais. Uberaba: SBMA, p.385-386.1998.

CHEN, C.; QIAO, R.; WEI, R.; GUO, Y.; AI, H.; MA, J.; REN, J.; HUANG, L. A comprehensive survey of copy number variation in 18 diverse pig populations and identification of candidate copy number variable genes associated with complex traits. BMC Genomics. v. 13. 2012.

CLOP, A.; VIDAL, O.; AMILLS, M. Copy number variation in the genomes of domestic animals. Anim Genet.v.45, p. 503-517. 2012.

DECHIARA, T. M., ROBERTSON, E. J., & EFSTRATIADIS, A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. **Cell**, v.64, p. 849–859, 1991.

ESTADOS UNIDOS. Department of Agriculture. USDA.gov - United States Department of Agriculture. Livestock and Poultry: World Markets and Trade Disponível em: https://apps.fas.usda.gov/psdonline/circulars/livestock_poultry.pdf. Acesso em: 25 março 2018.

FONTANESI, L.; MARTELLI, P.L.; BERETTI, F.; RIGGIO, V.; DALL'OLIO, S.; COLOMBO, P.; CASADIO, R.; RUSSO, V.; PORTOLANO, B. An initial comparative map of copy number variations in the goat (*Capra hircus*) genome, **BMC Genomics** v.11, 2010.

FONTANESI, L.; BERETTI, F.; MARTELLI, P. L.; COLOMBO, M.; DALL'OLIO, S.; OCCIDENTE, M.; PORTOLANO, B.; CASADIO, R.; MATASSINO, D.; RUSSO, V. A first comparative map of copy number variations in the sheep genome. **Genomics**. v.97. p. 158-165, 2011.

FU, W.; ZHANG, F.; WANG, Y.; GU, X.; JIN, L. Identification of copy number variation hotspots in human populations. Am J Hum Genet. v.87. p. 494 -504. 2010.

FRISCHKNECHT, M.; JAGANNATHAN, V.; PLATTET, P.; NEUDITSCHKO, M.; SIGNER-HASLER, H.; BACHMANN, I.; PACHOLEWSKA, A.; DRÖGEMÜLLER, C.; DIETSCHI, E.; FLURY, C.; RIEDER, C.; LEEB, T. A Non-Synonymous *HMGA2* Variant Decreases Height in Shetland Ponies and Other Small Horses. **PLOS ONE** v.10, 2015.

GOMES, R. C.; FEIJO, G. L. D.; CHIARI, L.; Evolução e Qualidade da Pecuária Brasileira. Campo Grande: **Embrapa**: 2017 (Nota técnica).
HANSEN, P. Physiological and cellular adaptations of zebu cattle to thermal stress. **Animal Reproduction Science**, v. 82-83, p .349–360. 2004.

HAYWARD, J. J.; CASTELHANO, M. G.; OLIVEIRA, K.C.; COREY, E.; BALKMAN, C.; BAXTER, T.L.; CASAL, M.L.; CENTER, S.A.; FANG, M.; GARRISON, S.J.; KALLA, S.E.; KORNILIEV, P.; KOTLIKOFF, M.I.; MOISE, N. S.; SHANNON, L.M.; SIMPSON, K.W.; SUTTER, N.B.; TODHUNTER, R.J.; BOYKO, A.R. Complex disease and phenotype mapping in the domestic dog. **Nature. Commun.** v.7, p.1–11, 2016.

HENSEN, K.; BRAEM, C.; DECLERCQ, J.; VAN DYCK, F.; DEWERCHIN, M.; FIETTE, L.; DENEFF, C.; VAN DE VEN, W. J. M. Targeted disruption of the murine *Plag1* proto-oncogene causes growth retardation and reduced fertility. **Development Growth and Differentiation**, v. 46, p. 459-470, 2004.

HAYES BJ, CHAMBERLAIN AJ, McPARTLAN H, MACLEOD I, SETHURAMAN L, GODDARD ME. Accuracy of marker-assisted selection with single markers and marker haplotypes in cattle. **Genet Res.** 2007;89: 215–20.
JIANG, L.; JIANG, J.; YANG, J.; LIU, X; WANG, H.; DING, X; LIU, J., ZHANG, Q. Genome-wide detection of copy number variations using high-density SNP genotyping platforms in Holsteins. **BMC Genomics**, v.14, p.131, 2013.

KING, E. R.; WONG, K. Insulin-like Growth Factor: Current Concepts and New Developments in Cancer Therapy. **Recent Patentson Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 7, p. 14-30, 2012.

KOURY FILHO, W.; JUBILEU J.S.; ELER J.P.; FERRAZ, J. B. S.; PEREIRA, E.; CARDOSO, E. P. Parâmetros genéticos para escores de umbigo e características de produção em bovinos da raça Nelore. **Arq. Bras. Med. Vet. Zoot.**, v. 55 n. 5, p. 594-598, 2003.

KOURY FILHO, W. Escores visuais e suas relações com características de crescimento em bovinos de corte. 2005. **Tese (Doutorado em Zootecnia – Produção Animal)** - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2005.

KONRAD, A.; TEUFEL, A. I.; GRAHNEN, J. A.; LIBERLES, D. A. Toward a general model for the evolutionary dynamics of gene duplicates. **Genome BiolEvol**, v.3, p.1197-209, 2011.

KORN, J. M.; KURUVILLA, F. G.; MCCARROLL, S. A.; WYSOKER, A.; NEMESH, J.; CAWLEY, S.; HUBBELL, E.; VEITCH, J.; COLLINS, P. J.; DARVISHI, K.; LEE, C.; NIZZARI, M. M.; GABRIEL, S. B.; PURCELL, S.; DALY, M. J.; ALTSHULER, D. Integrated genotype calling and association analysis of SNPs, common copy number polymorphisms and rare CNVs. **Nature Genetics**. v. 40, p. 1253–1260, 2008.

KU, C. S.; LOY, E. Y. The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? **Journal of Human Genetics**, v. 55, p.195–206, 2010.

KUBISTA, M.; ANDRADE, J. M.; BENGTSSON, M.; FOROOTAN, A.; JONÁK, J.; LIND, K.; SINDELKA, R.; SJÖBACK, R.; SJÖGREEN, B.; STRÖMBOM, L.; STÅHLBERG, A.; ZORIC, N. The real-time polymerase chain reaction. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 27, p. 95-125, 2006.

KLEMKE, K.; MÜLLER, M. H.; WOSNIOK, W.; MARKOWSKI, D. N.; NIMZYK, R.; MARIA HELMKE, B.M.; BULLERDIEK, J. Correlated Expression of HMGA2 and PLAG1 in Thyroid Tumors, Uterine Leiomyomas and Experimental Models. v.9, **PLoS ONE**, 2014.

LAGOS, F.; FITZHUGH Jr, H.A. Factors influencing preputial prolapse in yearling bulls. **J. Anim. Sci.** v.30, n.6, p.949-52, 1970.

LI, Y.; MEI, S.; ZHANG, X.; PENG, X.; LIU, G.; TAO, H.; WU, H.; JIANG, S.; XIONG, Y.; LI, F. Identification of genome-wide copy number variations among diverse pig breeds by array CGH. **BMC Genomics**, v. 13, p. 725, 2012.

LI, P.; XIAO, S.; WEI, N.; ZHANG, Z.; HUANG, R.; GU, Y.; REN, J.; HUANG, L.; CHEN, C. Fine mapping of a QTL for ear size on porcine chromosome 5 and identification of high mobility group AT-hook 2 (*HMGA2*) as a positional candidate gene. **Genetics, Selection, Evolution**, v. 44, 2012.

LIU, G.E.; HOU, Y.; ZHU, B.; CARDONE, M. F.; JIANG, L.; CELLAMARE, A.; MITRA, A.; ALEXANDER, L. J. COUTINHO, L. L.; ELENA, M.; AQUILA, D.; GASBARRE, L. C.; LACALANDRA, G.; LI, R. W.; MATUKUMALLI, L. K.; NONNEMAN, D.; REGITANO, L. C. DE A.; SMITH, T. P. L.; SONG, J.; SONSTEGARD, T. S.; TASSELL, C. P.V.; VENTURA, M.; EICHLER, E. E.; MCDANELD, T. G.; KEELE, J. W. Analysis of copy number variations among diverse cattle breeds. **Genome Research**, p. 693-703. 2010.

LIMA, F.P.; BONILHA NETO, L.M.; RAZOOK, A.G. PACOLA, L. J.; FIGUEIREDO, L. A. D.; PEIXOTO, A. M. Parâmetros genéticos em características morfológicas de bovinos Nelore. **Bol. Indúst. Anim**, Nova Odessa, v. 46, n. 2, p. 249-257, 1989.

LIMA, P. R. M.; PAIVA, S. R.; COBUCCI, J. A.; NETO, J. B.; MACHADO, C. H. C.; MCMANUS, C. Genetic parameters for type classification of Nelore cattle on central performance tests at pasture in Brazil. **Trop Anim Health Prod**. v. 45, p. 1627 – 1634, 2013.

LIVAK, Kenneth J.; SCHMITTGEN, Thomas D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. **methods**, v. 25, n. 4, p. 402-408, 2001.

LUO, J.; YU, Y.; MITRA, A.; CHANG, S.; ZHANG, H.; LIU, G.; YANG, N.; SONG, J. Genome-wide copy number variant analysis in inbred chickens lines with different susceptibility to Marek's disease. G3: **Genes - Genomes – Genetics**, v. 3, p. 217–223, 2013.

MILLS, R. E.; WALTER, K.; STEWART, C.; HANDSAKER, R. E.; CHEN, K.; ALKAN, C.; ABYZOV, A.; YOON, S. C.; YE, K.; CHEETHAM, R. K.; CHINWALLA, A.; CONRAD, D. F.; FU, Y.; GRUBERT, F. HAJIRASOULIHA, I.; HORMOZDIARI, F.; IAKOUCHEVA, L. M.; IQBAL, Z.; KANG, S.; KIDD, J. M.; KONKEL, M. K.; KORN, J.; KHURANA, E.; KURA, D.; LAM, H. Y. K.; LENG, J.; LI, R.; LI, Y.; LIN, C. Y.; LUO, R.; MU, X. J.; NEMESH, J.; PECKHAM, H. E.; RAUSCH, T.; SCALLY, A.; SHI, X.;

STROMBERG, M. P.; STÜTZ, A. M.; URBAN, A. E.; WALKER, J. A.; WU, J.; ZHANG, Y.; ZHANG, Z. D.; BATZER, M. A.; DING, L.; MARTH, G. T.; MCVEAN, G.; SEBAT, J.; SNYDER, M.; WANG, J.; YE, K.; EICHLER, E. E.; GERSTEIN, M. B.; HURLES, M. E.; LEE, C.; MCCARROLL, S. A.; KORBEL, J. O. Mapping copy number variation by population-scale genome sequencing. **Nature**, v. 470, p. 59–65, 2011

MAKVANDI-NEJAD, S.; HOFFMAN, G. E.; ALLEN, J. J.; CHU, E.; GU, E.; CHANDLER, A. M.; LOREDO, A. I.; BELLONE, R. R.; MEZEY, J. G.; BROOKS, S. A.; SUTTER, N. B. Four loci explain 83% of size variation in the horse. **PLoS ONE**. v.7 , p. 1-6. 2012

McCARTHY, M. I.; ABECASIS, G. R.; CARDON, L. R.; GOLDSTEIN, D. B.; LITTLE, J.; IOANNIDIS, J. P. A.; HIRSCHHORN, J. N. Genome-wide association studies for complex traits: Consensus, uncertainty and challenges. **NatureReviewsGenetics**. v. 9, p. 356–369, 2008.

NASCIMENTO, E. F.; SANTOS, R.L. **Patologia da reprodução dos animais domésticos**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 153. 2011.

PEREIRA, ANIRENE G. T.; UTSUNOMIYA, YURI T.; MILANESI, MARCO; TORRECILHA, RAFAELA B. P.; CARMO, ADRIANA S.; NEVES, HAROLDO H. R.; CARVALHEIRO, ROBERTO; AJMONE-MARSAN, PAOLO; SONSTEGARD, TAD S.; SOLKNER, JOHANN; CONTRERAS-CASTILLO, CARMEN. ; GARCIA, JOSE F. Pleiotropic Genes Affecting Carcass Traits in *Bos indicus* (Nellore) Cattle Are Modulators of Growth. **PLoS One**, v. 11, n. 7, 2016.

PORTO-NETO, L.R., REVERTER, A., PRAYAGA, K. C., CHAN, E. K. F., DAVID, J., JOHNSTON, D. J., HAWKEN, J. R., FORDYCE, G., GARCIA, J. F., SONSTEGARD, T. S, BOLORMAA, S., GODDARD, M. E., BURROW, H, M., HENSHALL, J. M., LEHNERT, A. S., BARENDSE, W. The Genetic Architecture of Climatic Adaptation of Tropical Cattle. **PLOS ONE**, 9(11), 2014.

RABELO, R. E.; SILVA, L. A. F.; VIU, M. A. O.; ROMANI, A. F.; ALVES, C. B.; FERNANDES, J. J. R.; CASTRO, C. F. P. Acrobustite bovina: revisão de literatura. **Revista CFMV** – Suplemento Técnico, Brasília, Ano XII- n. 37, p. 29-36, 2006

RABELO, R.E.; SILVA, L.A.F.; BRITO, L.A.B.; MOURA, M.I; SILVA, O..C.; CARVALHO, V.S.; FRANCO, L.G. Epidemiological aspects of surgical diseases of

the genital tract in a population of 12,320 breeding bulls (1982-2007) in the state of Goiás, Brazil. **Ciência Animal Brasileira**, Goiânia, v.9, n.3, p.705-713, 2008.

RABELO, R. E.; SCALLA, V.; VALCINIR, A.; CARDOSO, L. D.; DUTRAS, H. T.; HELRIGEL, P. A.; VINCENTIN, F. R. Aspectos Anatômicos E Sua Relação Com As Enfermidades Do Prepúcio E Pênis No Touro Anatomical Aspects and Its Relation With the Disease of the Penis and Fore skin of the Bull, **Revista Científica de Medicina Veterinária**, v. 18, 2012

RICHTER, A.; HAUSCHILD, G.; MURUA ESCOBAR, H.; NOLTE, I.; BULLERDIEK, J.; Application of high mobility-group-A proteins increases the proliferative activity of chondrocytes in vitro. **Tissue Eng Part A**. v.15 p.473-477. 2009.

ROSENZWEIG, S. A.; ATREYA, H. S. Defining the pathway to insulin-like growth factor system targeting in cancer. **Biochemical Pharmacology**, v. 80, p. 1115-1124, 2010.

ROVELET-LECRUX, A., HANNEQUIN, D., RAUX, G., et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. **Nature Genetics**, v.38, p.24–26, 2006.

SANTANA, M. H. A.; UTSUNOMIYA, Y. T.; NEVES, H. H. R.; GOMES, R. C.; GARCIA, J. F.; FUKUMASU, H.; SILVA, S. L.; LEME, P. R.; COUTINHO, L. L.; ELER, J. P.; FERRAZ J. B. Genome-wide association study for feedlot average daily gain in Nellore cattle (*Bos indicus*). **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 131, n. 3, p. 210-216, (2014).

SEBAT, J.; LAKSHMI, B.; TROGE, J.; ALEXANDER, J.; YOUNG, J.; LUNDIN, P.; MANER, S.; MASSA, H.; WALKER, M.; CHI, M.; NAVIN, N.; LUCITO, R.; HEALY, J.; HICKS, J. Y. E. K.; REINER, A.; GILLIAM, T. C.; TRASK, B.; PATTERSON, N.; ZETTERBERG, A.; WIGLER, M. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. **Science**. v.305, p.525–528. 2004.

SEBAT, J., LAKSHMI, B., MALHOTRA, D., TROGE, J., LESE-MARTIN, C., WALSH, T.; YAMROM, B.; YOON, S.; KRASNITZ, A.; KENDALL, J.; LEOTTA, A.; PAI, D.; ZHANG, R.; LEE, Y. H.; HICKS, J.; SPENCE, S. J.; LEE, A. T.; PUURA, K.; LEHTIMÄKI, T.; LEDBETTER, D.; GREGERSEN, P. K.; BREGMAN, J.; SUTCLIFFE, J. S. JOBANPUTRA, V.; CHUNG, W.; WARBURTON, D.; KING, M. C.; SKUSE, D.; GESCHWIND, D. H.; CONRAD, T. G.; YE, K.; WIGLER, M. Strong Association of De Novo Copy Number Mutations with Autism. **Science**. v.316, p.445–449. 2007

SIMON-SANCHEZ, J.; SCHOLZ, S.; MATARIN, M.D.E.L.M.; FUNG, H.C.; HERNANDEZ, D.; GIBBS, J.R.; BRITTON, A.; HARDY, J.; SINGLETON, A. Genome wide SNP assay reveals mutations underlying Parkinson disease. **Human Mutations**, v.29, p.315–322, 2008.

SCOTT, L. J.; MOHLKE, K. L.; BONNYCASTLE, L. L.; WILLER, C. J.; LI, Y.; DUREN, W. L. et al., A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. **Science**. v. 316, p. 1341–1345, 2007.

SHELL, S.; PARK, S.-M.; RADJABI, A. R.; SCHICKEL, R.; KISTNER, E. O.; JEWELL, D. A. FEIG, C.; LENGYEL, E.; PETER, M. E. Let-7 expression defines two differentiation stages of cancer. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, p. 11400-11405, 2007.

SKINNER, B. M.; ROBERTSON, L. B.; TEMPEST, H. G.; LANGLEY, I. D.; FOWLER, K. E.; CROOIJMANS, R. P.; HALL, A. D.; GRIFFIN, D. K.; VÖLKER, M. Comparative genomics in chicken and Pekin duck using FISH mapping and microarray analysis, **BMC Genomics** v.10. 2009.

STRANGER, B. E.; FORREST, M. S.; DUNNING, M. et al. Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. **Science**, v.315, n.5813, p.848-53, 2007.

TAKAHASHI, L.S., BILLER, J.D. & TAKAHASHI, K.M., **Bioclimatologia zootécnica**, 1 ed. Jaboticabal, SP. p. 40-47. 2009.

UTSUNOMIYA, YURI T.; DO CARMO, ADRIANA S.; CARVALHEIRO, ROBERTO; NEVES, HAROLDO H. R.; MATOS, MARCIA C.; ZAVAREZ, LUDMILLA B.; O'BRIEN, ANA M. PEREZ; SOELKNER, JOHANN; MCEWAN, JOHN C.; COLE, JOHN B.; et al. Genome-wide association study for birth weight in Nellore cattle points to previously described orthologous genes affecting human and bovine height. **BMC GENETICS**, v. 14, 2013.

VIU, M. A. O.; TONHATI, H.; CERÓN-MUNÓZ, M. F.; FRIEZ, L. A.; TEIXEIRA, R. A. Parâmetros genéticos do peso e escores visuais de prepúcio e umbigo em gado de corte./ Genetic parameters for weight and visual score of sheat and navel in beef cattle. **Ars Veterinária**, Jaboticabal, SP, Vol. 18, nº 2, 179-184, 2002.

WANG, X.; NAHASHON, S.; FEASTER, T. K.; BOHANNON-STEWART, A.; ADEFOPE, N. An initial map of chromosomal segmental copy number variations in the chicken. **BMC Genomics**, v.11, p.351, 2010.

WANG, J.; WANG, H.; JIANG, J.; KANG, H.; FENG, X.; ZHANG, Q.; LIU, J. Identification of genome – wide copy number variations among diverse pig breeds using SNP genotyping arrays. **Plos one**, v.8, e68683, 2013.

WEEDON, M.N.; LETTRE, G.; FREATHY, R.M.; LINDGREN, C.M.; VOIGHT, B.F.; PERRY, J.R.; ELLIOTT, K.S.; HACKETT, R.; GUIDUCCI, C.; SHIELDS, B.; ZEGGINI, E.; LANGO, H.; LYSSENKO, V.; TIMPSON, N.J.; BURTT, N.P.; RAYNER, N.W.; SAXENA, R.; ARDLIE, K.; TOBIAS, J.H.; NESS, A.R.; RING, S.M.; PALMER, C.N.; MORRIS, A.D.; PELTONEN, L.; SALOMAA, V.; DIABETES GENETICS INITIATIVE; WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM, DAVEY, S.G.; GROOP, L.C.; HATTERSLEY, A.T.; MCCARTHY, M.I.; HIRSCHHORN, J.N.; FRAYLING, T.M.A common variant of HMGA2 is associated with adult and childhood height in the general population. **Nat Genet** v.39, p.1245–1250, 2007.

WOODWARK, C.; BATEMAN, A.The characterisation of three types of genes that overlie copy number variable regions. **PLoS One**, v.6, n.5, p.e14814, 2011.

YANG, T.L.; GUO, Y.; ZHANG, L.-S.; TIAN, Q.; YAN, H.; GUO, Y.F.; DENG, H.W. HMGA2 Is Confirmed To Be Associated with Human Adult Height. **Annals of Human Genetics**; v.74(1), p. 11–16, 2010.

ZHANG, F.; GU, W.; HURLES, M. E.; LUPSKI, J. R. Copy Number Variation in Human Health, Disease, and Evolution. Rev. **Genomics Hum. Genet**, v.10, p. 451–481, 2009.

ZHOU, X.; BENSON, K. F.; ASHAR, H. R.; CHADA, K. Mutation responsible for the mouse pygmy phenotype in the developmentally regulated factor HMGI-C. **Nature**.v.376. p.771- 774. 1995.

Funding

This research was supported by the Sao Paulo Research Foundation (FAPESP, process 2010/52030-2, 2014/01095-8, 2016/07531-0, 2016/05787-7 and 2017/08373-1) and National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, process 560922/2010-8, 483590/2010-0, 132809/2016-8 and 166419/2017-6).

Reference

ABIEC. Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes. Rebanho Bovino Brasileiro. Disponível em: http://www.abiec.com.br/download/stat_mercadomundial.pdf Acesso em: 23 de mar de 2016.

AJMONE-MARSAN, P., GARCIA, J. F., LENSTRA, J. A., THE GLOBALDIV CONSORTIUM. (2010). On the Origin of Cattle: How Aurochs Became Cattle and Colonized the World. **Evolutionary Anthropology**. 19, 48–157

ARTZI, S., KIEZUN, A., SHOMRON, N. (2008). miRNAmminer: A tool for homologous microRNA gene search. **BMC Bioinformatics**. 9. 39.

ASBIA. Associação Brasileira de Inseminação Artificial. Relatório índice do ano de 2014. Disponível em: <http://www.asbia.org.br/novo/relatorios/> Acesso em: 13 de Ago de 2017.

ASHDOWN, R.R. (2006). Functional, developmental and clinical anatomy of the bovine penis and prepuce. **CAB Reviews: Perspectives in agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources**. 21, 29-37. doi: 10.1079/PAVSNNR20061021

BARBATO, M., OROZCO-TERWENGEL, P., TAPIO, M., BRUFORD, M.W. (2015). SNeP: A tool to estimate trends in recent effective population size trajectories using genome wide SNP data. **Frontiers in Genetics** .6, 109. doi: 10.3389/fgene.2015.00109

BERGMAN, D., HALJE, M., NORDIN, M., ENGSTRÖM, W. (2013). Insulin-Like Growth Factor 2 in Development and Disease: A Mini-Review. **Gerontology**. 59, 240 – 249. doi: 10.1159/000343995

BIENERT, S., WATERHOUSE, A., DE-BEER, T.A., TAURIELLO, G., STUDER, G., BORDOLI, L., et al., (2017). The SWISS-MODEL Repository-new features and functionality. **Nucleic Acids Res.** 45, 313-319. doi: 10.1093/nar/gkw1132

BOUWMAN, A.C., DAETWYLER, H.D., CHAMBERLAIN, A.J., PONCE, C.H., SARGOLZAEI, M., SCHENKEL, F.S., et al., (2018). Meta-analysis of genome-wide association studies for cattle stature identifies common genes that regulate body size in mammals. **Nat Genet.** 50, 362-367.

BOLIGON, A.A., DE VARGAS, L., SILVEIRA, D.D., ROSO, V.M.; CAMPOS, G. S.; VAZ, R. Z. et al., (2016). Genetic models for breed quality and navel development scores and its associations with growth traits in beef cattle. **Trop Anim Health Prod.** 48, 1679-1684.

BOLORMAA, S., PRYCE, J. E., REVERTER, A., ZHANG, Y., BARENDSE, W., KEMPER, K., et al., (2014). A multi-trait, meta-analysis for detecting pleiotropic polymorphisms for stature, fatness and reproduction in beef cattle. **PLOS Genetics.** 10.

BOYKO, A. R., QUIGNON, P., LI, L., SCHOENEBECK, J. J., DEGENHARDT, J. D., LOHMUELLER, K. E., et al., (2010) A simple genetic architecture underlies morphological variation in dogs. **PLoS Biol.** 8, 49-50.

CARVALHEIRO, R., BOISON, S. A., NEVES, H. H. R., SARGOLZAEI, M., SCHENKEL, F. S., UTSUNOMIYA, Y. T., et al., (2014). Accuracy of genotype imputation in Nelore cattle. **Genetics Selection Evolution (GSE).** 46-69.

CHANG, C.C., CHOW, C.C., TELLIER, L.C., VATTIKUTI, S., PURCELL, S. M, LEE, J.J. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. (2015) **GigaScience.**4, 7.

DAETWYLER, H. D., CAPITAN, A., PAUSCH, H., STOTHARD, P., VAN BINSBERGEN, R., BRØNDUM, R. F., et al. (2014) Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle. **Nat Genet.** 46, 858-865.

DECHIARA, T.M., ROBERTSON, E.J., EFSTRATIADIS, (1991). A Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. **Cell**. 64, 849–859.

DISKIN, S. J., LI, M., HOU, C., YANG, S., GLESSNER, J., HAKONARSON, H., et al., (2008) Adjustment of Genomic Waves in Signal Intensities from Whole-Genome SNP Genotyping Platforms. **Nucleic Acids Research**. 36.

ESPIGOLAN, R., BALDI, F., BOLIGON, A. A., SOUZA, F. R., GORDO, D. G., TONUSSI, R. L. et al., (2013). Study of whole genome linkage disequilibrium in Nellore cattle. **BMC Genomics**. 14, 305.

FEDERICO, A., FORZATI, F., ESPOSITO, F., ARRA, C., PALMA, G., BARBIERI, A. et al., (2014). Hmga1/Hmga2 double knock-out mice display a "superpygmy" phenotype. **Biol Open**. 11.

FORTES, M.R.S., REVERTER, A., KELLY, M., MCCULLOCH, R., LEHNERT, S.A. (2013). Genome-wide association study for inhibin, luteinizing hormone, insulin-like growth factor 1, testicular size and semen traits in bovine species. **Andrology**. 1, 644-650.

FRISCHKNECHT, M., JAGANNATHAN, V., PLATTET, P., NEUDITSCHKO, M., SIGNER-HASLER, H., BACHMANN, I., PACHOLEWSKA, A., et al., (2015). A Non-Synonymous HMGA2 Variant Decreases Height in Shetland Ponies and Other Small Horses. **PLOS ONE**. 10.

GARRICK, D.J., TAYLOR, J.F., FERNANDO, R.L. (2009). Deregressing estimated breeding values and weighting information for genomic regression analyses. **Genetics Selection Evolution (GSE)**. 41, 55.

ABI-HABIB, W., BRIOUDE, F., EDOUARD, T., BENNETT, J.T., LIENHARDT-ROUSSIE, A., TIXIER, F., et al., (2018). Genetic disruption of the oncogenic HMGA2–PLAG1–IGF2 pathway causes fetal growth restriction. **Genetics in Medicine**. 20, 250-258.

HANOTTE, O., BRADLEY, D.G., OCHIENG, J., VERJEE, Y., HILL, E.W. AND REGE J.E.O. (2002). African pastoralism: genetic imprints of origins and migrations. **Science**. 296, 336-339.

HAYWARD, J. J., CASTELHANO, M.G., OLIVEIRA, K.C., COREY, E., BALKMAN, C., BAXTER, T.L., et al., (2016). Complex disease and phenotype mapping in the domestic dog. **Nature Commun.** 7, 1–11.

HENSEN, K., BRAEM, C., DECLERCQ, J., VAN DYCK, F., DEWERCHIN, M., FIETTE, L., et al., (2004). Targeted disruption of the murine *Plag1* proto-oncogene causes growth retardation and reduced fertility. **Development Growth and Differentiation.** 46, 459-470.

KARIM, L., TAKEDA, H., LIN, L., DRUET, T., ARIAS, J.A.C., BAURAIN, D., et al., (2011) Variants modulating the expression of a chromosome domain encompassing PLAG1 influence bovine stature. **Nature Genetics.** 43, 405-413.

KIM, J., HANOTTE, O., MWAI, O.A., DESSIE, T., BASHIR, S., DIALLO, B., et al., (2017). The genome landscape of indigenous African cattle. **Genome Biology.** 18, 34.

KING, E. R., WONG, K. (2012). Insulin-like Growth Factor: Current Concepts and New Developments in Cancer Therapy. Recent Patents on Anti-Cancer **Drug Discovery.** 7, 14-30.

KLEMKE, K., MÜLLER, M.H., WOSNIOK, W., MARKOWSKI, D.N., NIMZYK, R., MARIA HELMKE, B.M., et al., (2014). Correlated Expression of HMGA2 and PLAG1 in Thyroid Tumors, Uterine Leiomyomas and Experimental Models. **PLoS ONE.** 9.

LEE, Y.S., DUTTA, A. (2007) The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene. **Genes Dev.** 1, 21.

LI, P., XIAO, S., WEI, N., ZHANG, Z., HUANG, R., GU, Y., et al., (2012). Fine mapping of a QTL for ear size on porcine chromosome 5 and identification of high mobility group AT-hook 2 (HMGA2) as a positional candidate gene. **Genetics, Selection, Evolution.** 44.

LI, H., HANDSAKER, B., WYSOKER, A., FENNELL, T., RUAN, J., HOMER, N., et al., (2009) The Sequence Alignment/Map format and SAMtools. **Bioinformatics.** 25, 2078-2079.

LIVAK, K.J., SCHMITTGEN, T. D. (2001). Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_T}$ Method. **Methods**. 25, 402-408.

MAKVANDI-NEJAD, S., HOFFMAN, G. E., ALLEN, J.J., CHU, E., GU, E., CHANDLER, A.M., et al., (2012). Four loci explain 83% of size variation in the horse. **PLoS ONE**. 7, 1-6.

MCLAREN ,W., GIL, L., HUNT, S.E., RIAT, H.S., RITCHIE, G.R., THORMANN, A., et al., (2016). The Ensembl Variant Effect Predictor, **Genome Biol**. 6, 122.

O'CONNELL, J., GURDASANI, D., DELANEAU, O., PIRASTU, N., ULIVI, S., COCCA, M., et al., (2014). A General Approach for Haplotype Phasing across the Full Spectrum of Relatedness. **PLOS Genetics**. 10.

PEREIRA, A.G.T., UTSUNOMIYA, Y.T., MILANESI, M., TORRECILHA, R.B.P., CARMO, A.S., NEVES, H.H.R., et al., (2016). Pleiotropic genes affecting carcass traits in Bos indicus (Nelore) cattle are modulators of growth. **PLOS ONE**. 11.

PORTO-NETO, L.R., REVERTER, A., PRAYAGA, K. C., CHAN, E. K. F., DAVID, J., JOHNSTON, D. J., et al., (2014). The Genetic Architecture of Climatic Adaptation of Tropical Cattle. **PLOS ONE**, 9(11): e113284.

PURCELL, S., NEALE, B., TODD-BROWN, K., THOMAS, L., FERREIRA, M. A. R., BENDER, D., et al., (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. **American Journal of Human Genetics**. 81, 559-575.

QUINLAN, A.R. (2014). BEDTools: The Swiss-Army Tool for Genome Feature Analysis. **Bioinformatics**. 47, 1- 34.

RABELO, R.E., SILVA, L.A.F., BRITO, L.A.B., MOURA, M.I, SILVA, O.C., CARVALHO, V.S., et al., (2008). Epidemiological aspects of surgical diseases of the genital tract in a population of 12,320 breeding bulls (1982-2007) in the state of Goias, Brazil. **Ciência Animal Brasileira**. 9, 705-713.

ROBINSON, J.T., THORVALDSDÓTTIR, H., WINCKLER, W., GUTTMAN, M., LANDER, E.S., GETZ, G. (2011) Integrative genomics viewer. **Nature Biotechnology**. 29, 24-26.

ROSENZWEIG, S.A., ATREYA, H.S. (2010). Defining the pathway to insulin-like growth factor system targeting in cancer. **Biochemical Pharmacology**. 80, 1115-1124.

SAATCHI, M.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; GARRICK, D. J. (2014). Large-effect pleiotropic or closely linked QTL segregate within and across ten US cattle breeds. **BMC Genomics**. 15, 442.

THORVALDSDÓTTIR, H.; ROBINSON, J. T.; MESIROV, J. P. (2013). Integrative Genomics Viewer (IGV): High-performance genomics data visualization and exploration. **Briefings in Bioinformatics**. 14, 178-192.

UTSUNOMIYA, Y.T., MILANESI, M., UTSUNOMIYA, A.T.H., TORRECILHA, R.B.P., KIM, E.S., COSTA, M.S., et al., (2017). A PLAG1 mutation contributed to stature recovery in modern cattle. **Scientif reports**. 7.

UTSUNOMIYA, Y.T., MILANESI, M., UTSUNOMIYA, A.T.H., AJMONE-MARSAN, P., GARCIA, J. F. (2016).GHap: an R package for genome-wide haplotyping. **Bioinformatics**. 32, 286 1–2862.

UTSUNOMIYA, Y.T., CARMO, A.S., CARVALHEIRO, R., NEVES, H.H., MATOS, M.C., ZAVAREZ, L. B., et al., (2013). Genome-wide association study for birth weight in Nellore cattle points to previously described orthologous genes affecting human and bovine height. **BMC Genetics**, 14, 52.

VON AHSEN, I., NIMZYK, R., KLEMKE, M., BULLERDIEK, J. (2008). A microRNA encoded in a highly conserved part of the mammalian *HMG2* gene. **Cancer Genet Cytogenet**. 187, 43-44.

WANG, K., LI, M., HADLEY, D., LIU, R., GLESSNER, J., GRANT, S.F., et al., (2007).PennCNV: an integrated hidden Markov model designed for high-resolution copy number variation detection in whole-genome SNP genotyping data. **Genome Res**. 17.

WEEDON, M.N., LETTRE, G., FREATHY, R.M., LINDGREN, C.M., VOIGHT, B.F., PERRY, J.R., et al., (2007). A common variant of HMGA2 is associated with adult and childhood height in the general population. **Nat Genet.** 39, 1245–1250.

YANG, T.L., GUO, Y., ZHANG, L.-S., TIAN, Q., YAN, H., GUO, Y.F., et. al., (2010). HMGA2 Is Confirmed To Be Associated with Human Adult Height. *Annals of Human Genetics.* 74, 11–16.

YANG, J., LEE, S.H., GODDARD, M.E., VISSCHER, P.M. (2011). GCTA: A Tool for Genome-wide Complex Trait Analysis. **American Journal of Human Genetics**, 88, 76–82.

YANG, J., ZAITLEN, N.A., GODDARD, M.E., VISSCHER, P.M.; PRICE, A.L. (2014). Advantages and pitfalls in the application of mixed-model association methods. **Nature Genetics.** 46 100-106.

ZAVAREZ, L.B., UTSUNOMIYA, Y.T., CARMO, A.S., NEVES, H.H.R., CARVALHEIRO, R., FERENCAKOVIC, M., et al., (2015). Assessment of autozygosity in Nellore cows (*Bos indicus*) through high-density SNP genotypes. **Frontiers in Genetics**, 5, 1-8.

ZIMIN, A.V., DELCHER, A.L., FLOREA, L., KELLEY, D.R., SCHATZ, M.C., PUIU, D., et al., (2009). A whole-genome assembly of the domestic cow, *Bos taurus*. **Genome Biology**, 10, R42.

ZHOU, Y., UTSUNOMIYA, Y.T., XU, L., HAY, EL H.A., BICKHART, D.M., ALEXANDRE, P.A, et al., (2016). Genome-wide CNV analysis reveals variants associated with growth traits in *Bos indicus*. **BMC Genomics**, 17, 419.