

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 11/07/2025.

**SÃO PAULO STATE UNIVERSITY
SCHOOL OF AGRICULTURAL AND VETERINARIAN SCIENCES
CAMPUS OF JABOTICABAL**

**GENOTYPE BY ENVIRONMENT INTERACTION FOR
REPRODUCTIVE AND GROWTH TRAITS IN NELLORE
CATTLE**

**Ivan Carvalho Filho
Biologist / Animal Scientist**

2023

**SÃO PAULO STATE UNIVERSITY
SCHOOL OF AGRICULTURAL AND VETERINARIAN SCIENCES
CAMPUS OF JABOTICABAL**

**GENOTYPE BY ENVIRONMENT INTERACTION FOR
REPRODUCTIVE AND GROWTH TRAITS IN NELLORE
CATTLE**

Ivan Carvalho Filho

Advisor: Profa. Dra. Lucia Galvão de Albuquerque

Co-Adivisor: Prof. Dr. Roberto Carvalheiro

Thesis presented to the São Paulo State University -
School of Agricultural and Veterinarian Sciences,
Campus of Jaboticabal in partial fulfillment of
requirements for the degree of Ph.D. in Genetics and
Animal Breeding.

2023

C331g

Carvalho Filho, Ivan

GENOTYPE BY ENVIRONMENT INTERACTION FOR
REPRODUCTIVE AND GROWTH TRAITS IN NELLORE
CATTLE / Ivan Carvalho Filho. -- Jaboticabal, 2023

121 p.

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

Orientadora: Lucia Galvão de Albuquerque

Coorientador: Roberto Carvalheiro

1. Genômica. 2. Interação genótipo ambiente. 3. Melhoramento
genético. 4. Plasticidade fenotípica. 5. Zebu. I. Título.

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

Essa ficha não pode ser modificada.

Registro de Impacto

O presente estudo identificou o melhor modelo, dentre os modelos avaliados, para a avaliação da interação genótipo ambiente, além de mostrar o aumento em acurácia utilizando dados provenientes de sequenciamento completo do genoma e revelou genes candidatos relevantes relacionados às características reprodutivas e de crescimento em bovinos Nelore.

Impact Statemen

The present study identified the best model, among the models evaluated, for the assessment of genotype by environment interaction, in addition to showing an increase in accuracy using data from the whole genome sequence and revealing relevant candidate genes related to reproductive and growth traits in Nellore cattle.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: GENOTYPE BY ENVIRONMENT INTERACTION FOR REPRODUCTIVE AND GROWTH TRAITS IN NELLORE CATTLE

AUTOR: IVAN CARVALHO FILHO

ORIENTADORA: LUCIA GALVÃO DE ALBUQUERQUE

COORIENTADOR: ROBERTO CARVALHEIRO

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

Profa. Dra. LUCIA GALVÃO DE ALBUQUERQUE (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / FCAV Unesp Jaboticabal



Documento assinado digitalmente
LUCIA GALVÃO DE ALBUQUERQUE
Data: 12/07/2023 16:23:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. DANISIO PRADO MUNARI (Participação Virtual)
Departamento de Engenharia e Ciências Exatas DECEX / FCAV UNESP Jaboticabal



Documento assinado digitalmente
FERNANDO SEBASTIAN BALDI REY
Data: 15/07/2023 10:59:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.Dr. FERNANDO SEBASTIAN BALDI REY (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / FCAV UNESP Jaboticabal

Profa.Dra. DANIELE BOTELHO DINIZ MARQUES (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / Universidade Federal de Viçosa - Viçosa/MG



Documento assinado digitalmente
DANIELE BOTELHO DINIZ MARQUES
Data: 14/07/2023 15:12:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.Dr. MÁRIO LUIZ SANTANA JÚNIOR (Participação Virtual)
Universidade Federal de Rondonópolis / Rondonópolis/MT



Documento assinado digitalmente
MARIO LUIZ SANTANA JUNIOR
Data: 12/07/2023 16:37:33-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Jaboticabal, 11 de julho de 2023



Documento assinado digitalmente
DANISIO PRADO MUNARI
Data: 06/08/2023 11:02:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Ivan Carvalho Filho – nascido no dia 08 de maio de 1992 em Muriaé, estado de Minas Gerais, filho de Ivan Carvalho e Márcia do Carmo Reis Carvalho. Iniciou o curso de Licenciatura em Ciências Biológicas em fevereiro de 2010 na Faculdade Santa Marcelina, Campus Muriaé e obtendo o título de Licenciado em Ciências Biológicas em dezembro de 2012. Em maio de 2013, iniciou o curso de Zootecnia na Universidade Federal de Viçosa. Foi bolsista de Iniciação Tecnológica (PIBIT – CNPq) no período de agosto de 2014 a julho de 2016 sob orientação do professor Dr. Fabyano Fonseca e Silva. Obteve o título de bacharel em Zootecnia em julho de 2016. Em agosto de 2016 iniciou o curso de mestrado pelo programa de pós-graduação em Zootecnia na Universidade Federal de Viçosa com bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, sob orientação da professora Dra. Renata Veroneze e coorientação pelos professores Dr. Fabyano Fonseca e Silva e Dr. Paulo Sávio Lopes. Concomitantemente ao mestrado, foi professor concursado de Ciências no Ensino Básico do Estado de Minas Gerais. Em julho de 2018 recebeu o título de mestre em Zootecnia e exonerou do cargo do estado para realizar o doutorado. Iniciou o doutorado em agosto de 2018 em Genética e Melhoramento Animal na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, campus de Jaboticabal com bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES sob orientação do professor Dr. Roberto Carvalheiro e da professora Dra. Lucia Galvão de Albuquerque. Em janeiro de 2020 foi concedido uma bolsa da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP. De janeiro a dezembro de 2022 realizou o doutorado sanduíche com bolsa FAPESP na “University of Guelph”, sob supervisão do professor Dr. Flavio Schenkel e realizou estágio de maio a junho de 2022 na “University of Georgia” sob supervisão da professora Dra. Daniela Lourenco.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, pelo dom da vida e por ter guiado meu caminho até aqui.

À minha mãe Márcia, pelo amor incondicional, sendo mãe e pai durante todo esse tempo, me apoiando e incentivando em todos os momentos e por todo o esforço e dedicação para que eu e meu irmão pudéssemos estudar e trazer orgulho para ela.

Ao meu irmão Gustavo, pelo apoio e amizade.

À minha esposa Laís, por todo o amor, paciência, superação e renúncias durante esse período.

Aos meus orientadores, professores Roberto Carvalheiro e Lucia Galvão de Albuquerque, que tiveram toda a disponibilidade e paciência de me orientar e me fazer crescer profissionalmente e pessoalmente nesta etapa.

Ao professor Fabyano Fonseca e Silva (in memoriam) por sempre acreditar em mim e me ajudar no meu desenvolvimento.

Aos professores Flávio Schenkel e Daniela Lourenco por me receberem durante o estágio sanduíche, me permitindo uma experiência fantástica. Além de todo o apoio e pelos conhecimentos que foram me passados.

Ao Delvan e ao Gabriel, pela amizade e por todo o suporte durante a condução do doutorado.

A todos os professores e funcionários das instituições que passei (UNESP, UFV, UofG e UGA) que contribuíram para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

Aos membros da banca examinadora de qualificação: Dr. Danisio Prado Munari, Dr. Fernando Baldi, Dr. Lucio Mota e Dr. Delvan Silva por dedicarem seu tempo e esforço para avaliar minha tese.

Aos membros da banca examinadora de defesa: Dr. Danisio Prado Munari, Dr. Fernando Baldi, Dr. Mario Luiz Santana Junior e Dra. Daniele Marques, pelo tempo e por aceitarem participar dessa defesa.

Aos amigos de Jaboticabal, Viçosa, Guelph e Athens, por cada momento de discussão, aprendizado, descontração e, especialmente, pela amizade e apoio.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro com o projeto, FAPESP #17/10630-2 e #18/20026-8.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelas bolsas concedidas, FAPESP #19/06361-1 e #20/14846-2.

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

SUMÁRIO

RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xii
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	1
1.1 Introdução Geral.....	1
1.2 Revisão de Literatura	2
1.2.1 Avaliação Genética.....	2
1.2.2 Interação Genótipo Ambiente	3
1.2.3 Gradiente Ambiental.....	4
1.2.4 Modelos de normas de reação	5
1.2.5 Uso de informações de marcadores nos estudos de interação genótipo - ambiente.....	6
1.3 Objetivos	7
1.3.1 Objetivo Geral	7
1.3.2 Objetivos Específicos	8
1.4 Referências Bibliográficas	8
CAPÍTULO 2 - HETEROSCEDASTIC REACTION NORM MODELS IMPROVE THE ASSESSMENT OF GENOTYPE BY ENVIRONMENT INTERACTION FOR GROWTH, REPRODUCTIVE AND VISUAL SCORE TRAITS IN NELLORE CATTLE ¹	13
ABSTRACT	13
2.1 INTRODUCTION	14
2.2 MATERIAL AND METHODS	15
2.2.1 Dataset description.....	15
2.2.2 Environment Descriptor	18
2.2.3 Reaction Norm Models (RNM)	19
2.2.4 Model Comparison	21
2.2.5 Environmental sensitivity	22
2.3 RESULTS.....	22
2.3.1 Reaction norm models.....	22
2.3.2 Heritability Estimates	23
2.3.3 Environmental Sensitivity	24
2.4 DISCUSSION	35
2.4.1 Reaction norm models.....	35

2.4.2 Heritability Estimates	36
2.4.3 Environmental Sensitivity	38
2.5 CONCLUSION	39
2.6 SUPPLEMENTARY MATERIAL	40
2.7 REFERENCES	55
CAPÍTULO 3 - GENOMIC PREDICTION CONSIDERING GENOTYPE BY ENVIRONMENT INTERACTION FOR PRODUCTIVE AND REPRODUCTIVE TRAITS IN NELLORE BEEF CATTLE.	60
ABSTRACT	60
3.1 INTRODUCTION	61
3.2 MATERIAL AND METHODS	61
3.2.1 Phenotypes	61
3.2.2 Genotypes	62
3.2.3 Genotype by environment interaction	63
3.2.4 Validation	65
3.3 RESULTS	66
3.4 DISCUSSION	76
3.4.1 Genotype by environment interaction	77
3.4.2 Statistics of the LR for coefficient regressions	77
3.4.3 Statistics of the LR for (G)EBV	79
3.4.4 Difference between (G)EBV	79
3.5 CONCLUSION	80
3.6 REFERENCES	80
CAPÍTULO 4 - GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY CONSIDERING GENOTYPE BY ENVIRONMENTAL INTERACTION FOR PRODUCTIVE AND REPRODUCTIVE TRAITS USING WHOLE GENOME SEQUENCE IN NELLORE CATTLE.	85
ABSTRACT	85
4.1 INTRODUCTION	86
4.2 MATERIAL AND METHODS	87
4.2.1 Phenotypes	87
4.2.2 Genotypes	88
4.2.3 Genotype by environment interaction (GxE)	88

4.2.2 Multiple Testing Correction and Significance Testing	91
4.2.3 Functional Analysis.....	91
4.3 RESULTS.....	93
4.4 DISCUSSION	99
4.5 CONCLUSION	103
4.6 SUPPLEMENTARY MATERIAL.....	103

INTERAÇÃO GENÓTIPO-AMBIENTE PARA CARACTERÍSTICAS REPRODUTIVAS E DE CRESCIMENTO EM BOVINOS NELORE

RESUMO – Os modelos de normas de reação podem ser utilizados para prever o valor genético nos diferentes a fim de obter avaliações genéticas mais acuradas. A inclusão de informações genômicas também corroboram para o aumento da acurácia de predição, além de permitir identificar regiões e/ou genes candidatos para as características. Assim, objetivou-se comparar diferentes modelos de normas de reação para onze características relacionadas ao crescimento, reprodução e de escore visual avaliadas em bovinos Nelore. Além de comparar a acurácia de predição com inclusão dos marcadores moleculares quando provenientes de painel de alta densidade ou de sequenciamento completo do genoma, além de realizar estudos de associação genômica ampla (GWAS) considerando a presença de interação genótipo ambiente. Dados fenotípicos para ganho de peso do nascimento a desmama, conformação, precocidade de acabamento e musculatura à desmama, ganho de peso da desmama ao sobreano, conformação, precocidade de acabamento e musculatura ao sobreano, peso ao sobreano, perímetro escrotal e idade ao primeiro parto, foram obtidos do banco dados Aliança Nelore. Primeiramente, foi realizada uma análise com modelo animal, a fim de obter as soluções dos grupos de contemporâneos a serem utilizadas como gradientes ambientais. No total foram testados cinco modelos de normas de reação, sendo encontrado superioridade para os modelos heterocedásticos. Para as características que exibiram a interação genótipo ambiente, os modelos *spline*, superaram os demais, sugerindo a existência de um componente não-linear na norma de reação dessas características. Após, seguiu-se com um modelo linear heteroscedático, em que foi observado que os modelos que continham informações genômicas superaram o modelo sem a inclusão, porém sem grande diferença entre ambos. Além disso, também não houve diferença entre os genes encontrados para os coeficientes de norma de reação nas análises de GWAS considerando o modelo linear heteroscedástico com inclusão de marcadores provenientes de sequenciamento completo do genoma. Em resumo foi observada a presença de interação genótipo ambiente para as características avaliadas utilizando modelos de norma de reação. Além disso, foi possível notar o ganho em acurácia de predição quando se utilizam informações genômicas em comparação quando não se utilizou informações genômicas, porém sem diferença quando se utilizou painel de alta densidade ou sequenciamento completo do genoma. O GWAS, considerando a presença da interação genótipo ambiente, possibilitou encontrar genes candidatos ligados às características.

Palavras-chave: bovinos Nelore, GWAS, interação genótipo-ambiente, normas de reação, predição genômica, sensibilidade ambiental

GENOTYPE BY ENVIRONMENT INTERACTION FOR REPRODUCTIVE AND GROWTH TRAITS IN NELLORE CATTLE

ABSTRACT – Reaction norm models can be used to predict estimated breeding values in different environments in order to obtain more accurate genetic evaluations. The inclusion of genomic information also corroborates to increase the accuracy of prediction, in addition to allowing to identify regions and/or candidate genes for the traits. Thus, the objective was to compare different models of reaction norms for eleven traits related to growth, reproduction, and visual score evaluated in Nellore cattle. In addition to comparing the accuracy of prediction with the inclusion of molecular markers when coming from a high-density panel or whole genome sequencing, in addition to carrying out genome-wide association studies (GWAS) considering the presence of genotype by environment interaction. Phenotypic data for weight gain from birth to weaning, conformation, finishing precocity and muscling to weaning, weight gain from weaning to yearling, conformation, finishing precocity and muscling at yearling, yearling weight, scrotal circumference and age at first calving were obtained from the Aliança Nelore database. First, an animal model analysis was performed in order to obtain the contemporary group solutions to be used as environmental gradients. In total, five models of reaction norms were tested, with superiority being found for the heteroscedastic models. For the traits that showed the genotype-environment interaction, the spline models outperformed the others, suggesting the existence of a non-linear component in the reaction norm of these traits. Subsequently, a heteroscedastic linear model was followed, in which it was observed that the models that contained genomic information outperformed the model without the inclusion, but that there was no difference between both. Furthermore, there was also no difference between the genes found for the reaction norm coefficients in the GWAS analyses considering the linear heteroscedastic model with the inclusion of markers from whole genome sequencing. In summary, the presence of genotype-environment interaction was observed for the traits evaluated using reaction norm models. In addition to obtaining gains in prediction accuracy when using genomic information in compare without using genomic information, but with no difference when using a high-density panel or whole genome sequencing. The GWAS, considering the presence of the genotype-environment interaction, made it possible to find candidate genes linked to the traits.

Keywords: accuracy of prediction, environmental sensitivity, genotype by environment interaction, GWAS, Nellore cattle, reaction norm

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1 Introdução Geral

A seleção em bovinos de corte tem, no geral, maior enfoque em características de crescimento por apresentarem importância econômica e facilidade de mensuração, sendo tradicionalmente incluídas como critério de seleção (BARWICK & HENZELL, 2005). Já, as características reprodutivas, mesmo tendo grande importância econômica (Bonamy et al., 2018), começaram a ser incluídas nas avaliações há menos tempo. As características referentes ao biotipo animal vêm sendo incluídas em programas de melhoramento, destacando-se entre elas os escores visuais, como conformação, precocidade e musculosidade, que possibilitam identificar animais com maior rendimento de carcaça e terminação mais precoce (KOURY FILHO et al., 2010).

O desenvolvimento de tecnologias reprodutivas, principalmente a inseminação artificial, contribui para que o material genético de diferentes programas de seleção seja utilizado por diferentes rebanhos comerciais. No entanto, os rebanhos podem apresentar uma ampla gama de sistemas de produção com diferentes níveis nutricionais (RAIDAN et al., 2016; NIREA; MEUWISSEN, 2017), diferenças essas que podem ocorrer dentro dos próprios rebanhos de seleção e comercial, quanto entre eles, o que pode levar a diferenças no desempenho produtivo com um importante impacto econômico no sistema de produção (KNAP; SU, 2008; KLOPCIC, 2009; NIREA; MEUWISSEN, 2017).

De acordo com Falconer e Mackay (1996), diferenças existentes entre as condições ambientais podem levar a interação genótipo ambiente (GxE) com um efeito marcante no desempenho animal. A GxE vêm sendo apontada como uma importante fonte de variação no desempenho produtivo de bovinos de corte (CARDOSO E TEMPELMAN, 2012; SANTANA et al., 2014; RAIDAN et al., 2015; RAIDAN et al., 2016).

Para avaliar a GxE objetivando estimar os valores genéticos em diferentes condições ambientais, modelos de normas de reação são utilizados para prever o desempenho animal em diferentes ambientes, assim como para avaliar a sensibilidade ambiental (KNAP; SU, 2008). Vários trabalhos vêm utilizando a metodologia de modelos de normas de reação para estimar a interação genótipo-

ambiente em bovinos Nelore (AMBROSINI et al., 2016; RIBEIRO et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018; CARVALHEIRO et al., 2019; MOTA et al., 2020).

A inclusão dos marcadores moleculares para prever as normas de reação podem levar a uma estimativa mais acurada da GxE, quando comparados a modelos tradicionais, apenas com informações de pedigree e fenótipo (SILVA et al., 2014), além de propiciar a identificação de regiões genômicas que possam afetar a sensibilidade animal (CARVALHEIRO et al., 2019; MOTA et al., 2020).

1.2 Revisão de Literatura

1.2.1 Avaliação Genética

Nos últimos anos, tem se observado maior enfoque nas características reprodutivas nas avaliações genética, mas sem descartar as características de crescimento e produção, acarretando maiores ganhos em peso e em fertilidade. Além das características de crescimento e reprodutivas, as características de escores visuais nos ajudam a obter um biótipo ideal de animais. A inclusão de escores visuais em programas de melhoramento é uma alternativa para melhorar a composição corporal em termos de quantidade e distribuição de massa muscular e precocidade de terminação (Boligon, Mercadante, & Albuquerque, 2011; Gordo et al., 2012), além de poder ser avaliado precocemente na vida do animal e ser de fácil mensuração, reduzindo custos (Koury Filho et al., 2010).

Com o intuito de acelerar o progresso genético, os programas de melhoramento genético criam seus índices de seleção, onde ponderam valores para determinadas características conforme o objetivo de seleção de cada programa. Nos principais programas de melhoramento da raça Nelore do Brasil, têm-se usado diferentes ponderações e diferentes características nos índices de cada programa.

Nas avaliações genéticas dos programas de melhoramento de bovinos Nelore no Brasil, a pressuposição geralmente assumida é da ausência de interação genótipo ambiente, em que as variâncias genéticas e residuais são consideradas constantes para todo o banco de dados utilizado na avaliação (Diaz, de Oliveira, Bezerra, & Lôbo, 2011). Ao assumir a ausência da GxE, as avaliações genéticas desconsideram as diferenças de comportamento de um mesmo genótipo em níveis de produção diferentes e as variâncias individuais dos diferentes ambientes. Quando a GxE existe

e não é contemplada na modelagem, inflaciona o fator ambiental ou a parte residual no modelo, causando alteração nas estimativas de herdabilidade, além de inferências viesadas.

1.2.2 Interação Genótipo Ambiente

A genética e o ambiente atuam de forma concomitante na expressão de características de importância econômica em bovinos de corte. Porém, alguns genótipos podem não apresentar o mesmo desempenho em diferentes ambientes, em virtude da GxE. Esta interação pode modificar as estimativas dos parâmetros genéticos e fenotípicos, possibilitando mudanças nos critérios de seleção, onde, a identificação dessas interações pode contribuir para o aumento da eficiência da seleção em bovinos (Alencar, Mascioli, & Freitas, 2005).

Segundo Falconer & Mackay (1996), a GxE pode ser avaliada com base na correlação genética, assumindo-se que uma característica medida em dois ambientes diferentes seria considerada como um par de características diferentes. Caso a correlação genética for alta, o desempenho nos dois ambientes é determinado praticamente pelo mesmo conjunto de genes. Já, se a correlação for baixa, o desempenho em cada ambiente é determinado por um ou mais grupos diferentes. Correlações genéticas maiores que 0,8 indicam que a maioria dos genes responsáveis pela expressão do fenótipo está agindo de forma semelhante nos dois ambientes (Robertson, 1959).

Em animais domesticados, a GxE é mais visível quando se compara raças diferentes, porém, animais de uma mesma população podem apresentar comportamento adaptativo diferente quando submetidos a ambientes contrastantes (Hammond, 1947). Para que os genes de interesse tenham a oportunidade de expressar seus efeitos para fins de seleção, os animais devem ser mantidos e avaliados no mesmo ambiente onde suas progênies serão criadas (Lush, 1943).

A GxE pode resultar em três possíveis efeitos, heterogeneidade de variância genética entre os diferentes ambientes, reclassificação dos animais com base em seus valores genéticos preditos e heterogeneidade de correlações entre diferentes características nos diferentes ambientes (CALUS, 2006). Além disso, a não consideração da GxE nas avaliações genéticas pode prejudicar o progresso genético

das populações de bovinos de corte pelo uso incorreto de reprodutores (Corrêa, Dionello, & Cardoso, 2007).

A GxE pode ser analisada como uma análise multi-característica ou pelo uso de normas de reação (Hayes, Daetwyler, & Goddard, 2016). Na análise multi-característica, a mesma característica é considerada como característica distinta nos diferentes ambientes, sendo que a correlação genética entre as características indica o grau de reclassificação dos animais entre os ambientes. Já, as normas de reação são determinadas por meio das funções de covariâncias, obtidas pela regressão do desempenho dos genótipos no valor médio de desempenho observado em cada ambiente (Falconer & Mackay, 1996). Os coeficientes de regressão aleatória estimados por esses modelos permitem identificar as diferenças genéticas entre os indivíduos, bem como as correlações genéticas entre diferentes classes ambientais (SILVA et al., 2014), além de permitir a consideração da heterogeneidade de variâncias (MEYER, 2004).

1.2.3 Gradiente Ambiental

A presença da GxE será identificada apenas se pelo menos dois diferentes ambientes forem considerados nas análises, ambiente este, que pode ser considerado como uma variável discreta ou como um valor contínuo (CALUS et al., 2004). Os gradientes ambientais podem ser definidos pelas diferenças na temperatura, clima, regime alimentar, nível de produção, desempenho médio, entre outros.

O gradiente ambiental também pode ser definido como os grupos de contemporâneos, incluindo a fazenda, estação de nascimento, grupos de manejo, pressupondo que nos grupos de contemporâneos com baixas produções, o manejo tende a ser mais deficitário, nos grupos de contemporâneos de maiores produções, o manejo é mais eficiente (CARDOSO et al., 2011; MATTAR et al., 2011).

Uma alternativa para modelar o gradiente ambiental de dados fenotípicos é baseada em modelos de norma de reação hierárquica Bayesiana em um único passo, proposta por Su et al. (2006), em que o gradiente ambiental é estimado na mesma análise que os valores genéticos são preditos, porém ao comparar o modelo hierárquico bayesiano em um único passo e o modelo em dois passos (Kolmodin, Strandberg, Madsen, Jensen, & Jorjani, 2002) em que utiliza as melhores estimativas não-viesadas (BLUE) dos efeitos fixos de uma análise anterior de modelo animal,

ajustes semelhantes podem ser encontrados (CARDOSO et al., 2011). Com isso, a utilização do modelo em duas etapas torna-se interessante, pois reduz a demanda computacional necessária para a análise.

1.2.4 Modelos de normas de reação

A norma de reação é uma função contínua entre a resposta fenotípica do animal e o ambiente o qual está exposto (Woltereck, 1909). O modelo de norma de reação linear é uma função de covariância que atribui dois coeficientes de regressão a cada animal, o intercepto e a inclinação, predizendo, assim, o valor genético em função do ambiente. De acordo com Calus et al. (2002), o intercepto é uma parte independente do ambiente e a inclinação é uma parte dependente do ambiente, uma medida de sensibilidade ambiental. Assim, a resposta a seleção poderá ser predita não apenas pela expressão do fenótipo nos ambientes, mas também como medida de sensibilidade ambiental das características frente as mudanças ambientais (De Jong & Bijma, 2002).

Uma das vantagens dos modelos de normas de reação é a possibilidade de usar um número maior de ambientes quanto comparado ao modelo multi-característico, possibilitando estudar a norma de reação dos animais para variações gradativas no ambiente de produção, pela regressão do desempenho dos genótipos no valor médio do desempenho observado em cada ambiente (De Jong, 1995; Falconer & Mackay, 1996).

A aplicação de modelos de normas de reação para a investigação de estudos de GxE é eficiente, pois a previsão da resposta a seleção pode ser mais acurada devido a maior confiabilidade na estimação dos componentes de variância, quando comparada ao modelo sem a inclusão da GxE, e pelas respostas diretas e correlacionadas ao longo do gradiente ambiental (CARDOSO & TEMPELMAN, 2012; KOLMODIN et al., 2002; AMBROSINI et al., 2016). Além disso, os modelos de normas de reação permitem descrever a sensibilidade ambiental dos animais, permitindo que os genótipos plásticos (mais sensíveis à variação do gradiente) ou robustos (menos sensíveis à variação do gradiente) sejam identificados (SANTANA et al., 2018).

1.2.5 Uso de informações de marcadores nos estudos de interação genótipo - ambiente

O desenvolvimento e a redução do custo de tecnologias de genotipagem e sequenciamento, permitiram a utilização de informações genômicas em programas de melhoramento animal, proporcionando o aumento da acurácia de predição do valor genético (MEUWISSEN; HAYES; GODDARD, 2001). Dessa maneira, a avaliação da GxE vem sendo implementada com informações genômicas (SILVA et al., 2014; NIREA; MEUWISSEN, 2017; OLIVEIRA et al., 2018) levando a uma melhor estimativa da GxE quando comparada com a utilização apenas de informações de pedigree, como também no aumento da acurácia de predição do valor genético (SILVA et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2018; MOTA et al., 2020), sendo extremamente importante para auxiliar o desenvolvimento de programas de melhoramento em condições ambientais diversas.

Silva et al. (2014), ao avaliar modelos de normas de reação sem e com a inclusão de marcadores moleculares em suínos para número total de nascidos, observou que houve aumento da acurácia quando os marcadores eram incluídos, resultado este, observado também por Mota et al. (2020a), em que estimativas dos componentes de variância de modelos com inclusão dos marcadores para perímetro escrotal e probabilidade de prenhez precoce em bovinos Nelore foram mais acuradas quando comparadas ao modelo sem a inclusão de marcadores moleculares.

As informações de marcadores moleculares, juntamente com os fenótipos, permitem a realização de estudos de associação do genoma (GWAS) que visam encontrar regiões genômicas potencialmente associadas a características avaliadas, possibilitando melhor compreensão da participação de genes em vias metabólicas envolvidas em processos biológicos que afetam características de interesse econômico (Ku, Loy, Pawitan, & Chia, 2010).

Verardo et al. (2017), através de GWAS por redes gênicas para número de nascidos totais em suínos, concluíram que, diferentes genes envolvidos no mesmo processo biológico podem influenciar a característica dependendo do ambiente onde a população está localizada. Carvalheiro et al (2019), encontraram genes candidatos à sensibilidade animal diferentes entre os gradientes ambientais para ganho de peso ajustado ao sobreano em bovinos Nelore. Para idade ao primeiro parto, também foram

encontrados diferentes genes relacionados aos diferentes gradientes ambientais em bovinos Nelore (MOTA et al., 2020), evidenciando que é possível que o desempenho animal seja afetado pelo gradiente ambiental em que ele se encontra que o gradiente ambiental afete o desempenho animal para esta característica.

Os dados de sequenciamento completo do genoma podem facilitar a identificação de regiões genômicas que afetam as características de interesse por proporcionar maiores chances de identificar mutações causais quando comparado com painéis de marcadores de densidades menores (SAHANA et al. 2014). E quando combinados com modelos de normas de reação, permitem explorar a compreensão de diferentes mecanismos que envolvem a GxE, através das análises de GWAS, e sua importância relativa na sensibilidade animal (Streit, Reinhardt, Thaller, & Bennewitz, 2012).

Wolf et al (2021), utilizando dados de sequenciamento completo do genoma, encontraram um grande número de genes candidatos associados a fertilidade, dentre outras em bovinos *German Black Pied* e concluíram que melhorias genéticas dessas características contribuem para a robustez geral e para possíveis vantagens ou competitividade dessa raça sobre grandes populações de bovinos leiteiros comercial.

Dessa maneira, se torna importante a realização de estudos que possam elucidar a interação GxE com utilização de dados genômicos para características reprodutivas e de desempenho, tornando as avaliações genéticas mais acuradas, possibilitando uma escolha mais adequada dos animais de acordo com o sistema de produção, além de entender como as regiões gênicas podem estar afetando o desempenho conforme o gradiente ambiental.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

Com este trabalho, objetiva-se verificar a interação genótipo x ambiente em características reprodutivas, de desempenho produtivo e escores visuais de bovinos da raça Nelore e com o auxílio de informações de sequência completa do genoma com o intuito de observar o incremento de acurácia de seleção e avaliar a sensibilidade do valor genético em diferentes condições ambientais. Além disso, foi avaliado o efeito de possíveis regiões genômicas candidatas, associadas com as

diferenças em desempenho produtivo em diferentes condições ambientais fornecendo informações sobre os mecanismos genéticos que podem afetar o desempenho animal e a sensibilidade a variações ambientais.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Estimar os componentes de variância e avaliar a ocorrência de interação genótipo-ambiente para as diferentes características.
- Avaliar se a informação de sequência permite aumentar a acurácia de predição dos valores genéticos em situações de existência de GxE, em comparação com o uso da informação genotípica;
- Realizar estudos de associação genômica ampla com o uso dos dados de sequenciamento para mapear genes candidatos para as características nos diferentes coeficientes de regressão.
- Avaliar a mudança do efeito dos marcadores SNPs e a contribuição da mudança do efeito dos marcadores afetando a sensibilidade animal fornecendo informações sobre os mecanismos genéticos que influenciam nas respostas produtivas observadas nos diferentes ambientes em que os animais são criados.

1.4 Referências Bibliográficas

- Alencar, M. M. de, Mascioli, A. dos S., & Freitas, A. R. de. (2005). Evidências de interação genótipo x ambiente sobre características de crescimento em bovinos de corte. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 34(2), 489–495. doi: 10.1590/s1516-35982005000200016
- Ambrosini, D. P., Henrique, C., Malhado, M., Filho, R. M., Cardoso, F. F., Luiz, P., & Carneiro, S. (2016). Genotype × environment interactions in reproductive traits of Nellore cattle in northeastern Brazil. *Tropical Animal Health and Production*, 1401–1407. doi: 10.1007/s11250-016-1105-7
- Ambrosini, D. P., Mendes Malhado, C. H., Filho, R. M., & Souza Carneiro, P. L. (2016). Interação genótipo x ambiente via modelos de normas de reação para características de crescimento em bovinos nelore. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 51(2), 177–186. doi: 10.1590/S0100-204X2016000200010
- Barwick, S. A., & Henzell, A. L. (2005). Development successes and issues for the future in deriving and applying selection indexes for beef breeding. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, 45(7–8), 923–933. doi: 10.1071/EA05068
- Boligon, A. A., Mercadante, M. E. Z., & Albuquerque, L. G. (2011). Genetic

- associations of conformation , finishing precocity and muscling visual scores with mature weight in Nelore cattle. *Livestock Science*, 135(2–3), 238–243. doi: 10.1016/j.livsci.2010.07.011
- Bonamy, M., Kluska, S., Peripolli, E., de Lemos, M. V. A., Amorim, S. T., Vaca, R. J., ... Baldi, F. (2018). Genetic association between different criteria to define sexual precocious heifers with growth, carcass, reproductive and feed efficiency indicator traits in Nellore cattle using genomic information. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 136(1), 15–22. doi: 10.1111/jbg.12366
- Calus, M P L, Groen, A. F., & Jong, G. De. (2002). Genotype × Environment Interaction for Protein Yield in Dutch Dairy Cattle as Quantified by Different Models. *Journal of Dairy Science*, 85(11), 3115–3123. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(02)74399-3
- Calus, Mario P L. (2006). Estimation of genotype × environment interaction for yield, health and fertility in dairy cattle. In *Ph.D. Thesis - M.P.L. Calus, 2006*. Retrieved from <http://library.wur.nl/WebQuery/wdab/1794050>
- Calus, Mario P L, Bijma, P., & Veerkamp, R. F. (2004). Effects of data structure on the estimation of covariance functions to describe genotype by environment interactions in a reaction norm model. *Genetics Selection Evolution*, 36, 489–507.
- Cardoso, F. F., & Tempelman, R. J. (2012). Linear reaction norm models for genetic merit prediction of Angus cattle under genotype by environment interaction. *Journal of Animal Science*, 90(7), 2130–2141. doi: 10.2527/jas.2011-4333
- Cardoso, L. L., Neto, J. B., Cardoso, F. F., Araújo, J., Biassus, I. D. O., Otávio, J., & Barcellos, J. (2011). Hierarchical Bayesian models for genotype × environment estimates in post-weaning gain of Hereford bovine via reaction norms. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 40(2), 294–300. doi: doi.org/10.1590/S1516-35982011000200009
- Carvalho, R., Costilla, R., Neves, H. H. R., Albuquerque, L. G., Moore, S., & Hayes, B. J. (2019). Unraveling genetic sensitivity of beef cattle to environmental variation under tropical conditions. *Genetics Selection Evolution*, 1–14. doi: 10.1186/s12711-019-0470-x
- Chiaia, H. L. J., De Lemos, M. V. A., Venturini, G. C., Aboujaoude, C., Berton, M. P., Feitosa, F. B., ... Baldi, F. (2015). Genotype × environment interaction for age at first calving, scrotal circumference, and yearling weight in Nellore cattle using reaction norms in multitrait random regression models. *Journal of Animal Science*, 93(4), 1503–1510. doi: 10.2527/jas.2014-8217
- Corrêa, M., Dionello, N., & Cardoso, F. (2007). Efeito da interação genótipo-ambiente na avaliação genética de bovinos de corte. *Revista Brasileira de Agrociencia*, 13(2), 153–159. doi: 10.18539/cast.v13i2.1355
- De Jong, G. (1995). Phenotypic plasticity as a product of selection in a variable environment. *The American Naturalist*, 145(4), 493–512.
- De Jong, G., & Bijma, P. (2002). Selection and phenotypic plasticity in evolutionary

- biology and animal breeding. *Livestock Production Science*, 78(3), 195–214. doi: 10.1016/S0301-6226(02)00096-9
- Diaz, I. del P. S., de Oliveira, H. N., Bezerra, L. A. F., & Lôbo, R. B. (2011). Genotype by environment interaction in Nelore cattle from five Brazilian states. *Genetics and Molecular Biology*, 34(3), 435–442. doi: 10.1590/S1415-47572011005000024
- Falconer, D. S., & Mackay, T. F. C. (1996). Introduction to quantitative genetics. In *Introduction to quantitative genetics* (4th ed.). Harlow, Essex: Longman.
- Gordo, D. G. M., Baldi, F., Lôbo, R. B., Filho, W. K., Sainz, R. D., & Albuquerque, L. G. (2012). Genetic association between body composition measured by ultrasound and visual scores in Brazilian Nelore cattle. *Journal of Animal Science*, 90, 4223–4229. doi: 10.2527/jas2011-3935
- Hammond, J. (1947). Animal Breeding in relation to nutrition and environmental conditions. *Biological Reviews*, 22(3), 195–213. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1947.tb00330.x>
- Hayes, B. J., Daetwyler, H. D., & Goddard, M. E. (2016). Models for Genome x Environment interaction: Examples in livestock. *Crop Science*, 56(5), 2251–2259. doi: 10.2135/cropsci2015.07.0451
- Klopcic, M. (2009). *Breeding for robustness in cattle*. Wageningen Academic Pub.
- Knap, P. W., & Su, G. (2008). Genotype by environment interaction for litter size in pigs as quantified by reaction norms analysis. *Animal*, 2(12), 1742–1747. doi: 10.1017/S1751731108003145
- Kolmodin, R., Strandberg, E., Madsen, P., Jensen, J., & Jorjani, H. (2002). Genotype by Environment Interaction in Nordic Dairy Cattle Studied Using Reaction Norms. *Acta Agriculturae Sca*, 52, 11–24. doi: 10.1080/09064700252806380
- Koury Filho, W., de Albuquerque, L. G., Forni, S., de Vasconcelos Silva, J. A., Yokoo, M. J., & de Alencar, M. M. (2010). Estimativas de parâmetros genéticos para os escores visuais e suas associações com peso corporal em bovinos de corte. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 39(5), 1015–1022. doi: 10.1590/S1516-35982010000500011
- Ku, C. S., Loy, E. Y., Pawitan, Y., & Chia, K. S. (2010). The pursuit of genome-wide association studies: Where are we now. *Journal of Human Genetics*, 55(4), 195–206. doi: 10.1038/jhg.2010.19
- Lush, J. L. (1943). Animal breeding plans. *Animal Breeding Plans.*, (Edn 2).
- Mattar, M., Silva, L. O. C., Alencar, M. M., & Cardoso, F. F. (2011). *quantified by reaction norm analysis Genotype × environment interaction for long-yearling weight in Canchim cattle quantified by reaction norm analysis 1*. 2349–2355. doi: 10.2527/jas.2010-3770
- Meuwissen, T. H. E., Hayes, B. J., & Goddard, M. E. (2001). Prediction of total genetic value using genome wide dense marker map. *Genetics*, 157, 1819–1829.

- Meyer, K. (2004). Scope for a random regression model in genetic evaluation of beef cattle for growth. *Livestock Production Science*, 86(1–3), 69–83. doi: 10.1016/S0301-6226(03)00142-8
- Mota, L F M, Fernandes Jr, G. A., Herrera, A. C., Scalez, D. C. B., Espigolan, R., Carneiro, R., ... Albuquerque, L. G. (2020). Genomic reaction norm models exploiting genotype x environment interaction on sexual precocity indicator traits in Nellore cattle. *Animal Genetics*, 51(December 2019), 210–223. doi: 10.1111/age.12902
- Mota, Lucio F.M., Lopes, F. B., Fernandes Júnior, G. A., Rosa, G. J. M., Magalhães, A. F. B., Carneiro, R., & Albuquerque, L. G. (2020). Genome-wide scan highlights the role of candidate genes on phenotypic plasticity for age at first calving in Nellore heifers. *Scientific Reports*, 10(1), 1–13. doi: 10.1038/s41598-020-63516-4
- Nirea, K. G., & Meuwissen, T. H. E. (2017). Improving production efficiency in the presence of genotype by environment interactions in pig genomic selection breeding programmes. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 134(2), 119–128. doi: 10.1111/jbg.12250
- Oliveira, D. P., Lourenco, D. A. L., Tsuruta, S., Misztal, I., Santos, D. J. A., de Araújo Neto, F. R., ... Tonhati, H. (2018). Reaction norm for yearling weight in beef cattle using single-step genomic evaluation1. *Journal of Animal Science*, 96(1), 27–34. doi: 10.1093/jas/skx006
- Raidan, F S S, Passafaro, T. L., Fragomeni, B. O., Josahkian, L. A., Pereira, I. G., & Toral, F. L. B. (2015). Genotype × environment interaction in individual performance and progeny tests in beef cattle. *Journal of Animal Science*, 93, 920–933. doi: 10.2527/jas2014-7983
- Raidan, Fernanda S S, Santos, D. C. C., Moraes, M. M., Araújo, A. E. M., Ventura, H. T., Bergmann, J. A. G., ... Toral, F. L. B. (2016). Selection of performance-tested young bulls and indirect responses in commercial beef cattle herds on pasture and in feedlots. *Genetics Selection Evolution*, 48(1), 1–11. doi: 10.1186/s12711-016-0265-2
- Ribeiro, S., Eler, J. P., Pedrosa, V. B., Rosa, G. J. M., Ferraz, J. B. S., & Balieiro, J. C. C. (2017). Genotype by environment interaction for yearling weight in Nellore cattle applying reaction norms models. *Animal Production Science*. doi: 10.1071/AN17048
- Robertson, A. (1959). The Sampling Variance of the Genetic Correlation Coefficient. *Biometrics*, 15(3), 469–485. doi: 10.2307/2527750
- Sahana, G., Guldbrandtsen, B., Thomsen, B., Holm, L.-E., Panitz, F., Brøndum, R. F., ... Lund, M. S. (2014). Genome-wide association study using high-density single nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastitis traits in dairy cattle1. *Journal of Dairy Science*, 97(11), 7258–7275. doi: 10.3168/jds.2014-8141

- Santana, M. H. A., Utsunomiya, Y. T., Neves, H. H. R., Gomes, R. C., Garcia, J. F., Fukumasu, H., ... Ferraz, J. B. S. (2014). Genome-wide association study for feedlot average daily gain in Nelore cattle (*Bos indicus*). *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 131(3), 210–216. doi: 10.1111/jbgs.12084
- Santana, M. L., Eler, J. P., Oliveira, G. A., Bignardi, A. B., Pereira, R. J., & Ferraz, J. B. S. (2018). Genetic variation in Nelore heifer pregnancy due to heat stress during the breeding season. *Livestock Science*, 218(April), 101–107. doi: 10.1016/j.livsci.2018.10.015
- Silva, F. F., Mulder, H. A., Knol, E. F., Lopes, M. S., Guimarães, S. E. F., Lopes, P. S., ... Bastiaansen, J. W. M. (2014). Sire evaluation for total number born in pigs using a genomic reaction norms approach. *Journal of Animal Science*, 92(44), 3825–3834. doi: 10.2527/jas2013-6486
- Streit, M., Reinhardt, F., Thaller, G., & Bennewitz, J. (2012). *Reaction norms and genotype-by-environment interaction in the German Holstein dairy cattle*. 129, 380–389. doi: 10.1111/j.1439-0388.2012.00999.x
- Su, G., Madsen, P., Lund, M. S., Sorensen, D., Korsgaard, I. R., & Jensen, J. (2006). Bayesian analysis of the linear reaction norm model with unknown covariates Bayesian analysis of the linear reaction norm model with unknown covariates 1. *Journal of Animal Science*, 84, 1651–1657. doi: 10.2527/jas.2005-517
- Verardo, L. L., Lopes, M. S., Mathur, P., Madsen, O., Silva, F. F., Groenen, M. A. M., ... Guimarães, S. E. F. (2017). Gene networks for total number born in pigs across divergent environments. *Mammalian Genome*, 28(9–10), 426–435. doi: 10.1007/s00335-017-9696-5
- Wolf, M. J., Yin, T., Neumann, G. B., Korkuć, P., Brockmann, G. A., König, S., & May, K. (2021). Genome-Wide Association Study Using Whole-Genome Sequence Data for Fertility, Health Indicator, and Endoparasite Infection Traits in German Black Pied Cattle. *Genes*, Vol. 12. doi: 10.3390/genes12081163
- Woltereck, R. (1909). Weitere experimentelle Untersuchungen über Artveränderung, speziell über das Wesen quantitativer Artunterschiede bei Daphniden. *Verh. D. Tsch. Zool. Ges.*, 1909, 110–172.

4.5 CONCLUSION

The results of the present work show that most of the candidate genes were associated with the intercept and slope for all traits in this study. For reproductive traits, age at first calving and scrotal circumference, the candidate genes were associated with growth, fertilization, energy and lipidic metabolism. For productive traits, post-weaning grain and yearling weight, the genes were associated with growth, immune response, embryonic process, and metabolism.

4.6 SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table 1. Keywords used in Guildify.

Trait	Keyword
Age at First Calving	Maturity, puberty, growth, weight, score, fertility, ovary, oocyte, progesterone.
Scrotal Circumference	Scrotal, testicular, testes, testis, sperm, semen, spermatozoa, spermatogenesis, fertility.
Post-Weaning Weight Gain	Weight gain, Growth rate, Feed efficiency, performance, Muscle, Metabolism, Carcass, protein.
Yearling Weight	Weight gain, Growth rate, Feed efficiency, performance, Muscle, Metabolism, Carcass, protein.

Supplementary Table 2. Summary of significant SNPs detected by GWAS for reaction norm coefficients in Nellore cattle.

Trait ¹	Coefficient ²	SNP	Chr	Location	pvalue	Gene
AFC	b0	rs43230433	1	44063185	1.13E-06	COL8A1
		rs210170805	1	145031416	1.21E-06	ADARB1
		rs381434568	1	150106131	2.65E-06	KCNJ6
		rs110470442	3	8634391	5.57E-07	ITLN2
		rs135363381	3	21540509	5.14E-07	RNF115

rs208220012	3	22101652	1.74E-07	BCL9
rs208048961	3	26122562	1.88E-06	TTF2
rs380631872	3	29686891	1.02E-06	PHTF1
rs716063888	3	30747674	3.21E-06	ST7L
rs134647973	3	78315194	2.95E-06	SLC35D1
rs716562586	5	4998229	1.26E-06	GLIPR1
rs379055283	5	9003285	1.67E-06	SYT1
rs720484023	5	9385330	1.67E-06	PPP1R12A
rs715728654	7	55339011	1.45E-06	KCTD16
rs721185716	8	60555086	1.78E-06	SNORA70
rs517426012	8	69530246	2.67E-06	PHYHIP
rs517426012	8	69530246	2.67E-06	BMP1
rs466005125	9	86187067	1.89E-06	UST
rs445538954	10	77658449	2.33E-06	FUT8
rs519726335	11	614526	2.71E-07	ANAPC1
rs519493432	11	12923464	1.11E-06	DYSF
rs136849909	13	1263836	1.36E-06	PLCB1
rs523777757	13	59836380	1.47E-06	SNPH
rs523777757	13	59836380	1.47E-06	bta-mir-2285bu-1
rs208954324	14	19491973	2.38E-06	PRKDC
rs41734596	14	28169018	4.37E-07	YTHDF3
rs520454646	14	29257049	8.51E-07	CYP7B1
rs723811441	14	31027180	2.56E-06	SGK3
rs43213508	14	31540197	1.14E-06	CPA6
rs43195263	14	32141429	2.59E-06	PREX2
rs133920327	14	76084780	1.82E-06	CNGB3
rs208915092	16	61611420	5.98E-07	ACBD6
rs521155455	18	10690957	1.63E-06	MEAK7
rs210107085	18	61235843	2.78E-06	MGC138914
rs134265088	19	38330461	1.85E-08	SKAP1
rs456261266	20	30542035	1.38E-06	FGF10
rs720222086	20	37304855	3.13E-06	NIPBL
rs447539658	21	25173850	3.44E-06	MORF4L1
rs380578567	21	25211390	3.04E-07	CTSH
rs210224020	21	26556144	2.50E-07	ABHD17C
rs475843527	21	26731693	2.50E-07	CEMIP
rs723392301	23	20241067	2.07E-06	ADGRF1
rs477627963	23	29261939	1.59E-07	OR12D2F
rs110296566	24	19710489	7.89E-07	CELF4
rs519423782	24	57664815	2.83E-06	ALPK2
rs464263309	25	33683982	1.43E-07	BAZ1B
rs526123324	25	38124298	5.81E-07	bta-mir-12052
rs526123324	25	38124298	5.81E-07	USP42

	rs42102555	26	46691693	3.32E-06	DOCK1
	rs211337716	27	2647914	3.22E-06	CSMD1
	rs714730097	27	7469393	3.50E-06	GPM6A
	rs453588982	27	40147406	1.97E-06	TOP2B
	rs382211336	27	40216810	3.37E-06	RARB
	rs523189830	28	9425241	7.96E-07	MTR
	rs715500178	28	29695289	1.68E-06	ZSWIM8
	rs715500178	28	29695289	1.68E-06	NDST2
	rs720113004	29	34597655	5.01E-07	NTM
	rs520498826	29	49201864	2.59E-06	CD81
b1	rs43230433	1	44063185	1.27E-06	COL8A1
	rs210170805	1	145031416	1.29E-06	ADARB1
	rs381434568	1	150106131	3.14E-06	KCNJ6
	rs110470442	3	8634391	6.36E-07	ITLN2
	rs135363381	3	21540509	4.97E-07	RNF115
	rs208220012	3	22101652	2.20E-07	BCL9
	rs208048961	3	26122562	2.42E-06	TTF2
	rs380631872	3	29686891	1.25E-06	PHTF1
	rs134647973	3	78315194	2.87E-06	SLC35D1
	rs716562586	5	4998229	1.22E-06	GLIPR1
	rs379055283	5	9003285	1.81E-06	SYT1
	rs720484023	5	9385330	2.19E-06	PPP1R12A
	rs715728654	7	55339011	1.82E-06	KCTD16
	rs721185716	8	60555086	1.94E-06	SNORA70
	rs517426012	8	69530246	2.62E-06	PHYHIP
	rs517426012	8	69530246	2.62E-06	BMP1
	rs466005125	9	86187067	1.83E-06	UST
	rs445538954	10	77658449	2.66E-06	FUT8
	rs519726335	11	614526	2.97E-07	ANAPC1
	rs519493432	11	12923464	1.12E-06	DYSF
	rs136849909	13	1263836	1.37E-06	PLCB1
	rs523777757	13	59836380	1.42E-06	SNPH
	rs523777757	13	59836380	1.42E-06	bta-mir-2285bu-1
	rs208954324	14	19491973	2.44E-06	PRKDC
	rs41734596	14	28169018	4.96E-07	YTHDF3
	rs520454646	14	29257049	1.09E-06	CYP7B1
	rs723811441	14	31027180	2.64E-06	SGK3
	rs43213508	14	31540197	1.19E-06	CPA6
	rs43195263	14	32141429	2.67E-06	PREX2
	rs133920327	14	76084780	2.19E-06	CNGB3
	rs208915092	16	61611420	6.64E-07	ACBD6
	rs521155455	18	10690957	1.60E-06	MEAK7
	rs134265088	19	38330461	1.76E-08	SKAP1
	rs456261266	20	30542035	1.75E-06	FGF10
	rs380578567	21	25211390	3.18E-07	CTSH

		rs210224020	21	26556144	2.79E-07	ABHD17C
		rs475843527	21	26731693	2.66E-07	CEMIP
		rs723392301	23	20241067	2.40E-06	ADGRF1
		rs477627963	23	29261939	2.20E-07	OR12D2F
		rs110296566	24	19710489	8.11E-07	CELF4
		rs519423782	24	57664815	3.05E-06	ALPK2
		rs464263309	25	33683982	1.49E-07	BAZ1B
		rs526123324	25	38124298	6.15E-07	bta-mir-12052
		rs526123324	25	38124298	6.15E-07	USP42
		rs453588982	27	40147406	2.02E-06	TOP2B
		rs382211336	27	40216810	3.37E-06	RARB
		rs523189830	28	9425241	8.91E-07	MTR
		rs715500178	28	29695289	1.65E-06	NDST2
		rs715500178	28	29695289	1.65E-06	ZSWIM8
		rs720113004	29	34597655	4.92E-07	NTM
		rs520498826	29	49201864	2.50E-06	CD81
SC	b0	rs461649851	2	31692781	7.60E-08	GRB14
		rs444130700	3	30792574	1.49E-06	ST7L
		rs444130700	3	30792574	1.49E-06	WNT2B
		rs439617979	10	49596492	2.56E-06	RORA
		rs133204123	10	59132956	2.06E-07	CYP19A1
		rs473452904	14	23216603	5.03E-07	LYN
		rs211490057	16	57727044	9.76E-07	PAPPA2
		rs210784233	23	17176660	1.21E-09	MRPS18A
		rs210784233	23	17176660	1.21E-09	RSPH9
	b1	rs461649851	2	31692781	3.23E-06	GRB14
		rs717312147	3	112063627	2.10E-06	CSMD2
		rs717748518	10	51018655	2.70E-06	MYO1E
		rs133204123	10	59132956	2.87E-06	CYP19A1
		rs473452904	14	23216603	4.38E-08	LYN
		rs524764569	16	57807034	1.00E-06	PAPPA2
		rs471174155	23	17123734	8.84E-07	POLH
		rs471174155	23	17123734	8.84E-07	XPO5
		rs210784233	23	17176660	4.85E-10	MRPS18A
		rs210784233	23	17176660	4.85E-10	RSPH9
PWG	b1	rs109451695	6	36082149	2.14E-06	HERC3
		rs109451695	6	36082149	2.14E-06	NAP1L5
		rs520046194	13	71535726	4.51E-07	PTPRT
YW	b0	rs719752337	6	35773774	1.50E-07	FAM13A
		rs520172865	6	36075516	2.02E-07	HERC3
		rs109451695	6	36082149	1.41E-10	NAP1L5
		rs723099741	6	37224559	3.88E-07	FAM184B
		rs210865281	10	100236076	2.42E-06	PTPN21
		rs210122933	14	19246400	2.53E-06	SPIDR
		rs210000614	14	19427775	4.23E-08	PRKDC

	rs136337616	14	19986234	3.33E-06	PPDPFL
	rs209777308	14	20581354	1.99E-06	SNTG1
	rs109017499	14	21601179	5.09E-08	U6
	rs723032570	14	22820699	4.82E-08	XKR4
	rs109557968	14	23039018	3.33E-07	TMEM68
	rs521230847	14	23140778	1.19E-07	LYN
	rs453287612	14	23294566	2.57E-09	MOS
	rs453287612	14	23294566	2.57E-09	U1
	rs209373059	14	23376518	2.19E-12	CHCHD7
	rs209373059	14	23376518	2.19E-12	PLAG1
	rs137557469	14	23426105	1.87E-10	SDR16C5
	rs382928906	14	23488260	1.65E-16	SDR16C6
	rs208634699	14	23881038	1.82E-11	BPNT2
	rs136548249	14	24408789	6.24E-07	FAM110B
	rs1116439978	14	24593585	1.88E-09	UBXN2B
	rs379987725	14	24823807	2.06E-06	NSMAF
	rs208105290	14	25115153	1.17E-06	TOX
b1	rs719752337	6	35773774	1.88E-07	FAM13A
	rs520172865	6	36075516	8.61E-08	HERC3
	rs109451695	6	36082149	4.01E-10	NAP1L5
	rs723099741	6	37224559	1.30E-06	FAM184B
	rs210865281	10	100236076	1.35E-06	PTPN21
	rs210122933	14	19246400	2.26E-06	SPIDR
	rs210000614	14	19427775	5.94E-08	PRKDC
	rs136337616	14	19986234	1.46E-06	PPDPFL
	rs134659404	14	20463462	3.15E-06	SNTG1
	rs207915962	14	21253926	1.51E-06	ST18
	rs109017499	14	21601179	1.01E-07	U6
	rs723032570	14	22820699	4.41E-07	XKR4
	rs109557968	14	23039018	9.05E-07	TMEM68
	rs521230847	14	23140778	7.57E-07	LYN
	rs453287612	14	23294566	8.59E-08	U1
	rs453287612	14	23294566	8.59E-08	MOS
	rs209373059	14	23376518	1.79E-10	CHCHD7
	rs209373059	14	23376518	1.79E-10	PLAG1
	rs137557469	14	23426105	4.24E-09	SDR16C5
	rs382928906	14	23488260	8.69E-16	SDR16C6
	rs208634699	14	23881038	2.24E-10	BPNT2
	rs136548249	14	24408789	2.67E-06	FAM110B
	rs1116439978	14	24593585	6.85E-09	UBXN2B
	rs379987725	14	24823807	2.58E-06	NSMAF
	rs41621106	14	25159804	7.77E-09	TOX
	rs483170311	23	8897028	3.43E-06	ANKS1A
	rs483170311	23	8897028	3.43E-06	TAF11
	rs211065097	23	9306293	2.01E-06	PPARD
	rs718476723	25	25427100	2.99E-06	GSG1L

¹ AFC: age at first calving; SC: scrotal circumference; PWG: post-weaning weight gain; YW: yearling weight.

² b0: intercept of reaction norm; b1: slope of reaction norm

³ Chr: Chromosome

4.7 REFERENCES

- Aguilar, I, Misztal, I., Johnson, D. L., Legarra, A., Tsuruta, S., & Lawlor, T. J. (2010). Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score¹. *Journal of Dairy Science*, 93(2), 743–752. doi: 10.3168/jds.2009-2730
- Aguilar, Ignacio, Legarra, A., Cardoso, F., Masuda, Y., Lourenco, D., & Misztal, I. (2019). Frequentist p-values for large-scale-single step genome-wide association, with an application to birth weight in American Angus cattle. *Genetics Selection Evolution*, 51(1), 1–8. doi: 10.1186/s12711-019-0469-3
- Akbar, H., Schmitt, E., Ballou, M. A., Corrêa, M. N., DePeters, E. J., & Loor, J. J. (2013). Dietary lipid during late-pregnancy and early-lactation to manipulate metabolic and inflammatory gene network expression in dairy cattle liver with a focus on PPARs. *Gene Regulation and Systems Biology*, 7, GRSB-S12005.
- Alves, A. A. C., da Costa, R. M., Fonseca, L. F. S., Carnevalheiro, R., Ventura, R. V., Rosa, G. J. de M., & Albuquerque, L. G. (2022). A Random Forest-Based Genome-Wide Scan Reveals Fertility-Related Candidate Genes and Potential Inter-Chromosomal Epistatic Regions Associated With Age at First Calving in Nellore Cattle. *Frontiers in Genetics*, 13(May), 1–18. doi: 10.3389/fgene.2022.834724
- Ambrosini, D. P., Mendes Malhado, C. H., Filho, R. M., & Souza Carneiro, P. L. (2016). Interação genótipo x ambiente via modelos de normas de reação para características de crescimento em bovinos nelore. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, 51(2), 177–186. doi: 10.1590/S0100-204X2016000200010
- Armstrong, D. L., Reiff, A., Myones, B. L., Quismorio, F. P., Klein-Gitelman, M., McCurdy, D., ... Jacob, C. O. (2009). Identification of new SLE-associated genes with a two-step Bayesian study design. *Genes and Immunity*, 10(5), 446–456. doi: 10.1038/gene.2009.38
- Benesh, A. E., Nambiar, R., McConnell, R. E., Mao, S., Tabb, D. L., & Tyska, M. J. (2010). Differential localization and dynamics of class I myosins in the enterocyte microvillus. *Molecular Biology of the Cell*, 21(6), 970–978. doi: 10.1091/mbc.e09-07-0638
- Cardoso, F. F., & Tempelman, R. J. (2012). Linear reaction norm models for genetic merit prediction of Angus cattle under genotype by environment interaction. *Journal of Animal Science*, 90(7), 2130–2141. doi: 10.2527/jas.2011-4333
- Carvalho, R., Costilla, R., Neves, H. H. R., Albuquerque, L. G., Moore, S., & Hayes, B. J. (2019). Unraveling genetic sensitivity of beef cattle to environmental variation under tropical conditions. *Genetics Selection Evolution*, 1–14. doi: 10.1186/s12711-019-0470-x
- Carvalho Filho, I., Silva, D. A., Teixeira, C. S., Silva, T. L., Mota, L. F. M., Albuquerque, L. G., & Carnevalheiro, R. (2022). Heteroscedastic Reaction Norm Models Improve the Assessment of Genotype by Environment Interaction for Growth,

- Reproductive, and Visual Score Traits in Nellore Cattle. *Animals*, 12(19). doi: 10.3390/ani12192613
- Cesar, A. S. M., Regitano, L. C. A., Mourão, G. B., Tullio, R. R., Lanna, D. P. D., Nassu, R. T., ... Coutinho, L. L. (2014). Genome-wide association study for intramuscular fat deposition and composition in Nellore cattle. *BMC Genetics*, 15(1), 1–15. doi: 10.1186/1471-2156-15-39
- Chang, C. C., Chow, C. C., Tellier, L. C. A. M., Vattikuti, S., Purcell, S. M., & Lee, J. J. (2015). Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience*, 4(7), 1–16. doi: 10.1186/s13742-015-0047-8
- Chen, J., Bardes, E. E., Aronow, B. J., & Jegga, A. G. (2009). ToppGene Suite for gene list enrichment analysis and candidate gene prioritization. *Nucleic Acids Research*, 37(SUPPL. 2), 305–311. doi: 10.1093/nar/gkp427
- Chiaia, H. L. J., De Lemos, M. V. A., Venturini, G. C., Aboujaoude, C., Berton, M. P., Feitosa, F. B., ... Baldi, F. (2015). Genotype × environment interaction for age at first calving, scrotal circumference, and yearling weight in Nellore cattle using reaction norms in multitrait random regression models. *Journal of Animal Science*, 93(4), 1503–1510. doi: 10.2527/jas.2014-8217
- Christians, J. K., de Zwaan, D. R., & Fung, S. H. Y. (2013). Pregnancy Associated Plasma Protein A2 (PAPP-A2) Affects Bone Size and Shape and Contributes to Natural Variation in Postnatal Growth in Mice. *PLoS ONE*, 8(2). doi: 10.1371/journal.pone.0056260
- Daly, R. J., Sanderson, G. M., Janes, P. W., & Sutherland, R. L. (1996). Cloning and characterization of GRB14, a novel member of the GRB7 gene family. *Journal of Biological Chemistry*, 271(21), 12502–12510. doi: 10.1074/jbc.271.21.12502
- Ealy, A. D., Yang, Q. E., Ozawa, M., & Johnson, S. E. (2012). *Expression Profiling and Potential Functions of Protein Kinase C Delta During Early Bovine Embryo Development*. Oxford University Press.
- Falconer, D. S., & Mackay, T. F. C. (1996). Introduction to quantitative genetics. In *Introduction to quantitative genetics* (4th ed.). Harlow, Essex: Longman.
- Fernandes Júnior, G. A., Carneiro, R., de Oliveira, H. N., Sargolzaei, M., Costilla, R., Ventura, R. V., ... de Albuquerque, L. G. (2021). Imputation accuracy to whole-genome sequence in Nellore cattle. *Genetics Selection Evolution*, 53(1), 1–10. doi: 10.1186/s12711-021-00622-5
- Foulley, J. L., & Quaas, R. L. (1995). Heterogeneous variances in Gaussian linear mixed models. *Genetics Selection Evolution*, 27(3), 211. doi: 10.1186/1297-9686-27-3-211
- Girroir, E. E., Hollingshead, H. E., He, P., Zhu, B., Perdew, G. H., & Peters, J. M. (2008). Quantitative expression patterns of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ (PPAR β/δ) protein in mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 371(3), 456–461.

- Goddard, M. E., Hayes, B. J., & Meuwissen, T. H. E. (2011). Using the genomic relationship matrix to predict the accuracy of genomic selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 128(6), 409–421. doi: 10.1111/j.1439-0388.2011.00964.x
- Guney, E., Garcia-Garcia, J., & Oliva, B. (2014). GUILDify: A web server for phenotypic characterization of genes through biological data integration and network-based prioritization algorithms. *Bioinformatics*, 30(12), 1789–1790. doi: 10.1093/bioinformatics/btu092
- Heine, P. A., Taylor, J. A., Iwamoto, G. A., Lubahn, D. B., & Cooke, P. S. (2000). Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor- α knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(23), 12729–12734. doi: 10.1073/pnas.97.23.12729
- Holt, L. J., & Siddle, K. (2005). Grb10 and Grb14: Enigmatic regulators of insulin action - And more? *Biochemical Journal*, 388(2), 393–406. doi: 10.1042/BJ20050216
- Huang, R., & Poduslo, S. E. (2006). CYP19 haplotypes increase risk for Alzheimer's disease. *Journal of Medical Genetics*, 43(8), 1–7. doi: 10.1136/jmg.2005.039461
- Irano, N., De Camargo, G. M. F., Costa, R. B., Terakado, A. P. N., Magalhães, A. F. B., Silva, R. M. D. O., ... De Albuquerque, L. G. (2016). Genome-wide association study for indicator traits of sexual precocity in Nellore cattle. *PLoS ONE*, 11(8), 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0159502
- Jankovicova, J., Frolikova, M., Sebkova, N., Simon, M., Cupperova, P., Lipcseyova, D., ... Dvorakov-Hortova, K. (2016). Characterization of tetraspanin protein CD81 in mouse spermatozoa and bovine gametes. *Reproduction*, 152(6), 785–793. doi: 10.1530/REP-16-0304
- Jin, Y., Zhou, T., Geng, X., Liu, S., Chen, A., Yao, J., ... Liu, Z. (2017). A genome-wide association study of heat stress-associated SNPs in catfish. *Animal Genetics*, 48(2), 233–236. doi: 10.1111/age.12482
- Johnson, R. C., Nelson, G. W., Troyer, J. L., Lautenberger, J. A., Kessing, B. D., Winkler, C. A., & O'Brien, S. J. (2010). Accounting for multiple comparisons in a genome-wide association study (GWAS). *BMC Genomics*, 11(1), 2–7. doi: 10.1186/1471-2164-11-724
- Kim, E. S., Elbeltagy, A. R., Aboul-Naga, A. M., Rischkowsky, B., Sayre, B., Mwacharo, J. M., & Rothschild, M. F. (2016). Multiple genomic signatures of selection in goats and sheep indigenous to a hot arid environment. *Heredity*, 116(3), 255–264. doi: 10.1038/hdy.2015.94
- Klopcic, M. (2009). *Breeding for robustness in cattle*. Wageningen Academic Pub.
- Knap, P. W., & Su, G. (2008). Genotype by environment interaction for litter size in pigs as quantified by reaction norms analysis. *Animal*, 2(12), 1742–1747. doi: 10.1017/S1751731108003145
- Lau, P., Bailey, P., Dowhan, D. H., & Muscat, G. E. O. (1999). Exogenous expression

- of a dominant negative ROR α 1 vector in muscle cells impairs differentiation: ROR α 1 directly interacts with p300 and MyoD. *Nucleic Acids Research*, 27(2), 411–420. doi: 10.1093/nar/27.2.411
- Leal-Gutiérrez, J. D., Rezende, F. M., Elzo, M. A., Johnson, D., Peñagaricano, F., & Mateescu, R. G. (2018). Structural Equation Modeling and Whole-Genome Scans Uncover Chromosome Regions and Enriched Pathways for Carcass and Meat Quality in Beef. *Frontiers in Genetics*, 9(November), 1–13. doi: 10.3389/fgene.2018.00532
- Li, R., Li, C., Chen, H., Li, R., Chong, Q., Xiao, H., & Chen, S. (2020). Genome-wide scan of selection signatures in Dehong humped cattle for heat tolerance and disease resistance. *Animal Genetics*, 51(2), 292–299. doi: 10.1111/age.12896
- Magalhães, A. F. B., De Camargo, G. M. F., Fernandes Junior, G. A., Gordo, D. G. M., Tonussi, R. L., Costa, R. B., ... De Albuquerque, L. G. (2016). Genome-Wide Association Study of Meat Quality Traits in Nellore Cattle. *PLoS ONE*, 11(6), 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0157845
- Mao, X., Sahana, G., de Koning, D. J., & Guldbbrandsen, B. (2016). Genome-wide association studies of growth traits in three dairy cattle breeds using whole-genome sequence data. *Journal of Animal Science*, 94(4), 1426–1437. doi: 10.2527/jas.2015-9838
- Masuda, Y. (2020). *User's Manual for QCF90*.
- McLaren, W., Gil, L., Hunt, S. E., Riat, H. S., Ritchie, G. R. S., Thormann, A., ... Cunningham, F. (2016). The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biology*, 17(1), 1–14. doi: 10.1186/s13059-016-0974-4
- Misztal, I., Tsuruta, S., Strabel, T., Auvray, B., Druet, T., & Lee, D. H. (2002). 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, August 19-23, 2002, Montpellier, France. *7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 2001–2002.
- Mota, L F M, Fernandes Jr, G. A., Herrera, A. C., Scalez, D. C. B., Espigolan, R., Carneiro, R., ... Albuquerque, L. G. (2020). Genomic reaction norm models exploiting genotype x environment interaction on sexual precocity indicator traits in Nellore cattle. *Animal Genetics*, 51(December 2019), 210–223. doi: 10.1111/age.12902
- Mota, Lucio F.M., Lopes, F. B., Fernandes Júnior, G. A., Rosa, G. J. M., Magalhães, A. F. B., Carneiro, R., & Albuquerque, L. G. (2020). Genome-wide scan highlights the role of candidate genes on phenotypic plasticity for age at first calving in Nellore heifers. *Scientific Reports*, 10(1), 1–13. doi: 10.1038/s41598-020-63516-4
- Mota, Lucio F.M., Santos, S. W. B., Júnior, G. A. F., Bresolin, T., Mercadante, M. E. Z., Silva, J. A. V., ... Albuquerque, L. G. (2022). Meta-analysis across Nellore cattle populations identifies common metabolic mechanisms that regulate feed efficiency-related traits. *BMC Genomics*, 23(1), 1–12. doi: 10.1186/s12864-022-

08671-w

- Naeem, A., Drackley, J. K., Stamey, J., & Loor, J. J. (2012). Role of metabolic and cellular proliferation genes in ruminal development in response to enhanced plane of nutrition in neonatal Holstein calves. *Journal of Dairy Science*, 95(4), 1807–1820.
- Neganova, I., Al-Qassab, H., Heffron, H., Selman, C., Choudhury, A. I., Lingard, S. J., ... Withers, D. J. (2007). Role of central nervous system and ovarian insulin receptor substrate 2 signaling in female reproductive function in the mouse. *Biology of Reproduction*, 76(6), 1045–1053. doi: 10.1095/biolreprod.106.059360
- Nirea, K. G., & Meuwissen, T. H. E. (2017). Improving production efficiency in the presence of genotype by environment interactions in pig genomic selection breeding programmes. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 134(2), 119–128. doi: 10.1111/jbg.12250
- Ohnami, N., Nakamura, A., Miyado, M., Sato, M., Kawano, N., Yoshida, K., ... Umezawa, A. (2012). CD81 and CD9 work independently as extracellular components upon fusion of sperm and oocyte. *Biology Open*, 1(7), 640–647. doi: 10.1242/bio.20121420
- Oliveira, D. P., Lourenco, D. A. L., Tsuruta, S., Misztal, I., Santos, D. J. A., de Araújo Neto, F. R., ... Tonhati, H. (2018). Reaction norm for yearling weight in beef cattle using single-step genomic evaluation1. *Journal of Animal Science*, 96(1), 27–34. doi: 10.1093/jas/skx006
- Öz, O. K., Millsaps, R., Welch, R., Birch, J., & Zerwekh, J. E. (2001). Expression of aromatase in the human growth plate. *Journal of Molecular Endocrinology*, 27(2), 249–253. doi: 10.1677/jme.0.0270249
- Pereira, G. R., Barcellos, J. O. J., Sessim, A. G., Tarouco, J. U., Feijó, F. D., Neto, J. B., ... Canozzi, M. E. A. (2017). Relationship of post-weaning growth and age at puberty in crossbred beef heifers. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 46(5), 413–420. doi: 10.1590/S1806-92902017000500007
- Pérez-Enciso, M., Rincón, J. C., & Legarra, A. (2015). Sequence- vs. chip-assisted genomic selection: accurate biological information is advised. *Genetics Selection Evolution*, 47(1), 43. doi: 10.1186/s12711-015-0117-5
- Pham, K., Langlais, P., Zhang, X., Chao, A., Zingsheim, M., & Yi, Z. (2012). Insulin-stimulated phosphorylation of protein phosphatase 1 regulatory subunit 12B revealed by HPLC-ESI-MS/MS. *Proteome Science*, 10(1), 52. doi: 10.1186/1477-5956-10-52
- Pierce, C. F., Brown, V. R., Olsen, S. C., Boggiatto, P., Pedersen, K., Miller, R. S., ... Smyser, T. J. (2020). Loci Associated With Antibody Response in Feral Swine (*Sus scrofa*) Infected With *Brucella suis*. *Frontiers in Veterinary Science*, 7(November), 1–15. doi: 10.3389/fvets.2020.554674
- Raidan, F S S, Passafaro, T. L., Fragomeni, B. O., Josahkian, L. A., Pereira, I. G., &

- Toral, F. L. B. (2015). Genotype $\times$ environment interaction in individual performance and progeny tests in beef cattle. *Journal of Animal Science*, 93, 920–933. doi: 10.2527/jas2014-7983
- Raidan, Fernanda S S, Santos, D. C. C., Moraes, M. M., Araújo, A. E. M., Ventura, H. T., Bergmann, J. A. G., ... Toral, F. L. B. (2016). Selection of performance-tested young bulls and indirect responses in commercial beef cattle herds on pasture and in feedlots. *Genetics Selection Evolution*, 48(1), 1–11. doi: 10.1186/s12711-016-0265-2
- Raspé, E., Duez, H., Gervois, P., Fiévet, C., Fruchart, J. C., Besnard, S., ... Staels, B. (2001). Transcriptional Regulation of Apolipoprotein C-III Gene Expression by the Orphan Nuclear Receptor ROR α . *Journal of Biological Chemistry*, 276(4), 2865–2871. doi: 10.1074/jbc.M004982200
- Rezende, F. M., Dietsch, G. O., & Peñagaricano, F. (2018). Genetic dissection of bull fertility in US Jersey dairy cattle. *Animal Genetics*, 49(5), 393–402. doi: 10.1111/age.12710
- Ribeiro, S., Eler, J. P., Pedrosa, V. B., Rosa, G. J. M., Ferraz, J. B. S., & Balieiro, J. C. C. (2017). Genotype by environment interaction for yearling weight in Nellore cattle applying reaction norms models. *Animal Production Science*. doi: 10.1071/AN17048
- Rossi, U. A., Hasenauer, F. C., Caffaro, M. E., Neumann, R., Salatin, A., Poli, M. A., & Rossetti, C. A. (2017). A haplotype at intron 8 of PTPRT gene is associated with resistance to Brucella infection in Argentinian creole goats. *Veterinary Microbiology*, 207(February), 133–137. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.06.001
- Sahana, G., Guldbrandtsen, B., Thomsen, B., Holm, L.-E., Panitz, F., Brøndum, R. F., ... Lund, M. S. (2014). Genome-wide association study using high-density single nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastitis traits in dairy cattle1. *Journal of Dairy Science*, 97(11), 7258–7275. doi: 10.3168/jds.2014-8141
- Santana, M. H. A., Utsunomiya, Y. T., Neves, H. H. R., Gomes, R. C., Garcia, J. F., Fukumasu, H., ... Ferraz, J. B. S. (2014). Genome-wide association study for feedlot average daily gain in Nellore cattle (*Bos indicus*). *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 131(3), 210–216. doi: 10.1111/jbg.12084
- Santana, M. L., Pereira, R. J., Bignardi, A. B., Ayres, D. R., Menezes, G. R. O., Silva, L. O. C., ... Albuquerque, L. G. (2016). Structure and genetic diversity of Brazilian Zebu cattle breeds assessed by pedigree analysis. *Livestock Science*, 187, 6–15. doi: 10.1016/j.livsci.2016.02.002
- Saowaphak, P., Duangjinda, M., Plaengkaeo, S., Suwannasing, R., & Boonkum, W. (2017). Genetic correlation and genome-wide association study (GWAS) of the length of productive life, days open, and 305-days milk yield in crossbred holstein dairy cattle. *Genetics and Molecular Research*, 16(2), 1–11. doi: 10.4238/gmr16029091

- Sargolzaei, M., Chesnais, J. P., & Schenkel, F. S. (2014). A new approach for efficient genotype imputation using information from relatives. *BMC Genomics*, *15*(1). doi: 10.1186/1471-2164-15-478
- Schäff, C., Börner, S., Hacke, S., Kautzsch, U., Sauerwein, H., Spachmann, S. K., ... Kuhla, B. (2013). Increased muscle fatty acid oxidation in dairy cows with intensive body fat mobilization during early lactation. *Journal of Dairy Science*, *96*(10), 6449–6460.
- Shi, Y., Hon, M., & Evans, R. M. (2002). The peroxisome proliferator-activated receptor δ , an integrator of transcriptional repression and nuclear receptor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(5), 2613–2618. doi: 10.1073/pnas.052707099
- Smith, T. P. L., Grosse, W. M., Freking, B. A., Roberts, A. J., Stone, R. T., Casas, E., ... Keele, J. W. (2001). Sequence evaluation of four pooled-tissue normalized bovine cDNA libraries and construction of a gene index for cattle. *Genome Research*, *11*(4), 626–630. doi: 10.1101/gr.170101
- Taye, M., Lee, W., Caetano-Anolles, K., Dessie, T., Hanotte, O., Mwai, O. A., ... Kim, H. (2017). Whole genome detection of signature of positive selection in African cattle reveals selection for thermotolerance. *Animal Science Journal*, *88*(12), 1889–1901. doi: 10.1111/asj.12851
- Utsunomiya, Y. T., do Carmo, A. S., Carvalheiro, R., Neves, H. H. R., Matos, M. C., Zavarez, L. B., ... Garcia, J. F. (2013). Genome-wide association study for birth weight in Nellore cattle points to previously described orthologous genes affecting human and bovine height. *BMC Genetics*, *14*. doi: 10.1186/1471-2156-14-52
- VanRaden, P. M. (2008). Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. *Journal of Dairy Science*, *91*(11), 4414–4423. doi: 10.3168/jds.2007-0980
- Wang, X., Inoue, S., Gu, J., Miyoshi, E., Noda, K., Li, W., ... Taniguchi, N. (2005). Dysregulation of TGF- β 1 receptor activation leads to abnormal lung development and emphysema-like phenotype in core fucose-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(44), 15791–15796. doi: 10.1073/pnas.0507375102
- Wickramasinghe, S., Rincon, G., & Medrano, J. F. (2011). Variants in the pregnancy-associated plasma protein-A2 gene on Bos taurus autosome 16 are associated with daughter calving ease and productive life in Holstein cattle. *Journal of Dairy Science*, *94*(3), 1552–1558. doi: 10.3168/jds.2010-3237
- Wu, T., Hu, E., Xu, S., Chen, M., Guo, P., Dai, Z., ... Yu, G. (2021). clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *Innovation*, *2*(3), 100141. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100141
- Xiao, C., Deng, J., Zeng, L., Sun, T., Yang, Z., & Yang, X. (2021). Transcriptome Analysis Identifies Candidate Genes and Signaling Pathways Associated With Feed Efficiency in Xiayan Chicken . *Frontiers in Genetics* , Vol. 12. Retrieved from <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.607719>

- Yu, G., Wang, L. G., Han, Y., & He, Q. Y. (2012). ClusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, 16(5), 284–287. doi: 10.1089/omi.2011.0118
- Yu, M., Wang, H., Xu, Y., Yu, D., Li, D., Liu, X., & Du, W. (2015). Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) promotes myoblast proliferation and skeletal muscle growth of embryonic chickens via the PI3K/Akt signalling pathway. *Cell Biology International*, 39(8), 910–922. doi: <https://doi.org/10.1002/cbin.10466>
- Zhou, G. Bin, Liu, G. S., Meng, Q. G., Liu, Y., Hou, Y. P., Wang, X. X., ... Zhu, S. E. (2009). Tetraspanin CD9 in bovine oocytes and its role in fertilization. *Journal of Reproduction and Development*, 55(3), 305–308. doi: 10.1262/jrd.20099