

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/05/2026.

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

**IDENTIFICAÇÃO DE HAPLÓTIPOS HOMOZIGOTOS
PORTADORES DE POSSÍVEIS MUTAÇÕES LETAIS E
SEMILETAIS RECESSIVAS EM POPULAÇÕES DE BOVINOS
GIR E GIROLANDO**

Bárbara Carolina Gomes Ribeiro

Matemática e Engenharia Civil

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE JABOTICABAL**

**IDENTIFICAÇÃO DE HAPLÓTIPOS HOMOZIGOTOS
PORTADORES DE POSSÍVEIS MUTAÇÕES LETAIS E
SEMILETAIS RECESSIVAS EM POPULAÇÕES DE BOVINOS
GIR E GIROLANDO**

Bárbara Carolina Gomes Ribeiro

Orientador: **Prof. Dr. Fernando Sebastián Baldi Rey**

Coorientador: **Prof. Dr. Marcos Vinicius Gualberto Barbosa da Silva**

Coorientadora: **Profa. Dra. Elisa Peripolli**

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

R484i

Ribeiro, Bárbara Carolina Gomes

Identificação de haplótipos homozigotos portadores de possíveis mutações letais e semiletais recessivas em populações de bovinos Gir e Girolando / Bárbara Carolina Gomes Ribeiro. -- Jaboticabal, 2025
80 f. : tabs.

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

Orientador: Fernando Sebastián Baldi Rey

Coorientador: Marcos Vinícius Gualberto Barbosa Silva

1. Alelos recessivos. 2. Endogamia. 3. Inferência de haplótipos. 4.
Fertilidade. 5. Indivíduos homozigotos. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Esta pesquisa oferece benefícios significativos à sociedade ao aprimorar a eficiência dos programas de melhoramento genético de bovinos das raças Gir e Girolando, contribuindo para a redução de perdas econômicas associadas a alelos recessivos letais e semiletais. Ao identificar e mapear haplótipos letais, bem como loci segregantes entre as raças, esta pesquisa fornece ferramentas para evitar acasalamentos que resultem em progênies inviáveis, promovendo maior eficiência reprodutiva e produtiva. Além disso, os resultados podem subsidiar ações nos programas de melhoramento genético, como o Programa Nacional de Melhoramento do Gir Leiteiro (PNMGL) e o Programa de Melhoramento Genético do Girolando (PMGG), impactando diretamente a sustentabilidade econômica e ambiental da bovinocultura leiteira brasileira, setor fundamental para a economia nacional e segurança alimentar.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This research offers significant benefits to society by improving the efficiency of genetic improvement programs for Gir and Girolando cattle breeds, contributing to the reduction of economic losses associated with lethal and sublethal recessive alleles. By identifying and mapping lethal haplotypes as well as segregating loci between breeds, this research provides tools to prevent matings that result in non-viable offspring, thereby promoting greater reproductive and productive efficiency. Additionally, the results can support actions within genetic improvement programs, such as the National Gir Dairy Breeding Program (PNMGL) and the Girolando Genetic Improvement Program (PMGG), directly impacting the economic and environmental sustainability of Brazilian dairy farming, a sector essential to the national economy and food security.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: IDENTIFICAÇÃO DE HAPLÓTIPOS HOMOZIGOTOS PORTADORES DE POSSÍVEIS MUTAÇÕES LETAIS E SEMILETAIS RECESSIVAS EM POPULAÇÕES DE BOVINOS GIR E GIROLANDO

AUTORA: BÁRBARA CAROLINA GOMES RIBEIRO

ORIENTADOR: FERNANDO SEBASTIAN BALDI REY

COORIENTADOR: MARCOS VINÍCIUS GUALBERTO BARBOSA DA SILVA

COORIENTADORA: ELISA PERIPOLLI

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

Documento assinado digitalmente
 **MARCOS VINÍCIUS GUALBERTO BARBOSA DA SI**
Data: 13/11/2024 10:38:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Pesquisador Dr. MARCOS VINÍCIUS GUALBERTO BARBOSA DA SILVA (Participação Virtual)
Centro Nacional de Pesquisa de Gado de Leite / EMBRAPA - Juiz de Fora/MG

Prof. Dr. RAFAEL ESPIGOLAN (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia e Ciências Biológicas / Universidade Federal de Santa Maria - Palmeira das Missões/RS

Documento assinado digitalmente
 **RAFAEL ESPIGOLAN**
Data: 15/11/2024 12:27:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. FÁBIO LUIZ BURANELO TORAL (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Belo Horizonte/MG

Documento assinado digitalmente
 **FABIO LUIZ BURANELO TORAL**
Data: 15/11/2024 01:49:15-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Jaboticabal, 01 de novembro de 2024

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

BÁRBARA CAROLINA GOMES RIBEIRO - Nascida na cidade de Uberlândia, Minas Gerais, no dia 01 de janeiro de 1989, filha de Maria Aldair Gomes e José Cristóvão Gomes. Graduada em Engenharia Civil, em 2015, pelo Centro Universitário do Triângulo (Unitri), graduada em licenciatura plena em Matemática, em 2017, pela Universidade de Franca (Unifran) e graduanda do curso de Zootecnia pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Na UFU, durante três semestres seguidos (2018 – 2019), foi monitora bolsista das disciplinas de Mecanização Agrícola e Melhoramento Genético Animal I e pelo período de um ano (2019 – 2020) foi integrante do Grupo de Estudos em Melhoramento Genético Animal (GEMEGA) responsável pela realização de provas de eficiência alimentar (EA) sob supervisão da Professora Doutora Carina Ubirajara. Foi membro parceiro da empresa júnior de consultoria veterinária (Conavet - UFU) prestando assistência técnica e consultoria para pequenas e médias propriedades leiteiras através da execução do Projeto Leite a Pasto sob supervisão do Professor Edmundo Benedetti (2019-2020). Realizou estágio extracurricular com bovinos leiteiros no Instituto de Zootecnia (IZ) na cidade de Nova Odessa – SP sob supervisão do pesquisador Dr. Luiz Carlos Roma Júnior; estágio extracurricular em confinamento da JHS Alimentos na cidade de Capinópolis-MG (2019-2020) e estágio curricular obrigatório de Assistência Técnica e Gerencial (ATeG - Senar) em parceria com B.F. Assessoria e Consultoria Agropecuária sob supervisão da Zootecnista Bianca Aparecida Freitas de Faria na cidade de Monte Alegre de Minas Gerais - MG. Ingressou em 2021 no programa de mestrado em Genética e Melhoramento Animal, na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista - Unesp, Campus de Jaboticabal, sob a orientação do Professor Doutor Fernando Baldi e coorientação do Doutor Marcos Vinícius, com projeto de pesquisa em parceria com a Embrapa Gado de Leite e o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

"Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim."

James R. Sherman

AGRADECIMENTOS

À Deus, por me amparar em diversos momentos da caminhada e olhar por todos aqueles que amo.

Ao meu filho, Gabriel, por ressignificar nossas vidas e me mostrar o quão inexplicável e incondicional é o amor de mãe.

Ao meu marido, Bruno, pelo amor, admiração, dedicação e companheirismo. A vida com você é sempre uma soma e caminhar ao seu lado é partilhar propósitos e construir o futuro que sempre sonhamos.

Aos meus pais, Maria Aldair e José Cristóvão, por todo amor, confiança e carinho. Vocês são meu porto seguro e minha inspiração. À minha irmã, Ana e ao meu cunhado, Juliano, por todo companheirismo, amizade, motivação e presença.

Ao meu orientador, Dr. Fernando Baldi, pela oportunidade dada ao me selecionar como orientanda, pelos valiosos ensinamentos no decorrer da pós-graduação e por todo o entendimento e paciência que teve para comigo. Você é um pesquisador de excelência e é extraordinário dividir essa jornada com você.

Ao meu coorientador, Dr. Marcos Vinicius, pela disponibilidade de parceria nesta pesquisa, pelos valiosos ensinamentos e pelo profissionalismo.

Aos professores do curso de Graduação em Zootecnia da Universidade Federal de Uberlândia, em especial à professora Dra. Carina Ubirajara que me inspirou a especializar na área de melhoramento animal e é um exemplo de mulher, mãe e fortaleza. À você minha eterna admiração.

Aos professores do Programa de Pós-graduação de Genética e Melhoramento Animal pelos valiosos ensinamentos e à Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV/UNESP), pela oportunidade de cursar o programa de pós-graduação.

À Embrapa Gado de Leite, por conceder o banco de dados utilizado nesse estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (Capes) pela bolsa concedida durante o mestrado.

Gratidão é a palavra que resume tudo!

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

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	REVISÃO DE LITERATURA.....	5
2.1	Variações genéticas e seleção genômica.....	5
2.2	Depressão por endogamia e alelos letais.....	6
2.3	Haplótipos.....	7
2.3.1	Identificação de haplótipos recessivos letais.....	8
2.4	Análise funcional: genes candidatos, análise de enriquecimento, genes ortólogos e fenótipos	11
3.	MATERIAL E MÉTODOS	13
3.1.	Imputação, filtragem, e faseamento de genótipos	13
3.2.	Testes para identificação de candidatos a haplótipos letais e semiletais	14
3.2.1	Teste populacional	15
3.2.2	Testes de acasalamento de portadores	15
3.2.3	Testes de semiletalidade	16
3.3	Seleção de um haplótipo como recessivo letal ou semiletal	17
3.4.	Identificação de genes candidatos, análise de enriquecimento funcional, genes ortólogos e fenótipos de letalidade.....	18
4.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	18
4.1	Faseamento do genótipo e montagem dos haplótipos	18
4.2	Candidatos a haplótipos letais e semiletais identificados	19
4.3	Regiões candidatas e haplótipos selecionados que carregam supostos alelos recessivos letais ou semiletais	21
4.4	Genes candidatos, análise de enriquecimento funcional, genes ortólogos e fenótipos de letalidade	30
4.5	Discussões gerais.....	35
5.	CONCLUSÃO	39
6.	REFERÊNCIAS	41

IDENTIFICAÇÃO DE HAPLÓTIPOS HOMOZIGOTOS PORTADORES DE POSSÍVEIS MUTAÇÕES LETAIS E SEMILETAIS RECESSIVAS EM POPULAÇÕES DE BOVINOS GIR E GIROLANDO

RESUMO – A produtividade e a lucratividade de um rebanho são impactadas principalmente pela eficiência reprodutiva. Todavia, a ocorrência de alelos recessivos deletérios pode resultar em grandes perdas econômicas em razão da geração de indivíduos homozigotos que resultarão em morte embrionária precoce ou logo após o nascimento. Objetivou-se, com este estudo, identificar haplótipos homozigotos portadores de mutações letais e semiletas nas raças Gir e Girolando, com base na frequência populacional, bem como identificar a segregação de loci recessivos letais entre as raças Gir e Girolando. Genótipos imputados de 64.251 animais das raças Gir e Girolando, foram submetidos ao controle de qualidade (CQ) e à inferência haplotípica através dos programas “pregsf90” e “AlphaPhase” V1.2, respectivamente. As estatísticas dos haplótipos foram calculadas por seis testes distintos: i) baseado na frequência de animais portadores (f_{Hh}) e do número de animais genotipados (N), onde probabilidade de não observar nenhum animal homozigoto (P_{hh}) foi calculada por $P_{hh} = [(1 - f_{Hh}^2)/4]^N$; ii) teste de acasalamento de portadores para acasalamentos touro × matriz, onde probabilidade de não observar nenhum animal homozigoto (P_{hh}) foi calculada por $P_{hh} = 0,75^{n_s \times n_d}$; iii) teste de acasalamento de portadores para acasalamentos touro × avô materno, onde probabilidade de não observar nenhum animal homozigoto (P_{hh}) foi calculada por $P_{hh} = 0,875^{n_s \times n_{mgs}}$; iv) teste de semiletalidade para acasalamentos touro × matriz; v) teste de semiletalidade para acasalamentos touro × avô materno, e; vi) teste de semiletalidade populacional, onde para os três testes de semiletalidade foi calculada uma estatística de teste qui-quadrado unidirecional, com um grau de liberdade, $\chi^2 = (O_{Hh} - E_{Hh})^2/E_{Hh} + (O_{HH} - E_{HH})^2/E_{HH}$. Genes candidatos foram identificados por meio do pacote “Bioconductor” versão 3.18 com o pacote “biomaRt” versão Ensembl Genes 103, sendo posteriormente confrontados com genes ortólogos, via pacote “orthogene”, e checados no banco de dados *Mouse Genome Informatics* para caracterização de possíveis efeitos letais ou semiletas dos haplótipos. Como resultado, 37 haplótipos (oito para raça Gir e vinte e nove para a raça Girolando) apresentaram redução de homozigosidade significativa. Dois haplótipos da raça Gir (GI1H2 e GI23H8) ocorreram em regiões semelhantes em estudos de identificação de haplótipos letais ou semiletas para outras raças taurinas e zebuínas, o que pode indicar uma conservação

de haplótipos do ancestral bovino. Duas regiões (GIGR3R1 e GIGR15R2) se sobrepuseram parcialmente em ambas as raças. Treze genes candidatos presentes em 11 haplótipos (dois da raça Gir e nove na raça Girolando) se mostraram letais ou semiletais nas fases embrionária, pré-natal ou perinatal. Os genes *SYT1* (GI5H3), *PROC* (GR2H1) e *PIK3R1* (GR20H24) corroboraram para a provável letalidade e semiletalidade dos respectivos haplótipos, bem como os genes *SPTA1* (região GIGR3R1) e *SOX6* (região GIGR3R2) corroboraram para uma possível segregação alélica semiletal. Os resultados têm aplicação prática nos programas de melhoramento genético das raças Gir (Programa Nacional de Melhoramento do Gir Leiteiro – PNMGL) e Girolando (Programa de Melhoramento Genético do Girolando – PMGG), permitindo identificar animais portadores desses haplótipos e incluir essas informações nos sumários de touros. Isso possibilita aos criadores evitarem acasalamentos que resultem em progênes inviáveis, contribuindo para maior eficiência reprodutiva na bovinocultura leiteira.

Palavras – chaves: Alelos recessivos, Endogamia, Inferência de haplótipos, Fertilidade, Indivíduos homozigotos.

IDENTIFICATION OF HOMOZYGOUS HAPLOTYPES CARRYING POSSIBLE RECESSIVE LETHAL AND SEMILETHAL MUTATIONS IN GIR AND GIROLANDO CATTLE POPULATIONS

ABSTRACT – Productivity and profitability in a herd are primarily influenced by reproductive efficiency. However, the occurrence of deleterious recessive alleles can lead to significant economic losses due to the generation of homozygous individuals that result in early embryonic death or death shortly after birth. This study aimed to identify homozygous haplotypes carrying lethal and sublethal mutations in Gir and Girolando cattle breeds based on population frequency, as well as to detect the segregation of lethal recessive loci between the Gir and Girolando breeds. Imputed genotypes from 64,251 animals of the Gir and Girolando breeds were subjected to quality control (QC) and haplotype inference using the “pregsf90” and “AlphaPhase” V1.2 programs, respectively. Haplotype statistics were calculated using six distinct tests: i) based on the frequency of carrier animals (f_{Hh}) and the number of genotyped animals (N), where the probability of not observing any homozygous animal (Phh) was calculated as $Phh = [(1 - f_{Hh}^2)/4]^N$; ii) mating test for carrier sire × dam matings, where the probability of not observing any homozygous animal (Phh) was calculated by $Phh = 0,75^{n_s \times n_d}$; iii) mating test for carrier sire × maternal grandsire matings, where the probability of not observing any homozygous animal (Phh) was calculated by $Phh = 0,875^{n_s \times n_{mgs}}$; iv) semilethality test for sire × dam matings; v) semilethality test for sire × maternal grandsire matings, and; vi) population semilethality test, where for the three semilethality tests a unidirectional chi-square test statistic was calculated, with one degree of freedom, $\chi^2 = (O_{hh} - E_{hh})^2/E_{hh} + (O_{Hh} + H_{hh} - E_{Hh} + H_{hh})^2/E_{Hh} + H_{hh}$. Candidate genes were identified using the “Bioconductor” package version 3.18 with the “biomaRt” package (Ensembl Genes 103 version), subsequently compared with orthologous genes via the “orthogene” package, and cross-checked with the Mouse Genome Informatics database to characterize potential lethal or sublethal effects of the haplotypes. As a result, 37 haplotypes (eight in the Gir breed and twenty-nine in the Girolando breed) exhibited significant reductions in homozygosity. Two haplotypes in the Gir breed (GI1H2 and GI23H8) were found in regions similar to those identified in studies of lethal or sublethal haplotypes in other taurine and zebu breeds, suggesting conservation of ancestral bovine haplotypes. Two regions (GIGR3R1 and GIGR15R2) partially overlapped in both breeds. Thirteen candidate genes present in 11 haplotypes (two in the Gir breed and nine in the Girolando

breed) were found to be lethal or sublethal during embryonic, prenatal, or perinatal stages. The genes *SYT1* (GI5H3), *PROC* (GR2H1), and *PIK3R1* (GR20H24) supported the probable lethality and sublethality of the respective haplotypes, while the genes *SPTA1* (region GIGR3R1) and *SOX6* (region GIGR3R2) corroborated a possible sublethal allelic segregation. The results have practical applications in genetic improvement programs for the Gir (National Gir Dairy Breeding Program – PNMGL) and Girolando (Girolando Genetic Improvement Program – PMGG) breeds, enabling the identification of animals carrying these haplotypes and incorporating this information into bull summaries. This allows breeders to avoid matings that would result in non-viable progeny, contributing to improved reproductive efficiency in dairy cattle farming.

Keywords: Recessive alleles, Endogamy, Haplotype phasing, Fertility, Homozygous individuals.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Quantidade de haplótipos com ausência significativa ou nível reduzido de homozigosidade por teste e raça.	19
Tabela 2: Haplótipos identificados carregando supostos alelos recessivos letais ou semiletais para as raças Gir e Girolando, e seus respectivos testes significativos.	22
Tabela 3: Estatísticas para os supostos haplótipos letais e semiletais para as raças Gir e Girolando.....	25
Tabela 4: Regiões identificadas carregando supostos haplótipos letais ou semiletais em possível segregação alélica da raça Gir para a raça Girolando.	28
Tabela 5: Estatísticas dos supostos haplótipos letais ou semiletais em segregação entre as raças Gir e Girolando.	29
Tabela 6: Descrição do termo MeSH (categoria D) e parâmetro gerado pelo teste hipergeométrico associado aos haplótipos supostamente letais ou semiletais para raça Gir.	31
Tabela 7: Fenótipo letal para genes presentes nos supostos haplótipos letais ou semiletais para a raça Gir.....	32
Tabela 8: Fenótipo letal para genes presentes nos supostos haplótipos letais ou semiletais para a raça Girolando.....	33
Tabela 9: Fenótipo letal para genes presentes nas regiões sobrepostas abrigando haplótipos de segregação alélica letal ou semiletal para a raça Girolando.	35

LISTA DE TABELAS SUPLEMENTARES

Tabela Suplementar S1: Lista de regiões candidatas apresentando pelo menos cinco haplótipos com deficiência homozigótica para a raça Gir.	53
Tabela Suplementar S2: Lista de regiões candidatas apresentando haplótipos com deficiência homozigótica para a raça Girolando.	55
Tabela Suplementar S3: Lista de regiões que possivelmente abrigam haplótipos supostamente letais ou semiletais em segregação da raça Gir para a raça Girolando.	56
Tabela Suplementar S4: Genes candidatos encontrados via recurso de anotação e análise de enriquecimento MeSH para haplótipos da raça Gir.	57
Tabela Suplementar S5: Descrição do termo MeSH (categoria D) e parâmetro gerado pelo teste hipergeométrico associado aos haplótipos supostamente letais ou semiletais para raça Girolando.	58
Tabela Suplementar S6: Genes candidatos encontrados via recurso de anotação e análise de enriquecimento MeSH para haplótipos da raça Girolando.	62

1. INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO, 2023), a produção de leite brasileira ocupa o quinto lugar do ranking mundial, com potencial de expansão de produtividade para o mercado global de leite e derivados. Em nível nacional, a cadeia leiteira é uma das principais atividades econômicas e de geração de emprego e renda, sendo observada em quase todos os municípios brasileiros (Rocha et al., 2020). Os sistemas de produção de leite a pasto no Brasil requerem animais mais adaptados às condições climáticas do país, sendo observado nestes sistemas o cruzamento de animais das espécies *Bos primigenius taurus* e *Bos primigenius indicus* (Canaza-cayo et al., 2017). A raça Holandesa (*Bos primigenius taurus*) é considerada a mais expressiva raça leiteira do mundo em termos de volume de produção de leite (Albertino, 2021), ao passo que a raça Gir (*Bos primigenius indicus*), reconhecida como uma das raças zebuínas de maior produtividade leiteira em clima tropical e subtropical, se destaca em virtude de sua rusticidade, alta produtividade e maior longevidade no rebanho (Ospina, 2020). Nestes aspectos, com o intuito de alinhar a alta capacidade de produção de leite dos bovinos da raça Holandesa e a rusticidade da raça Gir para gerar progênes mais adaptadas e produtivas em climas tropicais e subtropicais, o cruzamento dessas duas raças vem sendo praticado no Brasil desde a década de 1940 (Silva et al., 2023).

Animais da raça Girolando, ou animais que possuam alguma fração da composição racial entre o Gir e o Holandês, são responsáveis por cerca de 80% da produção total de leite no Brasil. Essa raça é a que mais cresce na produção de sêmen no país, com mais de 920.848 doses produzidas em 2021, apresentando ao longo de 21 anos (2000-2021) um aumento de 85% em sua produção de leite em até 305 dias de lactação (3.683 kg/vaca para 6.821 kg/vaca) (Silva et al, 2023). Embora essas informações sejam consideradas positivas para o setor de produção leiteira no Brasil, ainda existem obstáculos a serem superados, como aqueles relacionados às características de importância econômica e seus impactos nos programas de melhoramento genético (Canaza-cayo et al., 2017).

O sucesso dos programas de melhoramento genético animal depende do objetivo e critérios de seleção. Enquanto o objetivo de seleção engloba as características que devem ser consideradas para gerar um ganho econômico para o

criador, sendo frequentemente expresso por meio de um índice econômico, os critérios de seleção são as características de importância econômica que serão efetivamente avaliadas para realizar a escolha dos animais (Zadra, 2012). As características de produção de leite e a taxa de fertilidade representam dois dos principais critérios de seleção em bovinos leiteiros (Albertino, 2021). Contudo, diversos estudos indicaram que a seleção genética para aumento da produção de leite pode reduzir a fertilidade, pois as características de produção e reprodução frequentemente apresentam correlações genéticas desfavoráveis (Ojango e Pollot, 2001; Pryce et al., 2002; Makgahlela et al., 2007; Sewalem et al., 2010).

Analizando outro aspecto, a seleção de animais geneticamente superiores, associada à utilização de biotecnologias reprodutivas como a inseminação artificial (IA) e a produção in vitro de embriões (PIVE), além de contribuir para o progresso genético, favorecem inevitavelmente o aumento da endogamia e a redução da diversidade genética (Canaza-cayo et al., 2014). A endogamia é definida como o acasalamento entre indivíduos geneticamente próximos ou aparentados, resultando, conseqüentemente, no aumento da homozigose, podendo apresentar implicações ao rebanho como aparecimento de mutações letais e subletais, bem como mutações que afetam a fertilidade (Adams et al., 2016). Neste sentido, embora o acasalamento entre indivíduos aparentados favoreça uma maior difusão de material genético superior, essa técnica também pode aumentar a frequência de alelos deletérios na população e a manifestação de fenótipos letais nas progênes (Wu et al., 2020).

No Gir Leiteiro, acasalamentos entre animais importados para a criação das primeiras linhagens resultaram em aumento da endogamia na população (Ospina, 2020), sendo constatado o aumento significativo da taxa de endogamia por geração nos estudos de Santana Júnior et al. (2016). O coeficiente de endogamia, que representa a probabilidade de dois alelos de um indivíduo serem idênticos por descendência (Wright, 1923), é uma métrica amplamente utilizada para avaliar o impacto dessa prática. Em bovinos da raça Gir, Reis Filho et al. (2010) encontraram valores de coeficiente de endogamia médio de 2,82%, enquanto Canaza-Cayo et al. (2014) encontraram coeficiente de endogamia médio de 0,11% para raça Girolando.

Tradicionalmente, o coeficiente de endogamia é estimado com base em informações de pedigree. No entanto, os avanços na genômica, por meio de painéis

de SNP de alta densidade, permitem estimar a endogamia (F) de forma mais precisa, utilizando genótipos homozigotos (RHO , do inglês '*Runs of homozygosity*') com base no comprimento das regiões contínuas do genoma em homozigoses (ROH) (Ferencakovic et al., 2011). Em estudos sobre população de Gir Leiteiro, Peripolli et al. (2018) observaram um valor médio de endogamia genômica (F_{ROH}) igual a 2,3% para uma população ancestral de três gerações, enquanto Ospina (2020) relatou uma F_{ROH} de 1,6%.

Esses avanços genômicos destacam o potencial da genômica como uma ferramenta indispensável em programas de melhoramento genético. Além de permitir a identificação de níveis mais precisos de endogamia, a genômica possibilita o conhecimento detalhado de genes e haplótipos (blocos de alelos de locos ligados, geralmente herdados como uma unidade). Esses elementos podem ser utilizados como marcadores de características produtivas, auxiliando na definição de estratégias de seleção genética para gado leiteiro (Gutierrez-reinoso et al., 2021).

Adicionalmente, a ampla disponibilidade de dados genômicos tem permitido identificar haplótipos relacionados a alelos recessivos letais. No estudo de VanRaden et al. (2011a), observou-se que certos haplótipos, comuns na população, não apresentavam homozigotos em animais vivos, caracterizando a presença de alelos letais. Essa metodologia se destacou por não depender de dados fenotípicos, como praticado nas metodologias de Lander e Botstein (1987), Remington e O'Malley (2000), Charlier et al., (2008), Khatib et al., (2009) e Huqun et al., (2010).

A metodologia de VanRaden et al. (2011a) tem se mostrado muito bem sucedida para criadores da raça Holandesa, visto que o teste de haplótipos pode ser usado para evitar acasalamentos entre portadores de alelos relacionados a defeitos genéticos e reduzir as frequências futuras dos alelos letais (Wu et al., 2020). Neste sentido, a partir de agosto de 2011, algumas associações de raças de bovinos leiteiros dos Estados Unidos (Holandês, Jersey e Pardo-Suíço) relataram o status de portador para todos os animais genotipados com o chip BovineSNP50 (Schmidt, 2020). Algo semelhante é observado nos Sumários de Touros Girolando, que apresentam o status de portador tanto para marcadores moleculares de interesse (Kappa-caseína, Beta-caseína e Beta-lactoglobulina), quanto para marcadores moleculares de doenças hereditárias: complexo de malformação vertebral – CVM, deficiência de adesão de

leucócitos bovinos – BLAD, deficiência da sintase de monofosfato de uridina – DUMPS, síndrome *Brachyspina* – BS e deficiência do Fator XI – FXID; para touros participantes do Teste de Progênie (Silva et al., 2023).

Embora tenha sido anunciada a inclusão das análises para doenças hereditárias nos Sumários de Touros Gir Leiteiro a partir de 2013, a última edição (Panetto et al., 2023) não apresenta o status de portador para CVM, BLAD e DUMPS. Atualmente essas doenças são consideradas ausentes no rebanho nacional da raça Gir, sendo que qualquer animal identificado como portador de algum alelo para estas doenças deve ser descartado (Panetto et al., 2023). Isto explicaria a falta de tais informações na última edição do Sumário de Touros Gir Leiteiro. Entretanto, ressalta-se que o status de portador para marcadores moleculares de interesse: Kappa-caseína e Beta-lactoglobulina (a partir de 2006), e Beta-caseína (a partir de 2016), são informados nos Sumário de Touros Gir Leiteiro para touros participantes do Teste de Progênie (Panetto et al., 2023). Entretanto, outras letalidades ainda não conhecidas podem existir

Considerando que o Brasil possui o segundo maior rebanho de vacas ordenhadas do mundo (FAO, 2019) e que 80% da produção nacional, que confere ao país o 5º lugar no ranking mundial, é advinda de gado Girolando (Silva et al., 2023), na qual a raça Gir possui papel fundamental em sua formação, torna-se importante obter informações sobre a ocorrência de haplótipos recessivos na população para auxílio na seleção genética e acasalamento dos animais. Nestas perspectivas, a presente pesquisa justifica-se por apresentar contribuições para estudos genômicos, especificamente, aos estudos de identificação de haplótipos recessivos letais nas raças bovinas Gir e Girolando, visto que se pode assumir a possível ocorrência de tais haplótipos nestas populações baseado nos resultados de pesquisas em outras raças bovinas de corte e leite.

Assim, o objetivo desta pesquisa foi identificar e mapear haplótipos letais e semiletais específicos das raças Gir e Girolando, bem como identificar a segregação para a raça Girolando de loci recessivos letais encontrados, neste estudo, na raça Gir. A partir do objetivo geral, listam-se como objetivos específicos desta pesquisa: i) Realizar a imputação, filtragem e faseamento dos genótipos; ii) Identificar candidatos a haplótipos letais e haplótipos semiletais na raça Gir; iii) Identificar candidatos a

haplótipos letais e haplótipos semiletais na raça Girolando; iv) Verificar a ocorrência de segregação de haplótipos letais para a raça Girolando, estes já identificados na raça Holandesa e os apresentados na raça Gir, e; v) Identificar genes candidatos e realizar a análise funcional para os haplótipos encontrados nas raças Gir e Girolando.

5. CONCLUSÃO

No total foram identificados 11 haplótipos putativamente letais ou semiletais abrigando 13 genes candidatos que apresentaram fenótipos deletérios segundo o MGD. Para os haplótipos GI5H3 e GI13H5 da raça Gir, os genes candidatos *SYT1* e *GNAS* se mostraram letais nas fases perinatal e embrionária, respectivamente, através de análise via ortologia genética. Na raça Girolando, 11 genes candidatos (*PROC*, *MB*, *MYH9*, *PCSK1*, *YAP1*,

AMOTL1, *EIF4G2*, *ADM*, *GOT2*, *PIK3R1* e *CHGA*) estavam presentes em oito haplótipos (GR2H1, GR5H6, GR7H8, GR15H13, GR15H16, GR15H20, GR18H22, GR20H24 e GR21H27), apresentando letalidade ou semiletalidade em fases embrionária, pré-natal ou perinatal, através de fenótipo, via ortologia genética, no banco de dados *Mouse Genome Informatics*.

Os genes *SYT1* (GI5H3), *PROC* (GR2H1) e *PIK3R1* (GR20H24) corroboraram para a provável semiletalidade e letalidade dos respectivos haplótipos, enquanto os genes *SPTA1* (região GIGR3R1) e *SOX6* (região GIGR3R2) corroboraram para uma possível segregação alélica semiletal.

Nesse sentido, o status de portador de haplótipo letal ou semiletal pode ser usado na seleção de touros, buscando reduzir a frequência de mutações na população evitando acasalamentos de risco. Assim, as descobertas realizadas neste estudo permitirão a implementação de estratégias de acasalamento, baseadas no genoma, para evitar perdas reprodutivas e, consequentemente, perdas econômicas.

6. REFERÊNCIAS

ADAMS, H. A.; SONSTEGARD, T. S.; VANRADEN, P. M.; NULL, D. J.; VAN TASSELL, C. P.; LEWIN, H. A. Identification of a nonsense mutation in APAF1 that is causal for a decrease in reproductive efficiency in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 8, p. 6693–6701, august 2016. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10517>

AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D. L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T. J. A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy Science**, v. 93, p. 743-752, february 2010. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2730>

ALBERTINO, L. G. **Frequência alélica da mutação APAF1 em bovinos da raça holandesa (Holstein-Friesian) no Brasil**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Botucatu – SP, 2021.

ARAUJO, A. C. **Predição e associação genômica via haplótipos em ruminantes**. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia (UESB), Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Itapetinga-BA, 2022.

BLAKE, J. A.; EPPIG, J. T.; KADIN, J. A.; RICHARDSON, J. E.; SMITH, C. L.; BULT, C. J.; et al. Mouse Genome Database (MGD) - 2017: community knowledge resource for the laboratory mouse. **Nucleic Acids Research**. v. 45, p. D723–D729, january 2017. URL: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1040>

BEN BRAIEK, M.; FABRE, S., HOZÉ, C.; ASTRUC, J. M.; ROMIEUX C. M. Identification of homozygous haplotypes carrying putative recessive lethal mutations that compromise fertility traits in French Lacaune dairy sheep. **Genetics Selection Evolution**, v. 53, n. 41, may 2021. URL: <https://doi.org/10.1186/s12711-021-00634-1>

BROWNING, S. R.; BROWNING, B. L. Rapid and accurate haplotype phasing and missing-data inference for whole-genome association studies by use of localized haplotype clustering. **Am J Hum Genet**. v. 81, n. 5, p. 1084-1097, november 2007. URL: <https://doi.org/10.1086/521987>

CANAZA-CAYO, A. W.; LOPES, P. S.; COBUCI, J. A.; MARTINS, M. F.; SILVA, M. V. G. B. Genetic parameters of milk production and reproduction traits of Girolando cattle in Brazil. **Italian Journal of Animal Science**, v. 17, n. 1, p. 22-30, june 2018. URL: <https://doi.org/10.1080/1828051X.2017.1335180>

CANAZA-CAYO, A. W.; LOPES, P. S.; SILVA, M. V. G.; COBUCI, J. A.; TORRES, R. A.; MARTINS, M. F.; ARBEX, W. A. Estrutura populacional da

raça Girolando. **Ciência Rural**, v. 44, n. 11, p. 2072-2077, novembro 2014. URL: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20131307>

CDCB – **Council on Dairy Cattle Breeding**. Bowie, Maryland, United States. URL: <https://www.uscdcb.com>. Acesso em: 02 de março de 2021.

CHARLIER, C.; COPPIETERS, W.; ROLLIN, F.; DESMECHT, D.; AGERHOLM, J. S.; CAMBISANO, N.; CARTA, E.; DARDANO, S.; DIVE, M.; FASQUELLE, C.; FRENNET, J.-C.; HANSET, R.; HUBIN, X.; JORGENSEN, C.; KARIM, L.; KENT, M.; HARVEY, K.; PEARCE, B. R.; SIMON, P.; TAMA, N.; NIE, H.; VANDEPUTTE, S.; LIEN, S.; LONGERI, M.; FREDHOLM, M.; HARVEY, R. J.; GEORGES, M.; 2008. Highly effective SNP-based association mapping and management of recessive defects in livestock. **Nature Genetics**, v. 40, n. 4, p. 449–454, april 2008. URL: <https://doi.org/10.1038/ng.96>

CHOI, Y.; CHAN, A. P. PROVEAN web server: a tool to predict the functional effect of amino acid substitutions and indels. **Bioinformatics**, v. 31, n. 16, p. 2745-2747, august 2015. URL: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv195>

CLAYTON, D. snpStats: SnpMatrix and XSnpmatrix classes and methods. **R package version**, 1.40.0, 2020.

COLE, J. B.; NULL, D. J.; VANRADEN, P. M. Phenotypic and genetic effects of recessive Haplotipos on yield, longevity, and fertility. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 9, p. 7274–7288, july 2016. URL: <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2015-10777>

COOPER, T. A.; WIGGANS, G. R.; NULL, D. J.; HUTCHISON, J. L.; COLE, J. B. Genomic evaluation, breed identification, and discovery of a haplotype affecting fertility for Ayrshire dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 6, p. 3878-3882, june 2014. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7427>

COOPER, T. A.; WIGGANS, G. R.; VANRADEN, P. M.; HUTCHISON, J. L.; COLE, J. B.; NULL, D. J. Genomic evaluation of Ayrshire dairy cattle and new haplotypes affecting fertility and stillbirth in Holstein, Brown Swiss and Ayrshire breeds. **Amer. Dairy Sci. Assoc. – Amer. Soc. Anim. Sci. Joint Annual Meeting**, Indianapolis, IN, july 9, poster T206, 2013.

CUYABANO, B.C.D.; SU, G.S.; LUND, M.S. Genomic prediction of genetic merit using LD-based haplotypes in the Nordic Holstein population. **BMC Genomics**, v. 15, n. 1171, december 2014. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-1171>

Descritores em Ciências da Saúde: DeCS. Disponível em: <http://decs.bvsalud.org/>. Acesso em jan. 2024.

DELANEAU, O.; MARCHINI, J.; ZAGURY J. F. (2012) A linear complexity phasing method for thousands of genomes. **Nat. Methods**. v. 9, n. 2, p. 179-181, december 2012. URL: <https://doi.org/10.1038/nmeth.1785>

DEKKERS, J. C. M. Application of Genomics Tools to Animal Breeding. **Current Genomics**, v. 13, n. 3, p. 207–212, may 2012. URL: <https://doi.org/10.2174%2F138920212800543057>

DERKS, M. F. L. **From sequence to phenotype: the impact of deleterious variation in livestock**. PhD thesis, Wageningen University, Netherlands, 2020. URL: <https://doi.org/10.18174/515207>

DERKS, M. F. L.; MEGENS, H.-J.; BOSSE, M.; LOPES, M. S.; HARLIZIUS, B.; GROENEN, M. A. M. A systematic survey to identify lethal recessive variation in highly managed pig populations. **BMC Genomics**, v. 18, n. 858, november 2017. URL: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4278-1>

DURINCK, S.; MOREAU, Y.; KASPRZYK, A.; DAVIS, S.; MOOR, B.; BRAZMA, A.; HUBER, W. BioMart and Bioconductor: a powerful link between biological databases and microarray data analysis. **Bioinformatics**, v. 21, n. 16, p. 3439–3440, august 2005. URL: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti525>

FAO - **Food and Agriculture Organization of the United Nations**. FAO STAT - Livestock Primary. Roma, Italy, 2019. URL: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QL>. Acesso em: 01 de março de 2021.

FERENČAKOVIĆ, M.; HAMZIC, E.; GREDLER, B.; CURIK, I.; SÖLKNER, J. Runs of Homozygosity reveal genome-wide Autozygosity in the Austrian Fleckvieh cattle. **Agriculturae Conspectus Scientificus**, v. 76, n. 4, p. 325–329, july 2011.

FERNANDES, A. R.; PEREIRA, C. M. A.; OLIVEIRA, G. R. A.; GOMES, F. C.; OLIVEIRA, J. C.; REIS FILHO, J. C.; MACHADO, C. H. C.; MORAES, C. R.; SILVA, L. C. M.; PANETTO, J. C. C.; SILVA, M. V. G. B.; MACHADO, M. A.; VERNEQUE, R. S.; MARTINS, M. F.; FAZA, D. R. L. R.; XAVIER, M. C. Programa Nacional de Melhoramento do Gir Leiteiro – 11ª prova de pré-seleção de touros-touros pré-selecionados por meio de avaliação genômica. **Embrapa Gado de Leite – Documentos (INFOTECA-E)**, 2020.

FRITZ, S.; HOZE, C.; REBOURS, E.; BARBAT, A.; BIZARD, M.; CHAMBERLAIN, A.; ESCOUFLAIRE, C.; VANDER JAGT, C.; BOUSSAHA, M.; GROHS, C.; ALLAIS-BONNET, A. An initiator codon mutation in SDE2 causes recessive embryonic lethality in Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 7, p. 6220-6231, july 2018. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14119>

FRITZ, S.; CAPITAN, A.; DJARI, A.; RODRIGUEZ, S. C.; BARBAT, A.; BAUR, A.; GROHS, C.; WEISS, B.; BOUSSAHA, M.; ESQUERRÉ, D.; KLOPP, C.; ROCHA, D.; BOICHARD, D. Detection of haplotypes associated with prenatal death in dairy cattle and identification of deleterious mutations in GART, SHBG and SLC37A2. **PLOS ONE**, v. 8, n. 6, e65550, june 2013. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065550>

GEORGES, M.; CHARLIER, C.; HAYES, B. Harnessing genomic information for livestock improvement. **Nature Reviews Genetics**, v. 20, p. 135–156, march 2019. URL: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0082-2>

GUTIERREZ-REINOSO, M. A.; APONTE, P. M.; GARCIA-HERREROS, M. Genomic Analysis, Progress and Future Perspectives in Dairy Cattle Selection: A Review. **Animals**, v. 11, n. 599, february 2021. URL: <https://doi.org/10.3390/ani11030599>

HÄGGMAN, J.; UIMARI, P. Novel harmful recessive haplotypes for reproductive traits in pigs. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 134, n. 2, p. 129-135, april 2017. URL: <https://doi.org/10.1111/jbg.12240>

HAYES, B.; GODDARD, M. E. The distribution of the effects of genes affecting quantitative traits in livestock. **Genetics Selection Evolution**, v. 33, n. 209, p. 209-229, june 2001. URL: <https://doi.org/10.1186/1297-9686-33-3-209>

HESS, M.; DRUET, T.; HESS, A.; GARRICK, D. Fixed-length haplotypes can improve genomic prediction accuracy in an admixed dairy cattle population. **Genetics Selection Evolution**, v. 49, n. 54, july 2017. URL: <https://doi.org/10.1186/s12711-017-0329-y>

HICKEY, J. M.; MONEY, D. **AlphaPhase Documentation**. September 2020.

HICKEY, J. M.; CROSSA, J.; BABU, R.; DE LOS CAMPOS, G. Factors Affecting the Accuracy of Genotype Imputation in Populations from Several Maize Breeding Programs. **Crop Science**, v. 52, n. 2, p. 654-663, march 2012. URL: <https://doi.org/10.2135/cropsci2011.07.0358>

HICKEY, J. M.; KINGHORN, B. P.; TIER, B.; WILSON, J. F.; DUNSTAN, N.; WERF, J. H. J. A combined long-range phasing and long haplotype imputation method to impute phase for SNP genotypes. **Genetics Selection Evolution**, v. 43, n. 12, march 2011. URL: <https://doi.org/10.1186/1297-9686-43-12>

HOFF, J. L.; DECKER, J. E.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F. Candidate lethal haplotypes and causal mutations in Angus cattle. **BMC genomics**, v. 18, n. 799, october 2017. URL: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4196-2>

HOWARD, D. M.; PONG-WONG, R.; KNAP, P. W.; WOOLLIAMS, J. A. Use of haplotypes to identify regions harbouring lethal recessive variants in pigs. **Genetics Selection Evolution**, v. 49, n. 57, july 2017. URL: <https://doi.org/10.1186/s12711-017-0332-3>

HUQUN; FUKUYAMA, S.; MORINO, H.; MIYAZAWA, H.; TANAKA, T.; SUZUKI, T.; KOHDA, M.; KAWAKAMI, H.; OKAZAKI, Y.; SEYAMA, K.; HAGIWARA, K. A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm, qHomozygosityMapping, utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data. **BMC Bioinformatics**, v. 11, supplement 7, n. S5, october 2010. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-S7-S5>

JENKO, J.; MCCLURE, M. C.; MATTHEWS, D.; MCCLURE, J.; JOHNSON, M.; GORJANC, G.; HICKEY, J. M. Analysis of a large dataset reveals haplotypes carrying putatively recessive lethal and semi-lethal alleles with pleiotropic effects on economically important traits in beef cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 51, n. 1, p. 9, march 2019. URL: <https://doi.org/10.1186/s12711-019-0452-z>

KHATIB, H.; MALTECCA, C.; MONSON, R. L.; SCHUTZKUS, V.; RUTLEDGE, J. J. Monoallelic maternal expression of STAT5A affects embryonic survival in cattle. **BMC Genetics**, v. 10, n. 13, march 2009. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2156-10-13>

LANDER, E. S.; BOTSTEIN, D. Homozygosity mapping: A way to map human recessive traits with the DNA of inbred children. **Science**, v. 236, n. 4808, p. 1567–1570, june 1987. URL: <https://doi.org/10.1126/science.2884728>

LEHNER, B. Genotype to phenotype: lessons from model organisms for human genetics. **Nature Reviews Genetics**, v. 14, p. 168-178, march 2013. URL: <https://doi.org/10.1038/nrg3404>

LLOYD, S. S.; BAYARD, D.; LESTER, S.; WILLIAMSON, J. F.; STEELE, E. J.; DAWKINS, R. L. Ancestral Haplotypes, Quantal Genomics and Healthy Beef. **Proceedings, 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production**, 2014. URL: https://www.asas.org/docs/default-source/wcgalp-posters/465_paper_8652_manuscript_198_0.pdf?sfvrsn=2

LOFTUS, E. T.; MACHUGH, D. E.; BRADLEY, D. G.; SHARP, P. M.; CUNNINGHAM, P. Evidence for two independent domestications of cattle. **Proc Natl Acad Sci U.S.A.**, v. 91, n. 7, p. 2757–2761, march 1994. URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.91.7.2757>

MAKGAHLELA, M. L.; BANGA, C. B.; NORRIS, D.; DZAMA, K.; NG'AMBI, J. W. Genetic correlations between female fertility and production traits in South African Holstein cattle. **South African Journal of Animal Science**, v. 37, n. 3, p. 180-188, 2007. URL: <https://doi.org/10.4314/sajas.v37i3.4090>

MCCLURE, M. C.; BICKHART, D.; NULL, D.; VANRADEN, P. M.; XU, L.; WIGGANS, G.; LIU, G.; SCHROEDER, S.; GLASSCOCK, J.; ARMSTRONG, J.; COLE, J. B.; VAN TASSELL, C. P.; SONSTEGARD, T. S. Bovine exome se-quence analysis and targeted SNP genotyping of recessive fertility defects BH1, HH2, and HH3 reveal a putative causative mutation in SMC2 for HH3. **PLOS ONE**, v. 9, n. 3, p. e92769, march 2014. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092769>

MENEZES, G. D. O.; KATSURAGI, R.; SANTOS JUNIOR, E. D.; CARVALHO FILHO, I.; NOBRE, P.; SOUZA JUNIOR, M. D.; GONDO, A. **Avaliação genômica e resultados para características Slick e Dupla Musculatura de touros da raça Senepol**: edição 2022. Campo Grande, MS: Embrapa Gado

de Corte, 2022. PDF (111 p.) : il. color, - (Documentos / Embrapa Gado de Corte, ISSN 1983-974X ; 305).

MESBAH UDDIN, M.; HOZE, C.; MICHOT, P.; BARBAT, A.; LEFEBVRE, R.; BOUSSAHA, M.; SAHANA, G.; FRITZ, S.; BOICHARD, D.; CAPITAN, A. A missense mutation (p. Tyr452Cys) in the CAD gene compromises reproductive success in French Normande cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 7, p. 6340–6356, july 2019. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2018-16100>

MOROTA, G.; BEISSINGER, T. M.; PEÑAGARICANO, F. MeSH-Informed Enrichment Analysis and MeSH-Guided Semantic Similarity Among Functional Terms and gene products in chicken. **G3**, v. 6, n. 8, p. 2447-2453, august 2016. URL: <https://doi.org/10.1534/g3.116.031096>

MOROTA, G.; PENAGARICANO, F.; PETERSEN, J. L.; CIOBANU, D. C.; TSUYUZAKI, K.; NIKAI, I. An application of MeSH enrichment analysis in livestock. **Animal Genetics**, v. 46, n. 4, p. 381-387, august 2015. URL: <https://doi.org/10.1111/age.12307>

National Human Genome Research Institute. Haplotype. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/haplotype>. Acesso em fev. 2024.

NG, P. C.; HENIKOFF, S. Predicting amino acid changes that affect protein function. **Nucleic Acids Research**, v. 31, n. 13, p. 3812-3814, july 2003. URL: <https://doi.org/10.1093/nar/gkg509>

NULL, D. J.; HUTCHINSON, J. L.; BICKHART, D. M.; VANRADEN, P. M.; COLE, J. B. Discovery of a haplotype affecting fertility in Ayrshire dairy cattle and identification of a putative causal variant. **Journal of Dairy Science**, v. 100, (Suppl. 2):199, june 2017.

OJANGO, J. M.; POLLOT, G. E. Genetics of milk yield and fertility traits in Holstein-Friesian cattle on large-scale Kenyan farms. **Journal of Animal Science**, v. 79, n. 7, july 2001. URL: <https://doi.org/10.2527/2001.7971742x>

OLIVEIRA JÚNIOR, G. A.; SANTOS, D. J. A.; CESAR, A. S. M.; BOISON, S. A.; VENTURA, R. V.; PEREZ, B. C.; GARCIA, J. F.; FERRAZ, J. B. S.; GARRICK, D. J. Fine mapping of genomic regions associated with female fertility in Nellore beef cattle based on sequence variants from segregating sires. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 10, n. 97, december 2019. URL: <https://doi.org/10.1186/s40104-019-0403-0>

OSPINA, A. M. T. **Avaliação genômica em bovinos da raça Gir de Brasil e Colômbia**. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal – SP, 2020.

PANETTO, J. C. C.; SILVA, M. V. G. B.; VERNEQUE, R. S.; MACHADO, M. A.; FERNANDES, A. R.; MARTINS, M. F.; REIS, D. R. L.; ARBEX, W. A.; OLIVEIRA, J. C.; VENTURA, H. T.; PEREIRA, M. A. Programa Nacional de

Melhoramento do Gir Leiteiro - Sumário Brasileiro de Touros – 6ª Avaliação Genômica de Touros - Resultado do Teste de Progenie – Abril 2023. Juiz de Fora: (**Embrapa Gado de Leite. Documentos, 244**), 2023.

PAUSCH, H.; SCHWARZENBACHER, H.; BURGSTALLER, J. FLISIKOWSKI, K. Homozygous haplotype deficiency reveals deleterious mutations compromising reproductive and rearing success in cattle. **BMC Genomics**, v. 16, n. 312, april 2015. URL: <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1483-7>

PERIPOLLI, E.; STAFUZZA, N. B.; MUNARI, D. P.; LIMA, A. L. F.; IRGANG, R.; MACHADO, M. A.; PANETTO, J. C. do C.; VENTURA, R. V.; BALDI, F.; SILVA, M. V. G. B. Assessment of runs of homozygosity islands and estimates of genomic inbreeding in Gyr (*Bos indicus*) dairy cattle. **BMC Genomics**. URL: <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4365-3>

PRYCE, J. E.; HAILE-MARIAM, M.; GODDARD, M. E.; HAYES, B. J. Identification of genomic regions associated with inbreeding depression in Holstein and Jersey dairy cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 46, n. 71, november 2014. URL: <https://doi.org/10.1186/s12711-014-0071-7>

PRYCE, J. E.; COFFEY, M. P.; BROTHERSTONE, S. H.; WOOLLIAMS, J. A. Genetic relationships between calving interval and body condition score conditional on milk yield. **Journal of Dairy Science**, v. 85, n. 6, june 2002. URL: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74229-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74229-X)

R CORE TEAM. **R**: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2020. URL: <http://www.R-project.org/>

REIS FILHO, J. C.; LOPES, P. S.; VERNEQUE, R. D. S.; TORRES, R. D. A.; TEODORO, R. L.; & CARNEIRO, P. L. S. Population structure of Brazilian Gyr dairy cattle. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, n. 12, p. 2640-2645, december 2010. URL: <https://doi.org/10.1590/S1516-35982010001200012>

REMINGTON, D. L.; O'MALLEY, D. M. Whole-genome characterization of embryonic stage inbreeding depression in a selfed loblolly pine family. **Genetics**, v. 155, n. 1, p. 337–348, may 2000. URL: <https://genetics.org/content/155/1/337>

RINALDO, A.; BACANU, S. A.; DEVLIN, B.; SONPAR, V.; WASSERMAN, L.; ROEDER, K. Characterization of multilocus linkage disequilibrium. **Genetic Epidemiology**, v. 28, n. 3, p. 193-206, april 2005. URL: <https://doi.org/10.1002/gepi.20056>

ROCHA, D. T.; CARVALHO, G. R.; RESENDE, J. C. Cadeia produtiva do leite no Brasil: produção primária. **Embrapa Gado de Leite – Circular Técnica 123 (INFOTECA-E)**, 2020.

ROSEN, B. D.; BICKHART, D. M.; SCHNABEL, R. D.; KOREN, S.; ELSIK, C. G.; TSENG, E.; ROWAN, T. N.; LOW, W. Y.; ZIMIN, A.; COULDREY, C.;

HALL, R.; LI, W.; RHIE, A.; GHURYE, J.; MCKAY, S. D.; THIBAUD-NISSEN, F.; HOFFMAN, J.; MURDOCH, B. M.; SNELLING, W. M.; MCDANELD, T. G.; HAMMOND, J. A.; SCHWARTZ, J. C.; NANDOLO, W.; HAGEN, D. E.; DREISCHER, C.; SCHULTHEISS, S. J.; SCHROEDER, S. G.; PHILLIPPY, A. M.; COLE, J. B.; VAN TASSELL, C. P.; LIU, G.; SMITH, T. P. L.; MEDRANO, J. F. De novo assembly of the cattle reference genome with single-molecule sequencing. **GigaScience**, v. 9, n. 3, p. g1aa021, march 2020. URL: <https://doi.org/10.1093/gigascience/g1aa021>

SAHANA, G.; NIELSEN, U. S.; AAMAND, G. P.; LUND, M. S.; GULDBRANDTSEN, B. Novel harmful recessive haplotypes identified for fertility traits in Nordic Holstein cattle. **PLOS ONE**, v. 8, n. 12, p. e82909, december 2013. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082909>

SANTANA JÚNIOR, M. L.; PEREIRA, R. J.; BIGNARDI, A. B.; AYRES, D. R.; MENEZES, G. R. O.; SILVA, L. O. C.; LEROY, G.; MACHADO, C. H. C.; JOSAHKIAN, L. A.; ALBUQUERQUE, L. G. Structure and genetic diversity of Brazilian Zebu cattle breeds assessed by pedigree analysis. **Livestock Science**, v. 187, may 2016. URL: <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2016.02.002>

SARGOLZAEI, M.; CHESNAIS, J. P.; SCHENKEL, F. S. A new approach for efficient genotype imputation using information from relatives. **BMC Genomics**, v. 15, n. 478, june 2014. URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-478>

SAS, I. SAS® 9.4. **Cary, NC, USA: SAS Institute Inc.**, 2013.

SCHMIDT, P. I.; MOTA, L. F. M.; FONSECA, L. F. S.; et al. Identification of candidate lethal haplotypes and genomic association with post-natal mortality and reproductive traits in Nellore cattle. **Scientific Reports**, v. 13, n. 10399, june 2023. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37586-z>

SCHMIDT, P. I. **Identification of candidate lethal haplotypes and recombination events in Nellore cattle**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal – SP, 2020.

SCHÜTZ, E.; WEHRHAHN, C.; WANJEK, M.; BORTFELD, R.; WEMHEUER, W. E.; BECK, J.; BREINIG, B. The Holstein Friesian lethal hap-lotype 5 (HH5) results from a complete deletion of TBF1M and cholesterol deficiency (CDH) from an ERV-(LTR) insertion into the coding region of APOB. **PLOS ONE**, v. 11, n. 6, p. e0154602, april 2016. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157618>

SCHWARZENBACHER, H.; BURGSTALLER, J.; SEEFRIED, F. R.; WURMSER, C.; HILBE, M.; JUNG, S.; FUERST, C.; DINHOPL, N.; WEISSENBOCK, H.; FUERSTWALT, B.; DOLEZAL, M.; WINKLER, R.; GRUETER, O.; BLEUL, U.; WITTEK, T.; FRIES, R.; PAUSCH, H. A missense mutation in TUBD1 is associated with high juvenile mortality in Braunvieh and

Fleckvieh cattle. **BMC Genomics**, v. 17, n. 400, may 2016. URL: <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2742-y>

SEWALEM, A.; KISTEMAKER, G. J.; MIGLIOR, F. Relationship between female fertility and production traits in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 9, p. 4427-4434, september 2010. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2915>

SHANNON, P.; MARKIEL, A.; OZIER, O.; BALIGA, N. S.; WANG, J. T.; RAMAGE, D.; AMIN, N.; SCHWIKOWSKI, B.; IDEKER, T. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. **Genome Research**, v. 13, n. 11, p. 2498-2504, november 2003. URL: <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>

SILVA, M. V. G. B.; MARTINS, M. F.; GONÇALVES, G. S.; PANETTO, J. C. C.; PIVA, L. C.; MACHADO, M. A.; FAZA, D. R. L. R; FERREIRA JÚNIOR, E. Programa de Melhoramento Genético da Raça Girolando - Sumário de Touros - Resultado do Teste de Progênie (Avaliação Genética / Genômica) - junho/2020. Juiz de Fora: (**Embrapa Gado de Leite. Documentos, 248**), 2020.

SOLLERO, B. P.; GRYNBERG, P. Tutorial para análise funcional a partir de estudos de associação genômica ampla e transcriptômicos utilizando o banco de dados MeSH (Medical Subject Headings) no programa R - outubro/2020. Bagé: (**Embrapa Pecuária Sul. Documentos, 165**), 2020.

SONSTEGARD, T. S.; COLE, J. B.; VANRADEN, P. M.; VAN TASSELL, C. P.; NULL, D. J.; SCHROEDER, S. G.; BICKHART, D.; MCCLURE, M. C. Identification of a nonsense mutation in CWC15 associated with decreased reproductive efficiency in Jersey cattle. **PLOS ONE**, v. 8, n. 1, p. e54872, january 2013. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054872>

STgenetics. Disponível em: <https://www.stgen.com>. Acesso em fev. 2024.

STOFFEL, M. A.; JOHNSTON, S. E.; PILKINGTON, J. G.; PEMBERTON, J. M. Purifying and balancing selection on embryonic semi-lethal haplotypes in a wild mammal. **Evolution Letters**, qrad053, october 2023. URL: <https://doi.org/10.1093/evlett/qrad053>

VANRADEN, P. M.; NULL, D.; HUTCHISON, J.; BICKHART, D.; SCHROEDER, S. Jersey haplotype 2 (JH2). Changes to evaluation system (August 2014). **Council on Dairy Cattle Breeding**, 2014.

VANRADEN, P. M.; NULL, D.; HUTCHISON, J.; COOPER, T. New fertility and stillbirth haplotypes and changes in haplotype status. Changes to evaluation system (August 2013). **Council on Dairy Cattle Breeding**, 2013.

VANRADEN, P. M.; OLSON, K. M.; NULL, D. J.; HUTCHISON, J. L. Harmful recessive effects on fertility detected by absence of homozygous haplotypes.

Journal of Dairy Science, v. 94, n. 12, p. 6153-6161, december 2011a. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4624>

VANRADEN, P. M., D. J. NULL, K. M. OLSON, AND J. L. HUTCHISON. Reporting of haplotypes with recessive effects on fertility. **Intersire Sireetn**, n. 44, august 2011b. URL: <https://journal.intersire.org/index.php/ib/article/view/1202>. Acesso em: 02 de março de 2021.

VANRADEN, P. M.; O'Connell, J.R.; Wiggans, G.R.; Weigel, K. A. Genomic evaluations with many more genotypes. **Genet. Sel. Evol.**, v. 43 n. 10, march 2011c. URL: <https://doi.org/10.1186/1297-9686-43-10>

VILLUMSEN, T. M.; JANSS, L.; LUND, M. The importance of haplotype length and heritability using genomic selection in dairy cattle. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.126, n. 1, p. 3-13, february 2009. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2008.00747.x>

VIZONÁ, R. G. **Estudo genético de características morfológicas e de produção de embriões in vitro em bovinos da raça Gir leiteiro**. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Nutrição e Produção Animal, Pirassununga – SP, 2020.

WARR, A.; AFFARA, N.; AKEN, B.; BEIKI, H.; BICKHART, D. M.; BILLIS, K.; CHOW, W.; EORY, L.; FINLAYSON, H. A.; FLICEK, P.; et al. An improved pig reference genome sequence to enable pig genetics and genomics research. **Giga Science**, v. 9, n. 6, june 2020. URL: <https://doi.org/10.1093/gigascience/giaa051>

WARREN, W. C.; HILLIER, L. W.; TOMLINSON, C.; MINX, P.; KREMITZKI, M.; GRAVES, T.; MARKOVIC, C.; BOUK, N.; PRUITT, K. D.; THIBAUD-NISSEN, F. et al. A New Chicken Genome Assembly Provides Insight into Avian Genome Structure. **G3: Genes, Genomes, Genetics**, v. 7, n. 1, p. 109-117, january 2017. URL: <https://doi.org/10.1534/g3.116.035923>

WILLIAMSON, J. F.; STEELE, E. J.; LESTER, S.; KALAI, O.; MILLMAN, J. A.; WOLRIGE, L.; BAYARD, D.; MCLURE, C.; DAWKINS, R. L. Genomic evolution in domestic cattle: Ancestral haplotypes and healthy beef. **Genomics**, v. 97, n. 5, p. 304-312, may 2011. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2011.02.006>

WRIGHT, S. Mendelian analysis of the pure breeds of livestock: I. The measurement of inbreeding and relationship. **Journal of Heredity**, v. 14, n. 8, p. 339-348, november 1923. URL: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a102354>

WU, X.; MESBAH-UDDIN, M.; GULDBRANDTSEN, B.; LUND, M. S.; SAHANA, G. Novel haplotypes responsible for prenatal death in Nordic Red and Danish Jersey cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 5, p. 4570-4578, may 2020. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17831>

WU, X.; MESBAH-UDDIN, M.; GULDBRANDTSEN, B.; LUND, M. S.; SAHANA, G. Haplotypes responsible for early embryonic lethality detected in Nordic Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 12, p. 11116-11123, september 2019. URL: <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16651>

ZADRA, L. F. Seleção de bovinos e interpretação de DEP (Diferença Esperada na Progenie). **Pesquisa & Tecnologia**, v. 9, n. 1, jan-jun 2012. URL: [https://www.agricultura.sp.gov.br/documents/1007647/0/11.%20SELE%C3%87%C3%83O%20DE%20BOVINOS%20E%20INTERPRETA%C3%87%C3%83O%20DE%20DEP%20\(DIFEREN%C3%87A%20ESPERADA%20NA%20PROG%C3%80ANIE\)ISSN.pdf/f1821fbe-d2f5-148e-f006-f26399af7caf](https://www.agricultura.sp.gov.br/documents/1007647/0/11.%20SELE%C3%87%C3%83O%20DE%20BOVINOS%20E%20INTERPRETA%C3%87%C3%83O%20DE%20DEP%20(DIFEREN%C3%87A%20ESPERADA%20NA%20PROG%C3%80ANIE)ISSN.pdf/f1821fbe-d2f5-148e-f006-f26399af7caf)