

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado somente
a partir de 06/03/2028

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

**NOVOS FENÓTIPOS NO MELHORAMENTO GENÉTICO DE
BOVINOS DE CORTE: UMA ABORDAGEM COMPORTAMENTAL**

Júlia de Paula Soares Valente
Zootecnista

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

**NOVOS FENÓTIPOS NO MELHORAMENTO GENÉTICO DE
BOVINOS DE CORTE: UMA ABORDAGEM COMPORTAMENTAL**

Discente: Júlia de Paula Soares Valente

Orientadora: Dra. Maria Eugênia Zerlotti Mercadante

Coorientador: Prof. Dr. Matheus Deniz

Coorientador: Prof. Dr. João Henrique Cardoso Costa

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de
Jaboticabal, como parte das exigências para a
obtenção do título de Doutora em Ciência
Animal**

**T
E
S
E**

/

**V
A
L
E
N
T
E**

**J.
P.
S.**

**2
0
2
6**

V154n

Valente, Júlia de Paula Soares

Novos fenótipos no melhoramento genético de bovinos de corte: uma abordagem comportamental / Júlia de Paula Soares Valente. -- Jaboticabal, 2026

152 p.

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

Orientadora: Maria Eugênia Zerlotti Mercadante

Coorientador: Matheus Deniz

1. Genética do comportamento. 2. Animais Comportamento. I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: NOVOS FENÓTIPOS NO MELHORAMENTO GENÉTICO DE BOVINOS DE CORTE: UMA ABORDAGEM COMPORTAMENTAL

AUTORA: JÚLIA DE PAULA SOARES VALENTE

ORIENTADORA: MARIA EUGÊNIA ZERLOTTI MERCADANTE

COORDENADOR: COORDENADOR: JOÃO HENRIQUE CARDOSO COSTA

COORDENADOR: MATHEUS DENIZ

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Ciência Animal, área: Genética e Melhoramento Animal pela Comissão Examinadora:

Documento assinado digitalmente
 MARIA EUGENIA ZERLOTTI MERCADANTE
Data: 10/03/2026 09:53:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

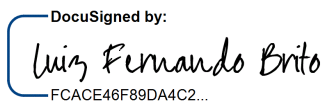
Pesquisadora Dra. MARIA EUGÊNIA ZERLOTTI MERCADANTE (Participação Presencial)
Instituto de Zootecnia / Sertãozinho/SP

 Documento assinado digitalmente
 LAILA TALARICO DIAS TEIXEIRA
Data: 11/03/2026 10:06:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. LAILA TALARICO DIAS (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / Universidade Federal do Paraná (UFPR) - Curitiba/PR

Documento assinado digitalmente
 LENIRA EL FARO ZADRA
Data: 10/03/2026 16:16:39-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Pesquisadora Dra. LENIRA EL FARO ZADRA (Participação Presencial)
Instituto de Zootecnia / Sertãozinho/SP

DocuSigned by:

FCACE46F89DA4C2...

Prof. Dr. LUIZ FERNANDO BRITO (Participação Virtual)
Purdue University / West Lafayette/Indiana

Documento assinado digitalmente
 DANISIO PRADO MUNARI
Data: 10/03/2026 17:42:13-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. DANISIO PRADO MUNARI (Participação Presencial)
Departamento de Ciências Exatas / UNESP / Câmpus de Jaboticabal – FCAV

Jaboticabal, 06 de março de 2026.

“Only if we understand, can we care. Only if we care, will we help. Only if we help, we shall be saved.”

Jane Goodall

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Júlia de Paula Soares Valente, nascida em Curitiba, Paraná, Brasil, em 01 de novembro de 1995, é zootecnista formada pela Universidade Federal do Paraná (UFPR), com conclusão da graduação em Zootecnia em 2019. Durante a graduação, realizou Iniciação Científica, desenvolvendo atividades de pesquisa e formação acadêmica sobre o tema carne celular, além de atuar como monitora da disciplina de Etologia. Em 2022, concluiu o Mestrado em Zootecnia na UFPR, com a dissertação intitulada “Estudo genético de características de comportamento alimentar e organização social de bovinos Nelore”, direcionada à integração de fenótipos comportamentais em análises aplicadas ao melhoramento genético animal. No mesmo ano, iniciou o Doutorado na Universidade Estadual Paulista (UNESP), no Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, dando continuidade aos estudos desenvolvidos no mestrado. O foco da tese é desenvolvimento e aplicação de novos fenótipos relacionados ao comportamento alimentar e social em bovinos de corte. Em 2024, realizou estágio acadêmico internacional na *University of Guelph*, Canadá, ampliando a formação científica e o intercâmbio técnico em pesquisa na área de ciência animal e melhoramento genético.

Dedico esta tese a todos os bovinos de corte, cujo comportamento revela necessidades que ainda precisamos entender e reconhecer

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Dra. Maria Eugênia Z. Mercadante, por me incentivar continuamente e por me permitir criar, explorar e trabalhar os dados de eficiência alimentar sob a perspectiva comportamental. Sou imensamente grata pelos quatro anos que passamos juntas, pelo aprendizado diário e pelos momentos fora do ambiente acadêmico, que tornaram a jornada mais leve e significativa.

À minha família, que eu amo profundamente, por estar sempre ao meu lado, apoiando minhas decisões e me motivando a permanecer no caminho da pesquisa, mesmo quando esse caminho significou longos períodos fora de casa e mais de 800 km de distância. O suporte de vocês foi e continua sendo muito importante para que eu siga em frente.

Ao Lúcio Flávio Macedo Mota, pelo apoio, colaboração, ideias, discussões e análises. Sua ajuda foi essencial para a qualidade e a maturidade deste trabalho.

Aos meus coorientadores, Matheus Deniz e João Costa, pelas correções, sugestões e contribuições ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Ao Instituto de Zootecnia (IZ), em Sertãozinho, e aos seus pesquisadores e colaboradores, pelo acolhimento, parceria e trabalho coletivo que sustentam a construção de um patrimônio científico e técnico de grande relevância para a pecuária nacional. Registro um agradecimento especial a: Adriana, Ailton Canuto, Aline, Antônio (Quaiada), Carlos (Kará), Clésia, Clésio (Dal), Edmilson, Estela, Fábio, Flávio (Fra), Francisco (Fran), Irma, João Pedro (Pedrão), José Benedito, Joslaine, Lenira, Luis Fernando (Nando), Marcos, Marina (Nene), Pedro (Pedrinho), Pedro Paulo, Roberta, Rosângela (Ro), Sandro (Leu), Sarah, Saulo, Valdir e Valter. No IZ, nós, alunos, aprendemos, na prática, o melhoramento genético: da coleta de dados às análises estatísticas, em uma formação que nos torna profissionais multidisciplinares.

Aos colegas do IZ, pelos aprendizados acadêmicos e de vida que levo comigo e que me ajudaram a me tornar quem sou hoje. Em especial: Alisson, Ana Vitória, Bruna, Bruno, Caike, Eula, Fabieli, Fernanda, Gustavo Borges, Gustavo Rodrigues, Isabela, Jéssica, Joel, Juninho, Kalista, Karine, Karolini, Laura, Leandro, Letícia, Luiz, Marcelo, Marina, Renan, Ricardo, Rogério, Sarah, Tainara e Viviane.

À Professora Laila Talarico Dias, por ter me apresentado ao IZ ainda na graduação e por ter aberto portas importantes na minha trajetória. Desde o meu estágio final de graduação, o IZ se tornou parte essencial do meu trajeto acadêmico.

Ao Dr. Flávio Schenkel, pela receptividade e acolhimento na *University of Guelph* durante o período da bolsa *Emerging Leaders in the Americas Program* (ELAP) no Canadá. Agradeço pela oportunidade, disponibilidade e contribuições acadêmicas que enriqueceram minha formação.

À CAPES, ao ELAP, à FAPESP e ao MethaLab pelo apoio financeiro que viabilizou o desenvolvimento e conclusão deste doutorado. Além de permitir minha participação em congressos e cursos de aprimoramento.

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

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo nº2024/05697-4

Por fim, agradeço aos membros da banca, assim como aos professores com os quais tive o prazer de aprender ao longo da minha formação, cujas aulas e orientações contribuíram para a construção do embasamento teórico deste estudo. O professor é o profissional que transforma vidas e enriquece o ser humano por meio do conhecimento.

A todos vocês, muito obrigada!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais.....	1
Introdução	1
Objetivo geral	4
Objetivos específicos	Error! Bookmark not defined.
Revisão de literatura	4
Características de comportamento alimentar	4
Consumo de alimento por evento de alimentação	5
Duração do evento de alimentação.....	6
Tempo de alimentação diário	7
Frequência de eventos de alimentação	7
Taxa de alimentação	8
Substituição no cocho em bovinos	13
Efeitos Genéticos Indiretos (IGE)	16
Referências	19
CAPÍTULO 2 – Genetic perspectives on feed event, meal and feed efficiency traits in <i>Bos taurus indicus</i> beef cattle.....	26
ABSTRACT	26
Introduction	27
Material and methods.....	28
Animals and management	28
Trait definitions	29
Feed efficiency traits	29
Feed event traits	30

Meal traits	31
Genomic information.....	34
Genetic parameters	34
Results	36
Phenotypic description of the traits	36
Heritability estimates.....	37
Genetic and phenotypic correlations.....	39
Feed event traits	39
Meal traits	39
Feed event traits vs. meal traits	39
Behavior traits vs. feed efficiency traits	42
Discussion.....	43
Heritability estimates.....	44
Correlations between feed event, meal and feed efficiency traits	45
Conclusion	49
References	50
CAPÍTULO 3 – Genetic parameters of feeder replacement behavior traits from electronic feeders' data in beef cattle	55
ABSTRACT	55
Introduction	55
Material and methods.....	57
Animals and data	57
Data cleaning.....	58
Replacement traits.....	59

Fixed effects	60
Genomic information.....	60
Genetic parameters	61
Traditional animal model	61
Social animal model	63
Results	64
Discussion	72
Parameters from the traditional animal model	74
Social animal model.....	76
Conclusion	77
References	77
 CAPÍTULO 4 – Genetic parameters and genome-wide association for social network traits based on feeder replacement events in beef cattle	 81
ABSTRACT	81
Background	82
Material and methods.....	83
Animals and data	83
Social networks analysis (SNA).....	85
Social network analysis-related traits.....	86
Fixed effects	88
Genomic information.....	89
Genetic parameters	89
Genome-wide association statistical analysis	91
Candidate genes and functional enrichment.....	92

Results	93
Social network structure	93
Genetic parameters	95
Genomic regions.....	97
Betweenness centrality	97
Closeness centrality	99
Clustering coefficient.....	101
Degree centrality	103
Overlapping genomic regions among SNA-related traits	105
Functional enrichment	106
Discussion	111
Genetic parameters	112
Potential candidate genes	113
Betweenness centrality	113
Closeness centrality	115
Clustering coefficient.....	116
Degree centrality	118
Shared loci among SNA-related traits.....	119
Limitations and future directions	121
Conclusion	121
References	122

NOVOS FENÓTIPOS NO MELHORAMENTO GENÉTICO DE BOVINOS DE CORTE: UMA ABORDAGEM COMPORTAMENTAL

RESUMO – Esta tese investiga a incorporação de novos fenótipos comportamentais como ferramentas complementares no melhoramento genético de bovinos de corte, explorando o potencial das informações coletadas por cochos eletrônicos, para gerar dados contínuos, individualizados e em larga escala. Considerando que a seleção intensiva para desempenho pode desencadear respostas correlacionadas indesejáveis em características relacionadas ao comportamento, manejo e adaptabilidade, a tese parte do princípio de que a fenotipagem automatizada pode ampliar o conjunto de características mensuráveis e, consequentemente, apoiar decisões de seleção mais abrangentes em sistemas intensivos. Assim, o objetivo geral foi estimar parâmetros genéticos e realizar estudo de associação genômica de novos fenótipos relacionados ao comportamento alimentar e social obtidos por dados de cochos eletrônicos em bovinos de corte (*Bos taurus indicus*). No Capítulo 2, o estudo avaliou o comportamento alimentar sob duas abordagens de mensuração: eventos de alimentação e refeições, além de sua associação com características de eficiência. Foram analisadas seis características de evento de alimentação (incluindo consumo por evento, duração do evento, intervalo entre eventos, tempo diário de alimentação, número de eventos por dia e taxa de alimentação), seis características de refeição (incluindo consumo por refeição, duração da refeição, intervalo entre refeições, critério de refeição, tempo diário em refeição e número de refeições por dia) e três características de eficiência e desempenho. O critério de refeição foi estimado individualmente e variou entre 1,70 a 64,0 min, indicando heterogeneidade na estrutura de refeições entre animais. As herdabilidades mais altas entre as características de evento de alimentação incluíram duração do evento ($0,35 \pm 0,06$), número de eventos por dia ($0,39 \pm 0,06$) e tempo diário de alimentação ($0,50 \pm 0,05$), enquanto, entre as características de refeição, destacaram-se número de refeições por dia ($0,31 \pm 0,06$) e tempo diário em refeição ($0,45 \pm 0,06$). As correlações genéticas entre as características de evento de alimentação e de refeição foram moderadas, mostrando que as duas categorias de comportamento alimentar trazem informações complementares umas as outras. No Capítulo 3 são abordadas características relacionadas a fenótipos de substituição no cocho, definidos como sucessões rápidas de dois animais diferentes no mesmo cocho. Os fenótipos foram divididos em cinco janelas de intervalo de substituição (≤ 5 , ≤ 10 , ≤ 20 , ≤ 30 e ≤ 300 s), na forma de frequência diária média de substituições (Rd) e proporção de visitas oriundas de substituição no cocho (LPR). Observou-se que os eventos de substituição acompanharam o padrão diário de visitas, com picos após o fornecimento de alimento, e que proporção de visitas oriundas de substituição no cocho 35,5% (≤ 5 s) para 94,9% (≤ 300 s), demonstrando a forte dependência do fenótipo à janela temporal. As herdabilidades de Rd foram baixas a moderadas ($h^2 = 0,14 - 0,36$) e diminuiram à medida

que a janela aumentou, enquanto as LPR apresentaram herdabilidade moderada e estável ($h^2 = 0,40 - 0,46$), com maior estimativa na janela ≤ 10 s. As correlações genéticas foram positivas e fortes entre janelas adjacentes, mas enfraqueceram quando a janela mais ampla (≤ 300 s) foi considerada, sugerindo que janelas longas incorporam eventos de natureza mais heterogênea. Ao testar modelo com efeitos genéticos sociais, a variância social para LPR foi próxima de zero e não houve melhora no ajuste do modelo, indicando contribuição social limitada para esses fenótipos no conjunto de dados avaliado. No Capítulo 4, as substituições no cocho são reinterpretadas como interações direcionadas e ponderadas para construir redes sociais por baia, aplicando Análise de Redes Sociais (SNA). Métricas de rede social foram tratadas como fenótipos: centralidade de intermediação, centralidade de proximidade, coeficiente de agrupamento e centralidade de grau. As herdabilidades variaram de baixas a moderadas, com centralidade de intermediação ($h^2 = 0,13$) e centralidade de proximidade ($h^2 = 0,06$) inferiores às estimativas para coeficiente de agrupamento ($h^2 = 0,31$) e centralidade de grau ($h^2 = 0,31$), evidenciando que diferentes métricas capturam dimensões com distintos níveis de determinismo genético. As correlações genéticas foram fortes, destacando-se a alta correlação entre centralidade de intermediação e centralidade de proximidade ($0,90 \pm 0,10$) e associações negativas dessas métricas com coeficiente de agrupamento e centralidade de grau ($-0,78$ a $-0,62$), enquanto coeficiente de agrupamento e centralidade de grau apresentaram correlação positiva ($0,69 \pm 0,09$). Em seguida, a ssGWAS identificou regiões e genes candidatos associados a plasticidade neural, motivação e regulação social, incluindo, entre outros, GABRR1, RBFOX1, LHPP, CTBP2, MET, CAST, PAM, COMT, CHRNA6, ADCY5, FOXP2 e MAPK1, e apontou enriquecimento funcional em vias relacionadas a remodelamento sináptico, sinalização dopaminérgica e comunicação imune–intestino–cérebro, sustentando base biológica para variação individual em posição na rede e padrões de interação. Em conjunto, a tese conclui que a integração entre pecuária de precisão, genética quantitativa e genômica amplia a capacidade de caracterizar indivíduos não apenas por produtividade, mas também por padrões comportamentais relevantes para eficiência e adaptabilidade, oferecendo base técnica para o desenvolvimento de objetivos de seleção mais abrangentes em bovinos de corte.

Palavras-chave: cochos eletrônicos, comportamento alimentar, comportamento social, Nelore, pecuária de precisão

NEW PHENOTYPES IN BEEF CATTLE BREEDING: A BEHAVIORAL PERSPECTIVE

ABSTRACT – This thesis investigates the incorporation of novel behavioral phenotypes as complementary tools in the genetic improvement of beef cattle, exploring the potential of information collected by electronic feeders to generate continuous, individual-level, large-scale data. Considering that intensive selection for performance may trigger undesirable correlated responses in traits related to behavior, management, and adaptability, the thesis is grounded on the premise that automated phenotyping can expand the set of measurable traits and, consequently, support broader selection decisions in intensive production systems. Thus, the overall objective of this thesis was to estimate genetic parameters and perform genome-wide association analyses for new phenotypes related to feeding and social behavior obtained from electronic-feeder data in beef cattle (*Bos taurus indicus*). In Chapter 2, feeding behavior was evaluated under two measurement approaches: feeding events and meals, along with their association with efficiency traits. Six feeding-event traits were analyzed (including intake per event, event duration, interval between events, daily feeding time, number of events per day, and feeding rate), six meal traits (including intake per meal, meal duration, interval between meals, meal criterion, daily time in meals, and number of meals per day), and three efficiency and performance traits. The meal criterion was estimated individually and ranged from 1.70 to 64.0 min, indicating heterogeneity in meal structure among animals. The highest heritabilities among feeding-event traits included event duration (0.35 ± 0.06), number of events per day (0.39 ± 0.06), and daily feeding time (0.50 ± 0.05), whereas, among meal traits, the highest estimates were for number of meals per day (0.31 ± 0.06) and daily time in meals (0.45 ± 0.06). Genetic correlations between feeding-event and meal traits were moderate, showing that these two categories of feeding behavior provide complementary information. Chapter 3 addresses traits related to feeder replacement phenotypes, defined as rapid successions of two different animals at the same feeder. Phenotypes were derived using five replacement-interval windows (≤ 5 , ≤ 10 , ≤ 20 , ≤ 30 , and ≤ 300 s), expressed as the average daily frequency of replacements (Rd) and the proportion of visits resulting from feeder replacements (LPR). Replacement events followed the daily pattern of visits, peaking after feed delivery, and the proportion of visits resulting from feeder replacements increased from 35.5% (≤ 5 s) to 94.9% (≤ 300 s), demonstrating the strong dependence of the phenotype on the chosen time window. Heritabilities for Rd were low to moderate ($h^2 = 0.14 - 0.36$) and decreased as the window increased, whereas LPR showed moderate and stable heritability ($h^2 = 0.40 - 0.46$), with the highest estimate at the ≤ 10 s window. Genetic correlations were positive and strong between adjacent windows but weakened when the widest window (≤ 300 s) was considered, suggesting that longer windows incorporate events of a more heterogeneous nature. When a model including social genetic effects was tested, the social variance for LPR was close to zero and model fit did not improve, indicating limited social contribution to these phenotypes in the evaluated dataset. In Chapter 4, feeder replacements are reinterpreted as directed, weighted interactions to build pen-level social networks using

Social Network Analysis (SNA). Social network metrics were treated as phenotypes: betweenness centrality, closeness centrality, clustering coefficient, and degree centrality. Heritabilities ranged from low to moderate, with betweenness ($h^2 = 0.13$) and closeness ($h^2 = 0.06$) lower than estimates for clustering coefficient ($h^2 = 0.31$) and degree ($h^2 = 0.31$), indicating that different metrics capture dimensions with distinct levels of genetic determinism. Genetic correlations were strong, with a high correlation between betweenness and closeness (0.90 ± 0.10) and negative associations of these metrics with clustering coefficient and degree (-0.78 to -0.62), while clustering coefficient and degree showed a positive correlation (0.69 ± 0.09). Subsequently, ssWGWAS identified candidate regions and genes associated with neural plasticity, motivation, and social regulation, including, among others, GABRR1, RBFOX1, LHPP, CTBP2, MET, CAST, PAM, COMT, CHRNA6, ADCY5, FOXP2, and MAPK1, and indicated functional enrichment in pathways related to synaptic remodeling, dopaminergic signaling, and immune–gut–brain communication, supporting a biological basis for individual variation in network position and interaction patterns. Overall, the thesis concludes that integrating precision livestock farming, quantitative genetics, and genomics expands the capacity to characterize individuals not only in terms of productivity, but also through behavioral patterns relevant to efficiency and adaptability, providing a technical foundation for developing broader selection objectives in beef cattle.

Keywords: electronic feeders, feeding behavior, Nellore cattle, precision livestock farming, social behavior

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

Introdução

A genética comportamental é um campo da ciência que busca compreender como fatores genéticos e ambientais influenciam o desenvolvimento e a expressão do comportamento (GRANDIN & DEESING, 2014). No âmbito da produção animal, a seleção direcionada para uma ou poucas características de desempenho pode resultar em respostas correlacionadas indesejáveis em características comportamentais (RAUW et al., 1998), podendo afetar o bem-estar, eficiência produtiva, manejo e adaptabilidade dos animais selecionados.

Para compreendermos a relação entre a seleção para desempenho e o comportamento animal, é necessário, primeiramente, registrar os fenótipos e entender como as características comportamentais se expressam (PACHECO et al., 2025). Historicamente, a obtenção de fenótipos comportamentais esteve limitada a observação direta, dependendo da presença do observador no ambiente em que o animal se encontrava e do registro contínuo dos comportamentos exibidos por um ou poucos indivíduos (ALTMANN, 1914). Com o avanço tecnológico e a maior facilidade de acesso, a instalação de câmeras passou a apoiar esse processo, permitindo gravações contínuas por vários dias. Ainda assim, era necessário que os observadores assistissem aos vídeos para registrar as informações, o que demandava elevado tempo de trabalho e, sobretudo, não resolvia o problema de escalabilidade desse tipo de fenotipagem (CHELOTTI et al., 2024).

Com a intensificação da pecuária de precisão e o avanço da fenotipagem, atualmente é possível mensurar características comportamentais em grande escala, viabilizando estudá-las sob uma perspectiva genética (BRITO et al., 2020). Tecnologias como cochos eletrônicos, sensores (BRITO et al., 2020) e visão computacional (WURTZ et al., 2019) permitem coletar séries temporais padronizadas e comparáveis entre indivíduos e ambientes, favorecendo sua incorporação em avaliações genéticas.

Em bovinos de corte, os cochos eletrônicos foram adotados principalmente para medir consumo individual, para calcular o consumo alimentar residual e identificar os animais mais eficientes (WANG et al., 2006). Contudo, esses equipamentos registram um conjunto mais amplo de informações associadas às visitas ao cocho, incluindo duração da visita e quantidade consumida por evento, além de medidas diárias, como número de visitas, tempo total de permanência e consumo total por dia (MENDES et al., 2011). Esses registros são gerados automaticamente a cada detecção do animal pelo cocho, resultando em bases de dados extensas e de alta resolução temporal, que permitem explorar novos fenótipos relacionados às características de comportamento alimentar.

Além de registrar o comportamento alimentar, os cochos eletrônicos permitem identificar eventos de substituição (FORIS et al., 2019), quando um animal ocupa o cocho após a saída de outro. O intervalo entre a saída e a entrada varia entre eventos e indivíduos, podendo refletir padrões de interação social no grupo. Em bovinos leiteiros, intervalos inferiores a 30 segundos têm sido associados a interações agonísticas anteriores ao evento (HUZZEY et al., 2014; FORIS et al., 2019; O'REILLY et al. 2024). Assim, conforme o critério de intervalo adotado, eventos de substituição podem indicar competição e dominância, possibilitando a definição de fenótipos sociais derivados de registros de cocho.

A partir de eventos de substituição, a Análise de Redes Sociais (SNA) pode ser aplicada para descrever a estrutura social de lotes por meio da construção de redes de interação (FREEMAN, 1978). Nessa abordagem, indivíduos são representados como nós e substituições no cocho são as conexões entre pares. Métricas de centralidade como intermediação, proximidade, coeficiente de agrupamento e grau, resumem a conectividade e posição relativa de cada indivíduo na rede (FREEMAN, 1978; WEY et al., 2008). Redes sociais obtidas a partir de sensores podem ser sensíveis a critérios de filtragem e à qualidade do registro. Apesar dessa sensibilidade, a estratégia permite construir fenótipos sociais com maior padronização e reprodutibilidade (MARINA et al., 2024; MARINA et al., 2025).

De forma complementar para entender o comportamento animal, modelos quantitativos baseados no modelo animal permitem a estimação de parâmetros genéticos associados a efeitos sociais, por meio da dissolução em efeitos genéticos diretos e indiretos (ELLEN et al., 2014). Dessa forma, parte do desempenho pode ser influenciada geneticamente pelos companheiros de grupo, reforçando a necessidade de fenótipos sociais bem definidos quando a seleção envolve características expressas em contexto coletivo (MOORE et al., 1997; BIJMA et al., 2020). Os modelos com efeitos sociais são frequentemente aplicados em fenótipos coletados em suínos e aves de postura, nos quais interações agonísticas negativas podem resultar em lesões e perdas produtivas.

Apesar do avanço da literatura sobre genética do comportamento, ainda existem lacunas em bovinos de corte, principalmente em raças tropicais como a Nelore. Nesse cenário, surgem questões centrais como: quais fenótipos de comportamento alimentar podem ser extraídos de dados de cochos eletrônicos em Nelore; se tais fenótipos apresentam variância genética; se existe correlação genética entre características de eventos de visitas ao cocho, refeições e intervalos entre visitas; se métricas de redes sociais baseadas em eventos de substituição apresentam parâmetros genéticos estimáveis; se existem regiões genômicas associadas a tais métricas; e qual a aplicabilidade de modelos com efeitos sociais em bovinos de corte.

Assim a presente tese, intitulada “Novos fenótipos no melhoramento genético de bovinos de corte: uma abordagem comportamental”, foi estruturada em três capítulos em formato de artigo científico. O primeiro capítulo aborda perspectivas genéticas sobre eventos de alimentação, refeições e características de eficiência alimentar em bovinos *Bos taurus indicus*. O segundo capítulo estima parâmetros genéticos de fenótipos de substituição no cocho a partir de dados de cochos eletrônicos em bovinos de corte. Por fim, o terceiro capítulo estima parâmetros genéticos e realiza associação genômica ampla para métricas de redes sociais construídas com base em eventos de substituição no cocho.

Conclusion

This study shows that social network traits derived from feeder replacement events in group-housed beef cattle are moderately heritable. Betweenness and closeness

centrality were genetically distinct from clustering coefficient and degree centrality, indicating partly independent dimensions of social positioning. The ssGWAS revealed multiple genomic regions and candidate genes linked to these traits, providing evidence for a biological basis of social dominance and competitive behavior. Overall, SNA-related traits offer novel phenotypes for understanding and selecting behavioral adaptability in intensive beef cattle production systems.

References

1. Ceacero TM, Mercadante MEZ, Cyrillo JNDSG, Canesin RC, Bonilha SFM, De Albuquerque LG. Phenotypic and genetic correlations of feed efficiency traits with growth and carcass traits in nellore cattle selected for postweaning weight. *PLoS One* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 Jun 22];11(8):e0161366. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0161366>
2. Valente J de PS, Mota LFM, Rodrigues GRD, Deniz M, Malheiros JM, Canesin RC, et al. Genetic Perspectives on Feed Event, Meal and Feed Efficiency Traits in *Bos taurus indicus* Beef Cattle. *J Anim Breed Genet*. 2024;1–13.
3. Mendes EDM, Carstens GE, Tedeschi LO, Pinchak WE, Friend TH. Validation of a system for monitoring feeding behavior in beef cattle. *J Anim Sci* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2021 Jul 19];89(9):2904–10. Available from: <https://academic.oup.com/jas/article/89/9/2904/4771959>
4. Huzzey JM, DeVries TJ, Valois P, von Keyserlingk MAG. Stocking Density and Feed Barrier Design Affect the Feeding and Social Behavior of Dairy Cattle. *J Dairy Sci*. 2006;89(1):126–33.
5. Huzzey JM, Weary DM, Tiao BYF, Von Keyserlingk MAG. Short communication: Automatic detection of social competition using an electronic feeding system. *J Dairy Sci*. 2014 May 1;97(5):2953–8.
6. McDonald P V., von Keyserlingk MAG, Weary DM. Technical note: Using an electronic drinker to monitor competition in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2019 Apr 1;102(4):3495–500.
7. Chen S yi, Maskal JM, Graham JR, Oliveira HR, Boerman JP, Kalbaugh K, et al. Genetic parameters for calf social dominance indicators derived from automated milk feeding records in American Holstein calves. *J Dairy Sci* [Internet]. 2025; Available from: <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2025-26680>
8. Croft DP, James R, Krause J. Exploring animal social networks. 1, editor. *Exploring Animal Social Networks*. Princeton, New Jersey: princeton university press; 2008. 202 p.

9. Freeman LC. Centrality in Social Networks Conceptual Clarification. *Soc Netw.* 1978;1:215–39.
10. Tabassum S, Pereira FSF, Fernandes S, Gama J. Social network analysis: An overview. *Wiley Interdiscip Rev Data Min Knowl Discov.* 2018;8(5):1–21.
11. de Freslon I, Martínez-López B, Belkhiria J, Strappini A, Monti G. Use of social network analysis to improve the understanding of social behaviour in dairy cattle and its impact on disease transmission. *Appl Anim Behav Sci* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2025 Aug 26];213:47–54. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168159118302156?casa_token=_HpqJnfOhUoAAAAA:ub3dldzEzhGe7gwjc6S6TBp9482livMITF5KI7wlPtnT4lsi_x0qLdJ4DskvByd5lvYRyTtb2Ko
12. Marina H, Fikse WF, Rönnegård L. Social network analysis to predict social behavior in dairy cattle. *JDS Commun.* 2024;
13. Ozella L, Langford J, Gauvin L, Price E, Cattuto C, Croft DP. The effect of age, environment, and management on social contact patterns in sheep. *Appl Anim Behav Sci* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2026 Jan 2];225:104964. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168159120300423>
14. Büttner K, Czycholl I, Mees K, Krieter J. Social network analysis in pigs: impacts of significant dyads on general network and centrality parameters. *Animal* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2026 Jan 2];14(2):368–78. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/animal/article/social-network-analysis-in-pigs-impacts-of-significant-dyads-on-general-network-and-centrality-parameters/FB75D7F68592DFFEBBC824541C1730F2A>
15. Agha S, Foister S, Roehe R, Turner SP, Doeschl-Wilson A. Genetic Analysis of Novel Behaviour Traits in Pigs Derived from Social Network Analysis. *Genes (Basel).* 2022;13(4).
16. Agha S, Turner SP, Lewis CRG, Desire S, Roehe R, Doeschl-Wilson A. Genetic Associations of Novel Behaviour Traits Derived from Social Network Analysis with Growth, Feed Efficiency, and Carcass Characteristics in Pigs. *Genes (Basel).* 2022 Sep 1;13(9).
17. Mota LFM, Arikawa LM, Santos SWB, Fernandes Júnior GA, Alves AAC, Rosa GJM, et al. Benchmarking machine learning and parametric methods for genomic prediction of feed efficiency-related traits in Nelore cattle. *Sci Reports* 2024 141 [Internet]. 2024 Mar 17 [cited 2025 Dec 22];14(1):6404-. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-57234-4>
18. NRC. Nutrient Requirements of Beef Cattle: Eighth Revised Edition. *Nutr Requir Beef Cattle*, 8th Revis Ed. 2016 May 16;
19. Casey DS, Stern HS, Dekkers JCM. Identification of errors and factors associated with errors in data from electronic swine feeders. *J Anim Sci.* 2005;83(5):969–82.

20. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Viena, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021.
21. Foris B, Thompson AJ, von Keyserlingk MAG, Melzer N, Weary DM. Automatic detection of feeding- and drinking-related agonistic behavior and dominance in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2019 Oct 1;102(10):9176–86.
22. Valente J de PS, De-Sousa KT, Deniz M, Bonilha SFM, Mercadante MEZ, Dias LT. Heritability and genetic association of social organization traits with feeding behavior, feed efficiency and growth in *Bos indicus*. *Appl Anim Behav Sci.* 2023 Aug 1;265:105976.
23. Blondel VD, Guillaume JL, Lambiotte R, Lefebvre E. Fast unfolding of communities in large networks. *J Stat Mech Theory Exp [Internet].* 2008 Oct 9 [cited 2025 Dec 22];2008(10):P10008. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-5468/2008/10/P10008>
24. Hagberg AA, Schult DA, Swart PJ. Exploring network structure, dynamics, and function using NetworkX. In: Varoquaux G, Vaught T, Millman J, editors. *Proceedings of the 7th Python in Science Conference (SciPy2008)*. Pasadena, CA, USA; 2008. p. 11–5.
25. Foundation PS. Python Language Site: Documentation [Internet]. 2025. Available from: <https://www.python.org/doc/>
26. Brandes U. On variants of shortest-path betweenness centrality and their generic computation. *Soc Networks.* 2008 May;30(2):136–45.
27. Fagiolo G. Clustering in complex directed networks. *Phys Rev E - Stat Nonlinear, Soft Matter Phys.* 2007 Aug 16;76(2).
28. Sargolzaei M, Chesnais JP, Schenkel FS. A new approach for efficient genotype imputation using information from relatives. *BMC Genomics.* 2014 Jun 17;15(1).
29. Misztal I, Tsuruta S, Lourenco D, Aguilar I, Legarra A, Vitezica Z. *Manual for BLUPF90 family of programs*. Athens: University of Georgia; 2018.
30. Aguilar I, Misztal I, Johnson DL, Legarra A, Tsuruta S, Lawlor TJ. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *J Dairy Sci [Internet].* 2010;93(2):743–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2009-2730>
31. Christensen OF, Lund MS. Genomic prediction when some animals are not genotyped. *Genet Sel Evol [Internet].* 2010 Jan 27 [cited 2025 Jul 6];42(3):1–8. Available from: <https://gsejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1297-9686-42-2>
32. VanRaden PM. Efficient methods to compute genomic predictions. *J Dairy Sci [Internet].* 2008 Nov 1 [cited 2025 Jul 10];91(11):4414–23. Available from: <https://www.journalofdairyscience.org/action/showFullText?pii=S00220302087099>

01

33. Christensen OF, Madsen P, Nielsen B, Ostersen T, Su G. Single-step methods for genomic evaluation in pigs. *Animal* [Internet]. 2012 Oct [cited 2025 Nov 22];6(10):1565–71. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/animal/article/abs/singlestep-methods-for-genomic-evaluation-in-pigs/E1D9F850A73CCF0443F7F6F691A65D26>
34. Geweke J. Evaluating the accuracy of sampling-based approaches to the calculation of posterior moments. In: *Bayesian Statistics*. 4th ed. Oxford: Clarendon Press; 1992. p. 169–193.
35. Wang H, Misztal I, Aguilar I, Legarra A, Muir WM. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. *Genet Res (Camb)* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Feb 18];94(2):73–83. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/genetics-research/article/genomewide-association-mapping-including-phenotypes-from-relatives-without-genotypes/EA3AFC84EB8F2D93C1838835B2E614D8>
36. Mota LFM, Carvajal AB, Bernardes PA, Buzanskas ME, Baldi F, Lôbo RB, et al. Integrating genome-wide association study and pathway analysis reveals physiological aspects affecting heifer early calving defined at different ages in Nelore cattle. *Genomics*. 2022;114(4).
37. Fragomeni BO, Lourenco DAL, Legarra A, VanRaden PM, Misztal I. Alternative SNP weighting for single-step genomic best linear unbiased predictor evaluation of stature in US Holsteins in the presence of selected sequence variants. *J Dairy Sci* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2025 Nov 22];102(11):10012–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030219307714>
38. Dyer SC, Austine-Orimoloye O, Azov AG, Barba M, Barnes I, Barrera-Enriquez VP, et al. Ensembl 2025. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2025 Jan 6 [cited 2025 Nov 22];53(D1):D948–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39656687/>
39. Yu G, Wang LG, Han Y, He QY. clusterProfiler: an R Package for Comparing Biological Themes Among Gene Clusters. *OMICS*. 2012 May;16(5):284–7.
40. Carlson M. org.Bt.eg.db: Genome wide annotation for Bovine. R Packag version 382. 2020;
41. Wey T, Blumstein DT, Shen W, Jordán F. Social network analysis of animal behaviour: a promising tool for the study of sociality. *Anim Behav* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2025 Jul 30];75(2):333–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003347207004393>
42. Chen S, Ilany A, White BJ, Sanderson MW, Lanzas C. Spatial-Temporal Dynamics of High-Resolution Animal Networks: What Can We Learn from Domestic Animals? *PLoS One* [Internet]. 2015 Jun 24 [cited 2025 Dec 22];10(6):e0129253. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129253>

43. Golbeck J. Analyzing networks. In: Introduction to Social Media Investigation. 2015. p. 221–35.
44. Makagon MM, McCowan B, Mench JA. How can social network analysis contribute to social behavior research in applied ethology? *Appl Anim Behav Sci* [Internet]. 2012;138(3–4):152–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.applanim.2012.02.003>
45. Büttner K, Czycholl I, Mees K, Krieter J. Agonistic Interactions in Pigs—Comparison of Dominance Indices with Parameters Derived from Social Network Analysis in Three Age Groups. *Anim* 2019, Vol 9, Page 929 [Internet]. 2019 Nov 7 [cited 2025 Aug 26];9(11):929. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2615/9/11/929/html>
46. McMahon K, Marples NM, Spurgin LG, Rowland HM, Sheldon BC, Firth JA. Social network centrality predicts dietary decisions in a wild bird population. *iScience* [Internet]. 2024 May 17 [cited 2025 Aug 26];27(5):109581. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004224008034?ssrnid=4552285&dgcid=SSRN_redirect_SD
47. Allache R, Wang M, De Marco P, Merello E, Capra V, Kibar Z. Genetic studies of ANKRD6 as a molecular switch between Wnt signaling pathways in human neural tube defects. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2015;103(1):20–6.
48. Van Deveire KN, Scranton SK, Kostek MA, Angelopoulos TJ, Clarkson PM, Gordon PM, et al. VARIANTS OF THE ANKYRIN REPEAT DOMAIN 6 GENE (ANKRD6) AND MUSCLE AND PHYSICAL ACTIVITY PHENOTYPES AMONG EUROPEAN-DERIVED AMERICAN ADULTS KATHERINE. *J Strength Cond Res*. 2012;26(7):1740–8.
49. Blednov YA, Benavidez JM, Black M, Leiter CR, Osterndorff-Kahanek E, Johnson D, et al. GABAA Receptors Containing $\rho 1$ Subunits Contribute to In Vivo Effects of Ethanol in Mice. *PLoS One* [Internet]. 2014 Jan 16 [cited 2025 Oct 24];9(1):e85525. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0085525>
50. Seoane JR, Dumont F, Girard CL, Bédard L, Matte JJ. Effects of intraventricular injections of gamma-aminobutyric acid and related substances on feeding behavior in satiated sheep. <https://doi.org/10.1139/y84-217> [Internet]. 2011 [cited 2025 Oct 24];62(10):1296–9. Available from: [/doi/pdf/10.1139/y84-217?download=true](https://doi.org/10.1139/y84-217?download=true)
51. Šustková-Fišerová M, Vávrová J, Kršiak M. Brain levels of GABA, glutamate and aspartate in sociable, aggressive and timid mice: An in vivo microdialysis study. *Neuroendocrinol Lett*. 2009;30(1):79–84.
52. Giuranna J, Zheng Y, Brandt M, Jall S, Mukherjee A, Shankhwar S, et al. Genetic and functional analyses of CTBP2 in anorexia nervosa and body weight regulation. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2025;30:1836–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-024-02791-3>

53. O'Leary A, Fernàndez-Castillo N, Gan G, Yang Y, Yotova AY, Kranz TM, et al. Behavioural and functional evidence revealing the role of RBFOX1 variation in multiple psychiatric disorders and traits. *Mol Psychiatry*. 2022;27(11):4464–73.
54. Fernàndez-Castillo N, Gan G, van Donkelaar MMJ, Vaht M, Weber H, Retz W, et al. RBFOX1, encoding a splicing regulator, is a candidate gene for aggressive behavior. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 Nov 7];30:44–55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X17320035>
55. Vaht M, Laas K, Fernàndez-Castillo N, Kurrikoff T, Kanarik M, Faraone S V., et al. Variants of the Aggression-Related RBFOX1 Gene in a Population Representative Birth Cohort Study: Aggressiveness, Personality, and Alcohol Use Disorder. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 Nov 24 [cited 2025 Nov 7];11:501847. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7732512/>
56. Lin D, Li L, Chen W bing, Chen J, Ren D, Zheng Z heng, et al. LHPP , a risk factor for major depressive disorder , regulates stress-induced depression-like behaviors through its histidine phosphatase activity. *Mol Psychiatry*. 2022;28:908–18.
57. Jepsen CS, Dubey LK, Colmorton KB, Moeller JB, Hammond MA, Nielsen O, et al. FIBCD1 binds aspergillus fumigatus and regulates lung epithelial response to cell wall components. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Sep 18 [cited 2025 Oct 29];9(SEP):358315. Available from: www.frontiersin.org
58. Fell CW, Hagelkruys A, Cicvaric A, Horrer M, Liu L, Li JSS, et al. FIBCD1 is an endocytic GAG receptor associated with a novel neurodevelopmental disorder. *EMBO Mol Med*. 2022;14(9):1–23.
59. Chen ZL, Indyk JA, Strickland S. The Hippocampal Laminin Matrix Is Dynamic and Critical for Neuronal Survival. *Mol Biol Cell* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2025 Nov 4];14(7):2665. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC165667/>
60. Qian X, Liu X, Zhu Z, Wang S, Song X, Chen G, et al. Variants in LAMC3 Causes Occipital Cortical Malformation. *Front Genet*. 2021;12(July):1–8.
61. Qiu S, Lu Z, Levitt P. MET Receptor Tyrosine Kinase Controls Dendritic Complexity, Spine Morphogenesis, and Glutamatergic Synapse Maturation in the Hippocampus. *J Neurosci* [Internet]. 2014 Dec 3 [cited 2025 Nov 12];34(49):16166. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4252539/>
62. Peng Y, Lu Z, Li G, Piechowicz M, Anderson M, Uddin Y, et al. The autism associated MET receptor tyrosine kinase engages early neuronal growth mechanism and controls glutamatergic circuits development in the forebrain. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2025 Nov 12];21(7):925. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4914424/>
63. Hasanova Z, Klapstova V, Porrua O, Stefl R, Sebesta M. Human senataxin is a bona fide R-loop resolving enzyme and transcription termination factor. *Nucleic*

- Acids Res [Internet]. 2023 Apr 11 [cited 2025 Nov 14];51(6):2818–37. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkad092>
64. Richard P, Feng S, Tsai YL, Li W, Rinchetti P, Muhith U, et al. SETX (senataxin), the helicase mutated in AOA2 and ALS4, functions in autophagy regulation. *Autophagy* [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2025 Nov 14];17(8):1–18. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/15548627.2020.1796292>
 65. Nakajima R, Takao K, Huang SM, Takano J, Iwata N, Miyakawa T, et al. Comprehensive behavioral phenotyping of calpastatin-knockout mice. *Mol Brain* [Internet]. 2008 [cited 2025 Nov 12];1:7. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2561015/>
 66. Coutinho MA da S, Ramos PM, da Luz e Silva S, Martello LS, Pereira ASC, Delgado EF. Divergent temperaments are associated with beef tenderness and the inhibitory activity of calpastatin. *Meat Sci* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2025 Nov 12];134:61–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0309174016306489?via%3DiHub>
 67. Machado VM, Lourenço AS, Florindo C, Fernandes R, Carvalho CM, Araújo IM. Calpastatin overexpression preserves cognitive function following seizures, while maintaining post-injury neurogenesis. *Front Mol Neurosci*. 2017 Mar 23;10:236290.
 68. Powers KG, Ma XM, Eipper BA, Mains RE. Cell-type specific knockout of peptidylglycine α -amidating monooxygenase reveals specific behavioral roles in excitatory forebrain neurons and cardiomyocytes. *Genes Brain Behav* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Nov 14];20(2):e12699. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7858240/>
 69. Eipper BA, Milgram SL, Jean Husten E, Yun H -Y, Mains RE. Peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase: a multifunctional protein with catalytic, processing, and routing domains. *Protein Sci* [Internet]. 1993 [cited 2025 Nov 14];2(4):489–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8518727/>
 70. Riva F, Bonavita E, Barbati E, Muzio M, Mantovani A, Garlanda C. TIR8/SIGIRR is an Interleukin-1 Receptor/Toll Like Receptor Family Member with Regulatory Functions in Inflammation and Immunity. *Front Immunol* [Internet]. 2012 [cited 2025 Nov 17];3(OCT):322. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3482685/>
 71. Sham HP, Yu EYS, Gulen MF, Bhinder G, Stahl M, Chan JM, et al. SIGIRR, a Negative Regulator of TLR/IL-1R Signalling Promotes Microbiota Dependent Resistance to Colonization by Enteric Bacterial Pathogens. *PLOS Pathog* [Internet]. 2013 Aug [cited 2025 Nov 17];9(8):e1003539. Available from: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1003539>
 72. Philip V, Kraimi N, Zhang H, Lu J, Palma G De, Shimbori C, et al. Innate immune

system signaling and intestinal dendritic cells migration to the brain underlie behavioral changes after microbial colonization in adult mice. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2025 Jul 1 [cited 2025 Nov 17];127:238–50. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159125000984?utm_source=chatgpt.com

73. Angel D, Tsutiya A, Hayani H, Madencioglu D, Kul E, Caliskan G, et al. The Serine/Threonine Kinase NDR2 Regulates Integrin Signaling, Synapse Formation, and Synaptic Plasticity in the Hippocampus. *J Neurochem* [Internet]. 2025 Jun 1 [cited 2025 Nov 17];169(6):e70094. Available from: [/doi/pdf/10.1111/jnc.70094](https://doi.org/10.1111/jnc.70094)
74. Stork O, Zhdanov A, Kudersky A, Yoshikawa T, Obata K, Pape HC. Neuronal functions of the novel serine/threonine kinase Ndr2. *J Biol Chem* [Internet]. 2004 Oct 29 [cited 2025 Nov 17];279(44):45773–81. Available from: <https://www.jbc.org/action/showFullText?pii=S0021925820725123>
75. Rossor AM, Sleight JN, Groves M, Muntoni F, Reilly MM, Hoogenraad CC, et al. Loss of BICD2 in muscle drives motor neuron loss in a developmental form of spinal muscular atrophy. *Acta Neuropathol Commun* 2020 81 [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2025 Nov 17];8(1):34-. Available from: <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-020-00909-6>
76. Xiu J, Li J, Liu Z, Wei H, Zhu C, Han R, et al. Elevated BICD2 DNA methylation in blood of major depressive disorder patients and reduction of depressive-like behaviors in hippocampal Bicd2-knockdown mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2022 Jul 26 [cited 2025 Nov 17];119(30):e2201967119. Available from: [/doi/pdf/10.1073/pnas.2201967119?download=true](https://doi.org/10.1073/pnas.2201967119?download=true)
77. Zhu L, Xu Y. Multifaceted roles of ninjurin1 in immunity, cell death, and disease. *Front Immunol* [Internet]. 2025 Jan 31 [cited 2025 Nov 17];16:1519519. Available from: <https://bioinfo.uth.edu>
78. Le H, Ahn BJ, Lee HS, Shin A, Chae S, Lee SY, et al. Disruption of Ninjurin1 Leads to Repetitive and Anxiety-Like Behaviors in Mice. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2025 Nov 17];54(9):7353–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27815839/>
79. Hong E, Jayachandran P, Brewster Rachel R. The polarity protein Pard3 is required for centrosome positioning during neurulation. *Dev Biol* [Internet]. 2010 [cited 2025 Nov 17];341(2):335. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2862117/>
80. Voglewede MM, Ozsen EN, Ivak N, Bernabucci M, Tang R, Sun M, et al. Loss of the polarity protein Par3 promotes dendritic spine neoteny and enhances learning and memory. *iScience* [Internet]. 2024 Jul 19 [cited 2025 Nov 17];27(7):110308. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11263792/>
81. Davenport EC, Pendolino V, Kontou G, McGee TP, Sheehan DF, López-Doménech

- G, et al. An Essential Role for the Tetraspanin LHFPL4 in the Cell-Type-Specific Targeting and Clustering of Synaptic GABAA Receptors. *Cell Rep* [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2025 Nov 17];21(1):70. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5640807/>
82. Wu M, Tian HL, Liu X, Lai JHC, Du S, Xia J. Impairment of Inhibitory Synapse Formation and Motor Behavior in Mice Lacking the NL2 Binding Partner LHFPL4/GARLH4. *Cell Rep* [Internet]. 2018 May 8 [cited 2025 Nov 17];23(6):1691–705. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124718305448>
 83. Nakagawa T, Hattori S, Hosoi T, Nakayama K. Neurobehavioral characteristics of mice with SETD5 mutations as models of IDD23 and KBG syndromes. *Front Genet*. 2023 Jan 4;13:1022339.
 84. Nakagawa T, Hattori S, Nobuta R, Kimura R, Nakagawa M, Matsumoto M, et al. The Autism-Related Protein SETD5 Controls Neural Cell Proliferation through Epigenetic Regulation of rDNA Expression. *iScience* [Internet]. 2020 Apr 24 [cited 2025 Nov 17];23(4):101030. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004220302145>
 85. Bacon C, Endris V, Rappold GA. The cellular function of srGAP3 and its role in neuronal morphogenesis. *Mech Dev* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2025 Nov 18];130(6–8):391–5. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925477312001116?utm_source=chatgpt.com
 86. Endris V, Wogatzky B, Leimer U, Bartsch D, Zatyka M, Latif F, et al. The novel Rho-GTPase activating gene MEGAP/ srGAP3 has a putative role in severe mental retardation. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002 Sep 3 [cited 2025 Nov 18];99(18):11754–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12195014/>
 87. Alexandrova E, Parisi R, Smal M, Di Rosa D, Carleo A, Orlando E, et al. BRPF1 in cancer epigenetics: a key regulator of histone acetylation and a promising therapeutic target. *Cell Death Discov* 2025 111 [Internet]. 2025 Oct 6 [cited 2025 Nov 18];11(1):435–. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41420-025-02730-3>
 88. Mattioli F, Schaefer E, Magee A, Mark P, Mancini GM, Dieterich K, et al. Mutations in Histone Acetylase Modifier BRPF1 Cause an Autosomal-Dominant Form of Intellectual Disability with Associated Ptosis. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2017 Jan 5 [cited 2025 Nov 18];100(1):105–16. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929716304888?utm_source=chatgpt.com
 89. You L, Zou J, Zhao H, Bertos NR, Park M, Wang E, et al. Deficiency of the Chromatin Regulator Brpf1 Causes Abnormal Brain Development. *J Biol Chem* [Internet]. 2015 Mar 13 [cited 2025 Nov 18];290(11):7114. Available from:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4358132/>

90. Xian W, Cao J, Yuan X, Wang G, Jin Q, Zhang H, et al. Deficiency of Intellectual Disability-Related Gene Brpf1 Attenuated Hippocampal Excitatory Synaptic Transmission and Impaired Spatial Learning and Memory Ability. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 Aug 17 [cited 2025 Nov 18];9:711792. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8415984/>
91. Li D, Wang Q, Gong NN, Kurolap A, Feldman HB, Boy N, et al. Pathogenic variants in SMARCA5, a chromatin remodeler, cause a range of syndromic neurodevelopmental features. *Sci Adv* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2025 Nov 18];7(20):eabf2066. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8115915/>
92. Alvarez-Saavedra M, Yan K, De Repentigny Y, Hashem LE, Chaudary N, Sarwar S, et al. Snf2h Drives Chromatin Remodeling to Prime Upper Layer Cortical Neuron Development. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2019 Oct 17 [cited 2025 Nov 18];12:243. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6811508/>
93. Ren D, Luo B, Chen P, Yu L, Xiong M, Fu Z, et al. DiGeorge syndrome critical region gene 2 (DGCR2), a schizophrenia risk gene, regulates dendritic spine development through cell adhesion. *Cell Biosci* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Nov 18];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37480133/>
94. Molinard-Chenu A, Dayer A. The Candidate Schizophrenia Risk Gene DGCR2 Regulates Early Steps of Corticogenesis. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2018 Apr 15 [cited 2025 Nov 18];83(8):692–706. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322317322059?utm_source=chatgpt.com
95. Mugikura S ichiro, Katoh A, Watanabe S, Kimura M, Kajiwara K. Abnormal gait, reduced locomotor activity and impaired motor coordination in Dgcr2-deficient mice. *Biochem Biophys Reports* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Nov 18];5:120–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405580815001351?via%3Dihub>
96. Heinz A, Smolka MN. The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev Neurosci* [Internet]. 2006 [cited 2025 Nov 18];17(3):359–67. Available from: <https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/revneuro.2006.17.3.359/html>
97. Hernaus D, Collip D, Lataster J, Ceccarini J, Kenis G, Booij L, et al. COMT Val158Met Genotype Selectively Alters Prefrontal [18F]Fallypride Displacement and Subjective Feelings of Stress in Response to a Psychosocial Stress Challenge. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jun 14 [cited 2025 Nov 18];8(6):e65662. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0065662>

98. Gutleb DR, Roos C, Noll A, Ostner J, Schülke O. COMT Val158Met moderates the link between rank and aggression in a non-human primate. *Genes, Brain Behav.* 2018 Apr 1;17(4).
99. Desbonnet L, Tighe O, Karayiorgou M, Gogos JA, Waddington JL, O'Tuathaigh CMP. Physiological and behavioural responsivity to stress and anxiogenic stimuli in COMT-deficient mice. *Behav Brain Res* [Internet]. 2012 Mar 17 [cited 2025 Nov 18];228(2):351–8. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166432811008734?utm_source=chatgpt.com
100. Ursini G, Bollati V, Fazio L, Porcelli A, Iacovelli L, Catalani A, et al. Stress-Related Methylation of the Catechol-O-Methyltransferase Val158 Allele Predicts Human Prefrontal Cognition and Activity. *J Neurosci* [Internet]. 2011 May 4 [cited 2025 Nov 18];31(18):6692–8. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/31/18/6692>
101. Wen L, Yang Z, Cui W, Li MD. Crucial roles of the CHRNA3–CHRNA6 gene cluster on chromosome 8 in nicotine dependence: update and subjects for future research. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2016 [cited 2025 Nov 19];6(6):e843. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4931601/>
102. Brunzell DH, Stafford AM, Dixon CI. Nicotinic Receptor Contributions to Smoking: Insights from Human Studies and Animal Models. *Curr Addict Reports* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2025 Nov 19];2(1):33–46. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40429-015-0042-2>
103. Amin ND, Zheng YL, Kesavapany S, Kanungo J, Guszczynski T, Sihag RK, et al. Cyclin-Dependent Kinase 5 Phosphorylation of Human Septin SEPT5 (hCDCrel-1) Modulates Exocytosis. *J Neurosci* [Internet]. 2008 Apr 2 [cited 2025 Nov 18];28(14):3631–43. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/28/14/3631>
104. Son JH, Kawamata H, Yoo MS, Kim DJ, Lee YK, Kim SY, et al. Neurotoxicity and behavioral deficits associated with Septin 5 accumulation in dopaminergic neurons. *J Neurochem* [Internet]. 2005 Aug [cited 2025 Nov 18];94(4):1040–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16092945/>
105. Suzuki G, Harper KM, Hiramoto T, Sawamura T, Lee M, Kang G, et al. Sept5 deficiency exerts pleiotropic influence on affective behaviors and cognitive functions in mice. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2009 [cited 2025 Nov 18];18(9):1652–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19240081/>
106. Harper KM, Hiramoto T, Tanigaki K, Kang G, Suzuki G, Trimble W, et al. Alterations of social interaction through genetic and environmental manipulation of the 22q11.2 gene Sept5 in the mouse brain. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2012 Aug [cited 2025 Nov 18];21(15):3489–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22589251/>
107. Pieroni JP, Miller D, Premont RT, Lyengar R. Type 5 adenylyl cyclase distribution

- [12]. Nature [Internet]. 1993 [cited 2025 Oct 21];363(6431):679. Available from: <https://www.nature.com/articles/363679a0>
108. Ferrini A, Steel D, Barwick K, Kurian MA. An Update on the Phenotype, Genotype and Neurobiology of ADCY5-Related Disease. *Mov Disord*. 2021 May 1;36(5):1104–14.
 109. Ferland RJ, Cherry TJ, Preware PO, Morrissey EE, Walsh CA. Characterization of Foxp2 and Foxp1 mRNA and protein in the developing and mature brain. *J Comp Neurol* [Internet]. 2003 May 26 [cited 2025 Oct 23];460(2):266–79. Available from: [/doi/pdf/10.1002/cne.10654](https://doi.org/10.1002/cne.10654)
 110. Medvedeva VP, Rieger MA, Vieth B, Mombereau C, Ziegenhain C, Ghosh T, et al. Altered social behavior in mice carrying a cortical Foxp2 deletion. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Oct 23];28(5):701–17. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddy372>
 111. Magno L, Barry C, Schmidt-Hieber C, Theodotou P, Häusser M, Kessaris N. NKX2-1 Is Required in the Embryonic Septum for Cholinergic System Development, Learning, and Memory. *Cell Rep* [Internet]. 2017 Aug 15 [cited 2025 Nov 4];20(7):1572. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5565637/>
 112. Gras D, Jonard L, Roze E, Chantot-Bastaraud S, Koht J, Motte J, et al. Benign hereditary chorea: Phenotype, prognosis, therapeutic outcome and long term follow-up in a large series with new mutations in the TITF1/NKX2-1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(10):956–62.
 113. Li S, Qiu F, Xu A, Price SM, Xiang M. Barhl1 Regulates Migration and Survival of Cerebellar Granule Cells by Controlling Expression of the Neurotrophin-3 Gene. *J Neurosci* [Internet]. 2004 Mar 24 [cited 2025 Nov 5];24(12):3104. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6729834/>
 114. Solié C, Contestabile A, Espinosa P, Musardo S, Bariselli S, Huber C, et al. Superior Colliculus to VTA pathway controls orienting response and influences social interaction in mice. *Nat Commun* 2022 131 [Internet]. 2022 Feb 10 [cited 2025 Nov 5];13(1):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-28512-4>
 115. Menna E, Disanza A, Cagnoli C, Schenk U, Gelsomino G, Frittoli E, et al. Eps8 Regulates Axonal Filopodia in Hippocampal Neurons in Response to Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *PLoS Biol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2025 Nov 12];7(6):e1000138. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2696597/>
 116. Gutierrez MA, Dwyer BE, Franco SJ. Csmd2 Is a Synaptic Transmembrane Protein that Interacts with PSD-95 and Is Required for Neuronal Maturation. *eNeuro* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 Oct 21];6(2). Available from: <https://www.eneuro.org/content/6/2/ENEURO.0434-18.2019>

117. Håvik B, Le Hellard S, Rietschel M, Lybæk H, Djurovic S, Mattheisen M, et al. The complement control-related genes CSMD1 and CSMD2 associate to schizophrenia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2011;70(1):35–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.01.030>
118. Shi S, Lin S, Chen B, Zhou Y. Isolated chromosome 8p23.2-pter deletion: Novel evidence for developmental delay, intellectual disability, microcephaly and neurobehavioral disorders. *Mol Med Rep*. 2017 Nov 1;16(5):6837–45.
119. Meijers JCM, Van Der Harst J, Marx PF, Sahbaie P, Clark DJ, Morser J. Brain Expression of CPB2 and Effects of Cpb2 Deficiency in Mouse Models of Behavior. *Thromb Haemost* [Internet]. 2024 Mar 2 [cited 2025 Nov 17];124(01):004–19. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0043-1771304>
120. Miningou N, Blackwell KT. The road to ERK activation: Do neurons take alternate routes? *Cell Signal* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 Nov 18];68:109541. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898656820300188>
121. Rahmouni K, Sigmund CD, Haynes WG, Mark AL. Hypothalamic ERK Mediates the Anorectic and Thermogenic Sympathetic Effects of Leptin. *Diabetes* [Internet]. 2009 Mar [cited 2025 Nov 18];58(3):536. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2646051/>
122. Bongartz H, Gille K, Hessenkemper W, Mandel K, Lewitzky M, Feller SM, et al. The multi-site docking protein Grb2-associated binder 1 (Gab1) enhances interleukin-6-induced MAPK-pathway activation in an SHP2-, Grb2-, and time-dependent manner. *Cell Commun Signal* 2019 171 [Internet]. 2019 Oct 24 [cited 2025 Nov 18];17(1):135-. Available from: <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12964-019-0451-2>
123. Elkins EA, Walti KA, Newberry KE, Lema SC. Identification of an oxytocinase/vasopressinase-like leucyl-cystinyl aminopeptidase (LNPEP) in teleost fish and evidence for hypothalamic mRNA expression linked to behavioral social status. *Gen Comp Endocrinol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2025 Nov 17];250:58–69. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/S0016648017302095?via%3Dihub>
124. Borgatti SP, Carley KM, Krackhardt D. On the robustness of centrality measures under conditions of imperfect data. *Soc Networks* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2026 Jan 4];28(2):124–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378873305000353>

Anexo 1

Certificate Of Completion

Envelope Id: D258AB44-007C-42DD-ABD0-94C13BD47BF3

Status: Completed

Subject: Here is your signed document: TODOS-assinar.pdf

Source Envelope:

Document Pages: 1

Signatures: 1

Envelope Originator:

Certificate Pages: 1

Initials: 0

Luiz Fernando Brito

AutoNav: Disabled

Purdue University

Envelopeld Stamping: Disabled

West Lafayette, IN 47907

Time Zone: (UTC-05:00) Indiana (East)

britol@purdue.edu

IP Address: 107.77.209.33

Record Tracking

Status: Original

Holder: Luiz Fernando Brito

Location: DocuSign

3/9/2026 7:18:56 PM

britol@purdue.edu

Signer Events

Luiz Fernando Brito

britol@purdue.edu

Associate Professor

Security Level: Email, Account Authentication (None)

Signature

DocuSigned by:

Luiz Fernando Brito

FCACE46F89DA4C2...

Signature Adoption: Pre-selected Style

Using IP Address: 107.77.209.33

Timestamp

Sent: 3/9/2026 7:19:07 PM

Viewed: 3/9/2026 7:19:14 PM

Signed: 3/9/2026 7:19:31 PM

Freeform Signing

Electronic Record and Signature Disclosure:

Not Offered via DocuSign

In Person Signer Events

Signature

Timestamp

Editor Delivery Events

Status

Timestamp

Agent Delivery Events

Status

Timestamp

Intermediary Delivery Events

Status

Timestamp

Certified Delivery Events

Status

Timestamp

Carbon Copy Events

Status

Timestamp

Luiz Fernando Brito

britol@purdue.edu

Associate Professor

Security Level: Email, Account Authentication (None)

COPIED

Sent: 3/9/2026 7:19:32 PM

Resent: 3/9/2026 7:19:33 PM

Viewed: 3/9/2026 7:20:08 PM

Electronic Record and Signature Disclosure:

Not Offered via DocuSign

Witness Events

Signature

Timestamp

Notary Events

Signature

Timestamp

Envelope Summary Events

Status

Timestamps

Envelope Sent

Hashed/Encrypted

3/9/2026 7:19:07 PM

Certified Delivered

Security Checked

3/9/2026 7:19:14 PM

Signing Complete

Security Checked

3/9/2026 7:19:31 PM

Completed

Security Checked

3/9/2026 7:19:32 PM

Payment Events

Status

Timestamps