

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 28/07/2021.

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

**SCANING OF SELECTION SIGNATURES IN DAIRY
BUFFALO (*Bubalus bubalis*)**

André Vieira do Nascimento

Biotecnologista

2020

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

**SCANING OF SELECTION SIGNATURES IN DAIRY
BUFFALO (*Bubalus bubalis*)**

André Vieira do Nascimento

Orientador: Prof. Dr. Humberto Tonhati

Coorientador: Dr. Diercles Francisco Cardoso

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

2020

N244s

Nascimento, André Vieira do

Scaning of selection signatures in dairy buffalo (*Bubalus bubalis*) /

André Vieira do Nascimento. -- Jaboticabal, 2020

85 f.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientador: Humberto Tonhati

Coorientador: Diercles Francisco Cardoso

1. Autozigosidade. 2. Búfalo. 3. Depressão endogâmica. 4.
Integrated Haplotype Score. 5. Runs of homozygosity. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

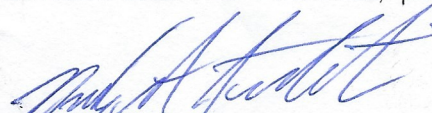
TÍTULO DA TESE: SCANING OF SELECTION SIGNATURES IN DAIRY BUFFALO (*Bubalus bubalis*)

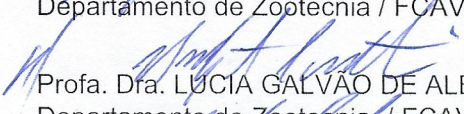
AUTOR: ANDRÉ VIEIRA DO NASCIMENTO

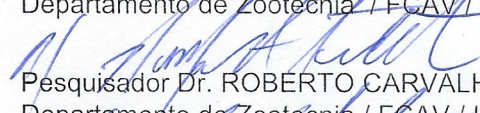
ORIENTADOR: HUMBERTO TONHATI

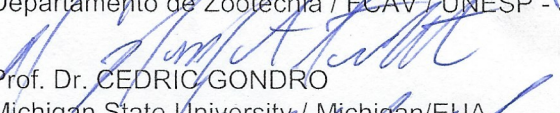
COORIENTADOR: DIERCLES FRANCISCO CARDOSO

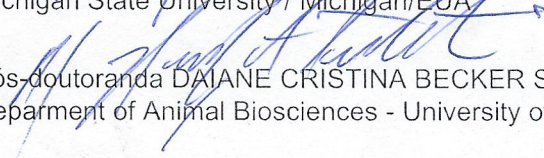
Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em GENÉTICA E MELHORAMENTO ANIMAL, pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. HUMBERTO TONHATI
Departamento de Zootecnia / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Profa. Dra. LÚCIA GALVÃO DE ALBUQUERQUE
Departamento de Zootecnia / FCAV / Unesp - Jaboticabal


Pesquisador Dr. ROBERTO CARVALHEIRO
Departamento de Zootecnia / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Prof. Dr. CEDRIC GONDRO
Michigan State University / Michigan/EUA


Pós-doutoranda DAIANE CRISTINA BECKER SCALEZ
Department of Animal Biosciences - University of Guelph / Ontário/Canadá

Jaboticabal, 28 de julho de 2020

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

ANDRÉ VIEIRA DO NASCIMENTO – nascido na cidade de Sousa – PB na data de 27 de março de 1990, filho de Antônio Vieira do Nascimento e Lícia Gomes do Nascimento. No ano de 2010 ingressou no curso de graduação em Biotecnologia na Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), obtendo o título de Biotecnologista em março de 2014. Em março de 2014, ingressou no mestrado pelo Programa de Pós-graduação em Biologia Geral/Bioprospecção da Faculdade de Ciências Biológicas e Ambientais da Universidade Federal da Grande Dourados, sob a orientação da Profa. Dra. Alexeia Baruffatti Grisolia. Foi Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) durante o mestrado e obteve o título de Mestre em Biologia Geral/Bioprospecção em 28 de julho de 2016. Em agosto de 2016, ingressou no doutorado pelo Programa de Pós-graduação em Genética e Melhoramento Animal da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, sob a orientação do Prof. Dr. Humberto Tonhati. Inicialmente foi bolsista da CAPES e posteriormente passou a ser bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Realizou estágio “Sandwich” na Michigan State University, Estados Unidos, sob supervisão do Prof. Dr. Cedric Gondro pelo período de um ano, entre 2019 e 2020.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, especialmente a minha mãe Lícia, minha irmã Amanda e meus sobrinhos Cauã e Leonardo, por sempre acreditarem em mim e me apoiarem.

À minha incrível namorada Ândrea por todo o carinho, amor, incentivo e companheirismo. Além da contribuição direta por dias e noites na construção deste trabalho.

Aos amigos de departamento, em especial ao Andres, Daiane, Danielly, Diego, Lúcio, Sirlene e Willian, por todo o conhecimento adquirido, crescimento profissional, amizade e companheirismo. Admiro muito vocês, são exemplos de profissionais.

Ao Prof. orientador Humberto Tonhati pela orientação e oportunidade de conviver e aprender constantemente. E em todos esses anos se mostrou uma pessoa cada vez mais incrível.

Ao meu coorientador Dr. Diercles Francisco Cardoso pelo incentivo, ensinamentos, ideias, colaboração e não menos importante, pela amizade. Que fique registrado minha admiração e gratidão por sua pessoa.

Ao Prof. Cedric Gondro e sua esposa Simone, sua fantástica equipe (Beatriz, Rodrigo, Hanna, Kenneth e Yasir) e a Michigan State University, que me acolheram, dedicaram tempo e conhecimentos que considero inestimáveis, que me fizeram evoluir em diferentes aspectos. E a todos os amigos que fiz no meu período de estágio no exterior em East Lansing-EUA.

A Universidade Estadual Paulista-FCAV pela oportunidade de cursar o doutorado pelo programa de pós-graduação em Genética e Melhoramento Animal. E a todos os professores do programa pela dedicação e valiosos conhecimentos transmitidos.

Aos órgãos de fomento FAPESP (Processos 2017/10542-6 e 2018/25725-1) e CAPES, pelo apoio financeiro à pesquisa e concessão de bolsa de pós-graduação.

A todos que não citei, mas que de alguma forma contribuíram para o meu desenvolvimento acadêmico e possibilitou a realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - Considerações gerais.....	1
1.1. Introdução.....	1
1.2. Objetivos.....	2
1.3. Revisão de literatura.....	3
1.3.1. Montagem do genoma Bubalino.....	4
1.3.2. Assinatura de Seleção.....	6
1.4. Referências.....	7
CHAPTER 2 - Updating the Axiom buffalo genotyping array map and mapping cattle quantitative trait loci to the new water buffalo genome.....	11
2.1. Introduction.....	11
2.2. Material and Methods.....	12
2.2.1. Mapping unmapped ABG SNP markers to buffalo genome.....	12
2.2.2. Autozygosity estimates with a new and conventional map.....	14
2.2.3. Mapping cattle QTL to buffalo assembly.....	14
2.3. Results.....	15
2.3.1. Mapping unmapped ABG SNP markers to buffalo genome.....	15
2.3.2. Selection signatures with a new and conventional map.....	17
2.3.3. Mapping cattle QTL to buffalo assembly.....	17
2.4. Conclusion.....	18
2.5. References.....	18
2.6. Supplementary Material.....	20
CHAPTER 3 - Inbreeding coefficients and runs of homozygosity islands in Brazilian water buffalos.....	21
3.1. Introduction.....	22
3.2. Material and Methods.....	23
3.2.1. Samples and Genotypic Information.....	23
3.2.2. Identification of ROH.....	24
3.2.3. Estimation of Inbreeding Coefficients.....	24
3.2.4. Identification of Signatures of Selection.....	25
3.2.5. Exploring Regions in Signatures of Selection.....	25

3.3.	Results	25
3.3.1.	Inbreeding.....	26
3.3.2.	Signatures of Selection	28
3.4.	Discussion.....	31
3.5.	Conclusions	35
3.6.	References.....	36
3.7.	Supplementary Material	42
CHAPTER 4 - Identification of footprints of ongoing selection in dairy Murrah buffaloes		
.....		57
4.1.	Introduction	57
4.2.	Material and Methods.....	58
4.2.1.	Samples and Genotypic Information	59
4.2.2.	Imputation and Phasing	59
4.2.3.	Identification of Signatures of Selection	59
4.2.4.	Exploring Regions in Signatures of Selection	60
4.3.	Results and Discussion.....	61
4.3.1.	Milk	62
4.3.2.	Health	63
4.3.3.	Reproduction.....	63
4.4.	Conclusions	65
4.5.	References.....	65
4.6.	Supplementary Material	70

DETECÇÃO DE ASSINATURAS DE SELEÇÃO EM BÚFALOS LEITEIROS (*Bubalus bubalis*)

RESUMO - O objetivo do presente trabalho foi aperfeiçoar o mapa do painel Axiom Buffalo Genotyping (ABG) com mapeamento de SNPs com posição indefinida SNPs e prever a localização genômica de QTL (*Quantitative Trait Loci*) bovinos no genoma bubalino por meio de alinhamento local. Além de identificar assinaturas de seleção em rebanho da raça Murrah, buscando genes e QTL relacionados a aspectos raciais e produtivos da espécie. Foram utilizados 865 animais genotipados com o painel ABG. Todas as sequências das sondas (123.040) foram realinhadas contra o genoma bubalino (UOA_WB_1) usando o BLAST, já as sequências dos QTL bovinos foram alinhadas com o genoma do búfalo usando o *Burrows-Wheeler Aligner*. O controle de qualidade dos genótipos foi realizado com a remoção de marcadores não autossômicos, duplicados, com $Call\ rate_{SNP}$ e $Call\ rate_{Amostra}$ inferiores a 0,95 e 0,90 respectivamente. Para a identificação de assinaturas de seleção por ROH (*Runs of homozygosity*), os seguintes parâmetros foram utilizados: região genômica com comprimento homocigoto maior que 1Mb; mínimo de 30 SNP em homocigose; ao menos 1 SNP por 100 kb; intervalo máximo entre dois SNPs de até 500 kb; e no máximo 1 locus heterocigoto por segmento. A análise de iHS (Integrated Haplotype Score) foi realizada com o software SELSCAN. As médias de $|iHS|$ foram estimadas em janelas de 500 kb, com 250 kb de sobreposição. Sendo consideradas assinaturas de seleção as janelas com valores médios de $|iHS|$ superior a 2,36 (0,1% superior). Foram estimados os níveis de endogamia, onde os coeficientes de endogamia foram calculados a partir da matriz de parentesco genômico (F_{GRM}), pedigree (F_{PED}) e ROH (F_{ROH}). O número de SNP mapeados aumentou de 106.778 no mapa ABG para 116.708 em nosso mapa. As assinaturas de seleção foram identificadas usando o Novo mapa e o mapa ABG. Houve intensificação dos picos de autozigosidade e surgimento de novos no BBU5 e BBU11 quando todos os marcadores no novo mapa foram utilizados. Após alinhamento e controle de qualidade, 63.995 QTL bovinos foram mapeados com sucesso para o genoma do búfalo. Assim, o novo mapa de SNP pode melhorar os resultados das análises genômicas, por meio do aumento de 9.930 SNPs e redução do espaçamento médio do marcador em ~2kb. Devido a homologia entre bovinos e búfalos, as coordenadas dos QTL apresentados neste trabalho, podem ser consideradas potenciais QTL em búfalos, levando à apresentação do primeiro banco de dados de QTL de búfalos. Do total de animais, 350 tiveram ROH superiores a 10 Mb e comprimento médio por animal de $4,28 \pm 1,85$ Mb. Coeficiente de endogamia utilizando informação de pedigree teve baixa correlação com estimativas genômicas. As estimativas de F_{GRM} foram maiores que as obtidas por meio do F_{PED} e F_{ROH} . Análises baseadas em ROH identificaram assinaturas de seleção nos cromossomos autossômicos 1, 2, 3, 5, 16 e 18, enquanto iHS identificou regiões em assinatura de seleção localizadas nos cromossomos 1, 6, 7, 9, 14 e 23. Ambas análises abrangeram genes e QTL previamente relacionados a características de produção de leite, reprodução, morfológica e resposta imune. Os níveis de endogamia nessa população ainda são baixos, mas devem ser gerenciados para evitar perdas futuras devido à depressão por endogamia.

Palavras-chave: Autozigosidade; Murrah; endogamia

SCANING OF SELECTION SIGNATURES IN DAIRY BUFFALO (*Bubalus bubalis*)

ABSTRACT - The aim of the present work was to improve the map of Axiom Buffalo Genotyping array with determining the positions of ~10 thousand SNPs and to predict the genomic location of QTL (*Quantitative Trait Loci*) cattle in the buffalo genome using local alignment. In addition to identifying signature of selection in a Murrah breed herd, looking for genes and QTL related to racial and productive aspects of the specie. A population of 865 animals genotyped with the Axiom Buffalo Genotyping (ABG) panel was used. All probe sequences (123,040) have been realigned with buffalo genome (UOA_WB_1) using BLAST, however the sequences of bovine QTL were aligned with the buffalo genome using the *Burrows-Wheeler Aligner*. The quality control of the genotypes was carried out with the removal of duplicate non-autosomal markers, with call rates_{SNP} and call rate_{Sample} less than 0.95 and 0.90 respectively. For the detection of signature of selection by ROH (Runs of homozygosity), the following parameters were used: genomic region with homozygous length greater than 1Mb; minimum of 30 SNP in homozygosis; at least 1 SNP per 100 kb; maximum interval between two SNPs up to 500 kb; and no more than 1 heterozygous locus per segment. Integrated Haplotype Score (iHS) analysis was performed with the SELSCAN software. The averages of |iHS| were estimated in 500 kb windows, with 250 kb of overlap allowed. Where selection signatures were the windows with mean values of |iHS| greater than 2.36 (top 0.1%). The inbreeding coefficients were calculated from the genomic relationship matrix (F_{GRM}), pedigree (F_{PED}) and ROH (F_{ROH}). The number of SNP mapped increased from 106,778 in ABG map to 116,708 in our map. We identified signatures of selection using the new map and the ABG map. There was an intensification of peaks of autozygosity and the appearance of new ones in the BBU5 and BBU11 when we used all the markers on the new map were. After alignment and quality control, 63,995 cattle QTL were successfully mapped to the buffalo genome. Thus, the new SNP map can improve the results of genomic analyzes, by increasing 9,930 SNPs and reducing the average marker spacing by ~ 2kb. Due to the homology between cattle and buffaloes, the coordinates of the QTL presented in this work can be considered potential buffalo QTLs, leading to the presentation of the first buffalo QTL database. Of the total animals, 350 had ROHs greater than 10 Mb and average length per animal of 4.28 ± 1.85 Mb. Inbreeding estimates of the pedigree had a low correlation with genomic estimates. The estimates of F_{GRM} were higher compared to F_{PED} and F_{ROH} . Analysis of selection signatures based on ROH highlighted regions on autosomal chromosomes 1, 2, 3, 5, 16 and 18, while iHS identified regions located on chromosomes 1, 6, 7, 9, 14 and 23. The regions of both analyzes were in overlap with genes and QTL previously related to traits of milk production, reproduction, morphology and immune response. Inbreeding levels in this population are still low, but must be managed to avoid future losses due to inbreeding depression.

Keywords: Autozygosity; Murrah; inbreeding

CAPÍTULO 1 - Considerações gerais

1.1. Introdução

Embora a bubalinocultura seja relativamente recente no Brasil, é considerada promissora na pecuária leiteira. Isto ocorre devido à combinação do bom desempenho produtivo e rusticidade, conferindo aos búfalos maior resistência a doenças parasitárias e adaptação às condições climáticas brasileiras (Bernardes, 2007a).

A composição físico-química do leite de búfala favorece a sua conversão em derivados lácteos, como a *mozzarella*, devido ao maior teor de rendimento e valor agregado (Bernardes, 2013; Seno et al., 2007). Assim, contribuindo para a cadeia da indústria brasileira de leite, que teve no ano de 2019 um faturamento de aproximadamente R\$ 33 bilhões (MAPA, 2019).

Apesar da produção leiteira de origem bubalina ser uma atividade de interesse para indústria, práticas de melhoramento genético visando aumentar a produtividade ainda não alcançam proporções como as aplicadas à rebanhos bovinos (BORGHESE; MAZZI, 2005). Este cenário começou a mudar com surgimento de programas de controle leiteiro, avaliação genética e uso de índices de seleção (Seno et al., 2007). Atualmente as técnicas de seleção tradicionais podem ser aliadas a informações genômicas. Nesse sentido, o lançamento do painel de genotipagem para búfalos possibilitou a obtenção de genótipos para 90.000 marcadores, proporcionando que estudos genômicos se tornem tendência para essa espécie (Ghoreishifar et al., 2018; lamartino et al., 2017).

Devido à baixa qualidade da montagem do genoma bubalino da versão lançada em 2013 (Williams et al., 2017), o mapa dos SNPs do painel bubalino foi desenvolvido com base no genoma de referência bovino (UMD v3.1). Isto acarretou em dificuldades para análises dependentes do posicionamento dos marcadores no genoma (Zimin et al., 2009). Em 2018 um novo genoma de referência do búfalo foi publicado, o que possibilitou a atualização das posições dos marcadores para a espécie (Low et al., 2019). Entretanto, com a atualização do mapa, SNPs que antes possuíam posições definidas, passaram a ter coordenada desconhecida para o genoma bubalino, ocasionando perda de densidade e conseqüentemente menor cobertura do genômica.

Entre as análises genômicas que podem se beneficiar da atualização do *assembly* bubalino, está a identificação de assinaturas de seleção. Análises de assinaturas de seleção permitem identificar regiões que foram afetadas em resposta à domesticação, adaptação e características produtivas devido à redução de diversidade genética em localidades genômicas específicas, afetadas pela seleção (Ghoreishifar et al., 2018; Kim et al., 2013; Zavarez et al., 2015; Zhang et al., 2015). Essas informações podem contribuir para o planejamento de esquemas mais eficientes de programas de melhoramento genético (Mokhber et al., 2018).

1.2. Objetivos

Aperfeiçoar o mapa do painel Axiom Buffalo Genotyping com a determinação das posições de SNPs não mapeados e predizer a localização genômica de QTL (*Quantitative Trait Loci*) bovinos no genoma bubalino por meio de alinhamento local. Além de identificar assinaturas de seleção em rebanho da raça Murrah, buscando genes e QTL relacionados a aspectos raciais e produtivos da espécie.

4.4. Conclusions

The methodology used was able to identify genomic regions potentially affected by selection in at buffalo population. The presence of genes and QTL related to characteristics of economic importance such as milk production, milk components and reproduction, suggests that these differentiated genomic patterns have been established due to contemporary selection for productive improvements in the studied population.

4.5. References

- Afzal M, Anwar M, Mirza MA (2007) Some factors affecting milk yield and lactation length in Nili Ravi buffaloes. **Pakistan Veterinary Journal**, 27:113.
- Anderson DM, Arredondo J, Hahn K, Valente G, Martin JF, et al. (2006) Mohawk is a novel homeobox gene expressed in the developing mouse embryo. **Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists**, 235:792–801.
- Armstrong PB, Quigley JP (1999) α 2-macroglobulin: an evolutionarily conserved arm of the innate immune system. **Developmental & Comparative Immunology**, 23:375–390.
- Bai X, Zheng Z, Liu B, Ji X, Bai Y, et al. (2016) Whole blood transcriptional profiling comparison between different milk yield of Chinese Holstein cows using RNA-seq data. **BMC genomics**, 17:512.
- Baik M, Etchebarne BE, Bong J, VandeHaar MJ (2009) Gene expression profiling of liver and mammary tissues of lactating dairy cows. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, 22:871–884.
- Beecher C, Daly M, Childs S, Berry DP, Magee DA, et al. (2010) Polymorphisms in bovine immune genes and their associations with somatic cell count and milk production in dairy cattle. **BMC genetics**, 11:99.
- Bernardes O (2007) Bubalinocultura no Brasil: situação e importância econômica. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, 31:293–298.
- Boaretto F, Snijders D, Salvoro C, Spalletta A, Mostacciuolo ML, et al. (2016) Diagnosis of primary ciliary dyskinesia by a targeted next-generation sequencing panel: molecular and clinical findings in Italian patients. **The Journal of Molecular Diagnostics**, 18:912–922.
- Cai Z, Guldbrandtsen B, Lund MS, Sahana G (2018) Prioritizing candidate genes post-GWAS using multiple sources of data for mastitis resistance in dairy cattle. **BMC genomics**, 19:656.
- Cardoso DF, De Albuquerque LG, Reimer C, Qanbari S, Erbe M, et al. (2018) Genome-wide scan reveals population stratification and footprints of recent selection in Nelore cattle. **Genetics Selection Evolution**, 50:22.

- Chang CC, Chow CC, Tellier LCAM, Vattikuti S, Purcell SM, et al. (2015) Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. **Gigascience**, 4:1.
- Costa A, Schwarzenbacher H, Mészáros G, Fuerst-Waltl B, Fuerst C, et al. (2019) On the genomic regions associated with milk lactose in Fleckvieh cattle. **Journal of dairy science**, 102:10088–10099.
- Costa RB, Camargo GMF, Diaz IDPS, Irano N, Dias MM, et al. (2015) Genome-wide association study of reproductive traits in Nellore heifers using Bayesian inference. **Genet Sel Evol**, 47:47–67.
- Crisà A, Ferrè F, Chillemi G, Moioli B (2016) RNA-Sequencing for profiling goat milk transcriptome in colostrum and mature milk. **BMC veterinary research**, 12:264.
- De Camargo GMF, Aspilcueta-Borquis RR, Fortes MRS, Porto-Neto R, Cardoso DF, et al. (2015) Prospecting major genes in dairy buffaloes. **BMC genomics**, 16:872.
- Delaneau O, Marchini J, Zagury J-F (2012) A linear complexity phasing method for thousands of genomes. **Nat Methods**, 9:179–181.
- Deng T, Liang A, Liang S, Ma X, Lu X, et al. (2019) Integrative analysis of transcriptome and GWAS data to identify the hub genes associated with milk yield trait in buffalo. **Frontiers in genetics**, 10:36.
- Di Pietro C, Vento M, Ragusa M, Barbagallo D, Guglielmino MR, et al. (2008) Expression analysis of TFIIID in single human oocytes: new potential molecular markers of oocyte quality. **Reproductive biomedicine online**, 17:338–349.
- Enard D, Messer PW, Petrov DA (2014) Genome-wide signals of positive selection in human evolution. **Genome research**, 24:885–895.
- Evans ACO, Mansouri-Attia OS, Loftus BJ, Crowe MA, Fair T, et al. (2012) Evidence for an early endometrial response to pregnancy. **Physiol Genomics**, 44:799–810.
- Finucane KA, McFadden TB, Bond JP, Kennelly JJ, Zhao F-Q (2008) Onset of lactation in the bovine mammary gland: gene expression profiling indicates a strong inhibition of gene expression in cell proliferation. **Functional & integrative genomics**, 8:251–264.
- Gupta A, Kamboj ML, Chandra S, Sahu D, Chaudhary M, et al. (2019) A comparative study of immune, growth and health status of primiparous and multiparous Murrah buffaloes calves.
- Haga S, Miyaji M, Nakano M, Ishizaki H, Matsuyama H, et al. (2018) Changes in the expression of α -tocopherol-related genes in liver and mammary gland biopsy specimens of peripartum dairy cows. **Journal of dairy science**, 101:5277–5293.
- Hatzirodos N, Irving-Rodgers HF, Hummitzsch K, Harland ML, Morris SE, et al. (2014) Transcriptome profiling of granulosa cells of bovine ovarian follicles during growth from small to large antral sizes. **BMC Genomics**, 15:24. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-24>>.
- Hayes BJ, Lien S, Nilsen H, Olsen HG, Berg P, et al. (2008) The origin of selection signatures on bovine chromosome 6. **Animal genetics**, 39:105–111.
- Iso-Touru T, Sahana G, Guldbandsen B, Lund MS, Vilkki J (2016) Genome-wide

association analysis of milk yield traits in Nordic Red Cattle using imputed whole genome sequence variants. **BMC genetics**, 17:55.

Jacinta-Fernandes A, Xavier JM, Magno R, Lage JG, Maia A-T (2020) Allele-specific miRNA-binding analysis identifies candidate target genes for breast cancer risk. **NPJ genomic medicine**, 5:1–9.

Jamin A, Wiebe MS (2015) Barrier to Autointegration Factor (BANF1): interwoven roles in nuclear structure, genome integrity, innate immunity, stress responses and progeria. **Current opinion in cell biology**, 34:61–68.

Kemper KE, Saxton SJ, Bolormaa S, Hayes BJ, Goddard ME (2014) Selection for complex traits leaves little or no classic signatures of selection. **BMC genomics**, 15:246.

Kommadath A, Woelders H, Beerda B, Mulder HA, De Wit AAC, et al. (2011) Gene expression patterns in four brain areas associate with quantitative measure of estrous behavior in dairy cows. **BMC genomics**, 12:200.

Kumar S, Balhara AK, Buragohain L, Kumar R, Sharma RK, et al. (2019) Identification of novel proteomics markers involved in ovarian endocrinology of riverine buffalo (*Bubalus bubalis*). **Biological Rhythm Research**, 1–13.

Lee AS, Rusch J, Lima AC, Usmani A, Huang N, et al. (2019) Rare mutations in the complement regulatory gene CSMD1 are associated with male and female infertility. **Nature communications**, 10:1–16.

Leyva-Corona JC, Reyna-Granados JR, Zamorano-Algandar R, Sanchez-Castro MA, Thomas MG, et al. (2018) Polymorphisms within the prolactin and growth hormone/insulin-like growth factor-1 functional pathways associated with fertility traits in Holstein cows raised in a hot-humid climate. **Tropical animal health and production**, 50:1913–1920.

Lin Y, He L, Jiang M, Zhou J, Song S, et al. (2019) Functional analysis of the dairy cow mammary transcriptome between early lactation and mid-dry period. **The Journal of Dairy Research**, 86:63–67.

Lindström S, Ablorh A, Chapman B, Gusev A, Chen G, et al. (2016) Deep targeted sequencing of 12 breast cancer susceptibility regions in 4611 women across four different ethnicities. **Breast Cancer Research**, 18:109.

Liu J, Li T, Liu XL (2017) DDA1 is induced by NR2F6 in ovarian cancer and predicts poor survival outcome. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, 21:1206–1213.

Loh P-R, Danecek P, Palamara PF, Fuchsberger C, Reshef YA, et al. (2016) Reference-based phasing using the Haplotype Reference Consortium panel. **Nature genetics**, 48:1443.

Lutzow YCS, Donaldson L, Gray CP, Vuocolo T, Pearson RD, et al. (2008) Identification of immune genes and proteins involved in the response of bovine mammary tissue to *Staphylococcus aureus* infection. **BMC Veterinary Research**, 4:18.

Lv Y, Wei C, Zhang L, Lu G, Liu K, et al. (2011) Association between polymorphisms in the SLC27A1 gene and milk production traits in Chinese Holstein cattle. **Animal biotechnology**, 22:1–6.

- Moisá SJ, Ji P, Drackley JK, Rodriguez-Zas SL, Looor JJ (2017) Transcriptional changes in mesenteric and subcutaneous adipose tissue from Holstein cows in response to plane of dietary energy. **Journal of animal science and biotechnology**, 8:85.
- Naveena BM, Kiran M (2014) Buffalo meat quality, composition, and processing characteristics: Contribution to the global economy and nutritional security. **Animal frontiers**, 4:18–24.
- NCBI Resource Coordinators (2018) Database resources of the National Center for Biotechnology Information. **Nucleic Acids Research**, 46:D8–D13.
- O'Brien AMP, Utsunomiya YT, Mészáros G, Bickhart DM, Liu GE, et al. (2014) Assessing signatures of selection through variation in linkage disequilibrium between taurine and indicine cattle. **Genetics Selection Evolution**, 46:19.
- O'Rourke FA, LaPLANTE JM, Feinstein MB (2003) Antisense-mediated loss of calcium homeostasis endoplasmic reticulum protein (CHERP; ERPROT213-21) impairs Ca²⁺ mobilization, nuclear factor of activated T-cells (NFAT) activation and cell proliferation in Jurkat T-lymphocytes. **Biochemical Journal**, 373:133–143.
- Ordovas L, Roy R, Zaragoza P, Rodellar C (2006) Structural and functional characterization of the bovine solute carrier family 27 member 1 (SLC27A1) gene. **Cytogenetic and genome research**, 115:115–122.
- Palombo V, Milanese M, Sgorlon S, Capomaccio S, Mele M, et al. (2018) Genome-wide association study of milk fatty acid composition in Italian Simmental and Italian Holstein cows using single nucleotide polymorphism arrays. **Journal of dairy science**, 101:11004–11019.
- Peñagaricano F, Souza AH, Carvalho PD, Driver AM, Gamba R, et al. (2013) Effect of maternal methionine supplementation on the transcriptome of bovine preimplantation embryos. **PLoS One**, 8:e72302.
- Pignata MC, FERNANDES SADEA, Ferrão SPB, Faleiro AS, Conceição DG (2014) Estudo comparativo da composição química, ácidos graxos e colesterol de leites de búfala e vaca. **Revista Caatinga**, 27:226–233.
- Qanbari S, Simianer H (2014) Mapping signatures of positive selection in the genome of livestock. **Livestock Science**, 166:133–143.
- Qureshi MS, Ahmad N (2008) Interaction of calf suckling, use of oxytocin and milk yield with reproductive performance of dairy buffaloes. **Animal reproduction science**, 106:380–392.
- Reinhardt TA, Lippolis JD (2008) Developmental changes in the milk fat globule membrane proteome during the transition from colostrum to milk. **Journal of Dairy Science**, 91:2307–2318.
- Reyes JM, Chitwood JL, Ross PJ (2015) RNA-Seq profiling of single bovine oocyte transcript abundance and its modulation by cytoplasmic polyadenylation. **Molecular reproduction and development**, 82:103–114.
- Rinaldi M, Li RW, Capuco A V (2010) Mastitis associated transcriptomic disruptions in cattle. **Veterinary immunology and immunopathology**, 138:267–279.

Sabeti PC, Reich DE, Higgins JM, Levine HZP, Richter DJ, et al. (2002) Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. **Nature**, 419:832–837.

Salehi R, Colazo MG, Tsoi S, Behrouzi A, Tsang BK, et al. (2016) Morphologic and transcriptomic assessment of bovine embryos exposed to dietary long-chain fatty acids. **Reproduction (Cambridge, England)**, 152:715–726.

Salman M, Khaskheli M, Israr-Ul-Haq ART, Khuhro PA, Rauf M, et al. (2014) Comparative studies on nutritive quality of buffalo and cow milk. **International Journal of Research in Applied, Natural and Social Sciences**, 2:69–78.

Santanach A, Blanco E, Jiang H, Molloy KR, Sansó M, et al. (2017) The Polycomb group protein CBX6 is an essential regulator of embryonic stem cell identity. **Nature communications**, 8:1–11.

Schütz LF, Hurst RE, Schreiber NB, Spicer LJ (2018) Transcriptome profiling of bovine ovarian theca cells treated with fibroblast growth factor 9. **Domestic animal endocrinology**, 63:48–58.

Sesana RC (2008) . **Estimativas de parâmetros genéticos para produção de leite em búfalas por modelos de repetibilidade, multi-característica e de regressão aleatória**. 2008. 61f. Dissertação (Mestrado em Genética e Melhoramento Animal) – Unesp, Jaboticabal, 2008.

Shamay A, Homans R, Fuerman Y, Levin I, Barash H, et al. (2005) Expression of albumin in nonhepatic tissues and its synthesis by the bovine mammary gland. **Journal of dairy science**, 88:569–576.

Szpiech ZA, Hernandez RD (2014) selscan: an efficient multithreaded program to perform EHH-based scans for positive selection. **Molecular biology and evolution**, 31:2824–2827.

Takeda E, Nakagawa S, Nakaya Y, Tanaka A, Miyazawa T, et al. (2012) Identification and functional analysis of three isoforms of bovine BST-2. **PLoS one**, 7:e41483.

Utsunomiya YT, O'Brien AMP, Sonstegard TS, Van Tassell CP, Do Carmo AS, et al. (2013) Detecting loci under recent positive selection in dairy and beef cattle by combining different genome-wide scan methods. **PloS one**, 8:e64280.

Voight BF, Kudaravalli S, Wen X, Pritchard JK (2006) A map of recent positive selection in the human genome. **PLoS Biol**, 4:e72.

Zhang S, Jiang E, Wang K, Zhang Y, Yan H, et al. (2019) Two insertion/deletion variants within SPAG17 gene are associated with goat body measurement traits. **Animals**, 9:379.