

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

**IMPUTAÇÃO DE SEQUÊNCIA COMPLETA DO CROMOSSOMO X E  
ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA PARA CARACTERÍSTICAS DA  
REPRODUÇÃO NA RAÇA HOLANDÊS**

TATIANA CORTEZ DE SOUZA

**SALVADOR – BAHIA**

**AGOSTO – 2025**



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ZOOTECNIA

**IMPUTAÇÃO DE SEQUÊNCIA COMPLETA DO CROMOSSOMO X E  
ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA PARA CARACTERÍSTICAS DA  
REPRODUÇÃO NA RAÇA HOLANDÊS**

TATIANA CORTEZ DE SOUZA

Zootecnista

**SALVADOR – BA**

**AGOSTO – 2025**

TATIANA CORTEZ DE SOUZA

**IMPUTAÇÃO DE SEQUÊNCIA COMPLETA DO CROMOSSOMO X E  
ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA PARA CARACTERÍSTICAS DA  
REPRODUÇÃO NA RAÇA HOLANDÊS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Zootecnia.

Área de Concentração: Melhoramento Animal.

Orientador: Prof. Dr. Luís Fernando Batista Pinto

**SALVADOR – BA**

**AGOSTO – 2025**

Dados internacionais de catalogação-na-publicação  
(SIBI/UFBA/Biblioteca Universitária Reitor Macedo Costa)

Souza, Tatiana Cortez de.

Imputação de sequência completa do cromossomo X e associação genômica ampla para características da reprodução na raça Holandês / Tatiana Cortez de Souza. - 2025.  
172 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Luís Fernando Batista Pinto.

Tese (doutorado) - Universidade Federal da Bahia, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Salvador, 2025.

1. Zootecnia. 2. Reprodução animal. 3. Bovinos de leite - Reprodução. 4. Bovinos de leite - Fecundidade. 5. Bovinos de leite - Melhoramento genético. 6. Genômica. I. Pinto, Luís Fernando Batista. II. Universidade Federal da Bahia. Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia. III. Título.

CDD - 636.20821  
CDU - 636.082

**IMPUTAÇÃO DE SEQUÊNCIA COMPLETA DO CROMOSSOMO X E  
ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA PARA CARACTERÍSTICAS DA  
REPRODUÇÃO NA RAÇA HOLANDÊS**

Tatiana Cortez de Souza

Tese defendida e aprovada para obtenção do grau de Doutor em Zootecnia

Salvador, 22 de agosto de 2025

Comissão examinadora:



---

**Dr. Luís Fernando Batista Pinto**  
UFBA  
Orientador / Presidente



---

**Dra. Hinayah Rojas de Oliveira**  
Purdue University



---

**Dr. Luiz Fernando Brito**  
Purdue University



---

**Dra. Tatiane Seleguim Chud**  
PEAK – URUS Group LP



---

**Dr. Victor Breno Pedrosa**  
Neo Gene Corporation

## **BIOGRAFIA DA AUTORA**

Tatiana Cortez de Souza, filha de Ricardo Antonio Appolinário de Souza e Vera Regina Cortez de Souza, nascida em 31 de março de 1993, na cidade de Salvador, estado da Bahia. Concluiu o curso de formação geral em 2010, e iniciou o curso de Zootecnia em 2011, concluindo a graduação em 2016. Em 2017 ingressou no programa de Pós-Graduação em Zootecnia, pela Universidade Federal da Bahia, como bolsista CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior), sob a orientação do Professor Dr. Luis Fernando Batista Pinto, defendendo a dissertação intitulada “ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA APLICADA A VARIÁVEIS DE CARÇAÇA EM OVINOS DA RAÇA SANTA INÊS” em abril de 2019.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

*José de Alencar*

“Comece fazendo o que é necessário, depois o que é possível,  
e de repente você estará fazendo o impossível.”

*São Francisco de Assis*

Deus, muito obrigada!

## DEDICATÓRIA

À minha família, em especial aos meus pais, dedico esta tese com todo o carinho e reconhecimento. Sou profundamente grata por sempre acreditarem em minhas escolhas e por caminharem ao meu lado com confiança, certos de que eu estava trilhando o melhor caminho para o meu futuro, agradeço pelo amor, apoio constante e pela paciência em todos os momentos desta caminhada. Foram suas palavras de incentivo e confiança em minhas decisões que me deram força para seguir adiante, mesmo nos desafios mais difíceis, ter vocês ao meu lado foram essenciais para que esta conquista se tornasse possível. Obrigada por acreditarem em mim mesmo nos momentos em que eu duvidei, esta conquista é tão minha quanto de vocês. Também agradeço, com carinho, a todos que cruzaram meu caminho e deixaram, de alguma forma, uma marca nesta caminhada.

## AGRADECIMENTOS

Nesta trajetória, entrego minha mais profunda gratidão a Deus por ter sustentado minha caminhada com sabedoria, serenidade, saúde, coragem e discernimento, fortalecendo-me até nos dias mais desafiadores e concedendo-me persistência e fé para seguir adiante.

Em primeiro lugar, agradeço aos meus pais, Ricardo e Vera, por todo o apoio e pelos conselhos ao longo dessa caminhada. Obrigada por me encorajarem a seguir em frente, por estarem sempre presentes com palavras sábias nos momentos de dúvida, e por acreditarem no meu potencial. Cada orientação foi essencial para que eu tomasse as melhores decisões. Sou profundamente grata por me ajudarem a vencer mais essa etapa da minha vida, guiada pelos valores e pela educação que me transmitiram, e que continuam a me tornar uma pessoa melhor a cada dia. Vocês são minha base, meu alicerce, e a maior referência de força e amor que levo comigo em tudo o que faço.

À minha irmã gêmea Taiana (minha TWIN, forma carinhosa que nos chamamos) que esteve ao meu lado durante toda essa caminhada. Trilhamos juntas mais esse capítulo das nossas vidas, compartilhando conquistas, desafios e os melhores momentos. Sou imensamente grata por ter vivido essa jornada com minha melhor amiga e companheira de vida ao meu lado.

Agradeço aos meus irmãos, Guido e Gabriela, por serem parte essencial da minha vida e por estarem presentes nos momentos em que mais precisei do acolhimento da família. Sou grata pelos encontros leves e pelas conversas que ajudaram a aliviar o peso dos dias difíceis, tornando essa caminhada mais leve e cheia de carinho.

Agradeço ao Alexandre por ter compartilhado comigo todo esse período do doutorado, tornando meus dias mais leves com seu apoio constante. Sua presença ao meu lado foi essencial para que essa trajetória fosse mais serena. Nos momentos difíceis, você soube me oferecer calma, equilíbrio e as pausas necessárias para que tudo se realinhasse e eu pudesse seguir em frente com mais tranquilidade, sabendo que eu tenho ao meu lado um companheiro que acredita em mim.

A todos os meus familiares e amigos, que confiam e acreditam em mim.

Ao amigo que fiz durante a pós-graduação, Henrique Mulim, que se tornou um verdadeiro amigo que o doutorado me deu. Sou grata pelo trio que formamos, eu, você e a Tai, uma amizade sincera e honesta, na qual pudemos compartilhar momentos especiais ao longo dos nossos doutorados. Nos EUA, nossa amizade se fortaleceu, e percebemos que vai muito além de colegas de pós-graduação: é uma amizade para a vida. Somos sinceros e honestos uns com os outros, conseguimos desabafar, compartilhar nossas vidas e inseguranças. Mesmo quando a verdade dói, ela é sempre dita com honestidade, para que possamos crescer juntos cada vez mais.

Ao Prof. Dr. Luis Fernando Batista Pinto, pelos ensinamentos, orientação ao longo dos anos.

Um agradecimento especial a todos os membros do Projeto Bahia (Dr. Luiz Fernando Brito, Dr. Flávio Schenkel, Dra. Tati Chud, Dr. Victor Pedrosa, Dra. Hinayah Oliveira, Dr. Luís Paulo, Dra. Taiana Cortez e Dra. Valdecy Cruz, Dr. Gerson Oliveira Junior e Dr. Luis Fernando Pinto) pelas reuniões quinzenais, nas quais aprendi muito e que foram fundamentais para a conclusão da minha pesquisa ao lado de grandes doutores na área. Ao professor Dr. Luís Fernando Brito, meu sincero agradecimento por acreditar em mim e permitir que eu realizasse meu doutorado sanduíche nos EUA em seu laboratório na Universidade de Purdue. Também agradeço ao professor Dr. Flávio Schenkel por confiar em mim e viabilizar o desenvolvimento da pesquisa do meu doutorado com os dados de seu laboratório.

A Universidade Federal da Bahia e Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, que me permitiram realizar mais essa etapa na minha vida.

À Fundação de amparo à pesquisa do estado da Bahia (FAPESB), pela concessão da bolsa de doutorado, e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de doutorado sanduíche.

A todos os docentes do programa de pós-graduação, cujo comprometimento, dedicação nos ensinamentos foram fundamentais para o meu desenvolvimento acadêmico e pessoal ao longo dessa trajetória.

Ao grupo de estudos em Genética e Melhoramento Animal da UFBA, pelo aprendizado, questionamentos e sugestões nas reuniões.

Aos colegas que encontrei durante o período de pós-graduação, agradeço a companhia nos momentos de estudo e pesquisa, que tornaram essa jornada mais leve e enriquecedora, além de terem contribuído para meu desenvolvimento acadêmico.

Aos colegas que fiz durante o doutorado sanduíche na Universidade de Purdue, agradeço por tornarem essa jornada de aprendizado e a experiência de viver fora do país muito mais gratificante. Foi um privilégio compartilhar conhecimento e vivências com vocês ao longo desse período. Obrigada por tornarem minha trajetória leve e produtiva.

A todos que contribuíram de alguma forma para que fosse possível a minha formação.

**Muito Obrigada!**

## LISTA DE FIGURAS

### Capítulo 01

Página

- Figura 1 - Relação entre as frequências alélicas menores (MAF) das variantes do cromossomo X na região não-PAR nos dados reais e imputados, com base na imputação da etapa 2 realizada pelos softwares FindHap e Minimac em diferentes cenários. .... 52
- Figura 2 - Relação entre as frequências alélicas menores (MAF) das variantes do cromossomo X na região PAR nos dados reais e imputados, com base na imputação da etapa 2 realizada pelos softwares FindHap e Minimac em diferentes cenários. .... 53

### Capítulo 02

Página

- Figura 1 - Manhattan plot para idade ao primeiro serviço (IPS), onde SNPs significativos ao nível genômico são destacados em vermelho e gráfico Q-Q da distribuição entre p-valores observados e esperados, com fator de inflação ( $\lambda$ ) de aproximadamente 1,00. .... 76
- Figura 2 - Manhattan plot para parto ao primeiro serviço (IPPS), onde SNPs significativos ao nível genômico são destacados em vermelho, e gráfico Q-Q da distribuição entre p-valores observados e esperados, com fator de inflação ( $\lambda$ ) de aproximadamente 1,00. .... 80
- Figura 3 - Manhattan plot para dias ao parto (DA), onde SNPs significativos ao nível genômico são destacados em vermelho, e gráfico Q-Q da distribuição entre p-valores observados e esperados, com fator de inflação ( $\lambda$ ) de aproximadamente 1,00. .... 83

## LISTA DE TABELAS

### Capítulo 01

|  | Página |
|--|--------|
| Tabela 1 - Número de animais e SNPs antes e depois do controle de qualidade (QC) dos genótipos nos cinco painéis de densidade média (P1 a P5) utilizados para genotipagem de bovinos Holandeses Canadianos. ....   | 45     |
| Tabela 2 - Número de animais nas populações de referência e validação para cada cenário. ....  | 46     |
| Tabela 3 - Médias das correlações alélicas (R) e taxas de concordância genotípica (CR) com base em diferentes cenários e ETAPAS de imputação (ETAPA 1: imputação para um painel consolidado de média densidade (~65k), ETAPA 2: imputação para um painel de alta densidade (~295k) de variantes nos autossomos e no cromossomo X de bovinos Holandeses. .... | 49     |

### Capítulo 02

|   | Página |
|---|--------|
| Tabela 1 - Números de vacas e polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), por característica analisada, antes e depois do controle de qualidade. ....  | 72     |
| Tabela 2 - SNPs associados com idade ao primeiro serviço (IPS) em vacas Holandês, cromossomo (BTA), posição (bp), menor frequência alélica (MAF), probabilidade do teste de associação (p-valor), identificação do gene no Ensembl (gene), código do gene e tipo de gene. ....                                  | 77     |
| Tabela 3 - SNPs associados com parto ao primeiro serviço (IPPS) em vacas Holandês, cromossomo (BTA), posição (bp), menor frequência alélica (MAF), probabilidade do teste de associação (p-valor), identificação do gene no Ensembl (Gene), código do gene (Nome), tipo de gene e região dentro do genoma. .... | 82     |
| Tabela 4 - SNPs associados com dias aberto (DA) em vacas Holandês, incluindo cromossomo (BTA), posição (bp), menor frequência alélica (MAF), probabilidade do teste de associação (p-valor), identificação do gene no Ensembl (Gene), código do gene (Nome), tipo de gene e região dentro do genoma. ....       | 84     |

## LISTA DE SIGLAS

- A – Autossômico  
 CR – Taxa de concordância  
 DA – Dias em aberto  
 GO – Ontologia genética  
 GRM - matriz de relacionamento baseada na genômica  
 GWAS – Estudo de associação genômica ampla  
 HD – Alta densidade  
 IPS – Idade ao primeiro parto  
 LD – Desequilíbrio de ligação  
 MAF – Frequência do alelo menor  
 MD – Média densidade  
 Me – Número de segmentos cromossômicos independentes  
 MLMA – Modelo Linear Misto de Associação  
 N – Número  
 Ne – Tamanho efetivo da população  
 NoPAR – Região não autossomal  
 P – P-valor  
 P1 – Illumina BovineSNP50 BeadChip, Versão 1  
 P2 – Axiom STGen100 GenVis Medium Density V2  
 P2 – Illumina BovineSNP50 BeadChip, Versão 2  
 P4 – Zoetis ZBU Medium Density  
 P5 – Zoetis ZBM Medium Density  
 PAR – Região pseudo-autossômica;  
 IPPS – Intervalo entre parto e primeiro serviço  
 QC – Controle de qualidade  
 R – Correlação alélica  
 S1<sup>A</sup>, S2<sup>A</sup>, S3<sup>A</sup>, S4<sup>A</sup>, S5<sup>A</sup>, S6<sup>A</sup> - cenários 1 a 6 de imputação nos autossomos  
 S1<sup>X</sup>, S2<sup>X</sup>, S3<sup>X</sup>, S4<sup>X</sup>, S5<sup>X</sup>, S6<sup>X</sup> - cenários 1 a 6 de imputação no cromossomo X completo  
 S1<sup>PAR</sup>, S2<sup>PAR</sup>, S3<sup>PAR</sup>, S4<sup>PAR</sup>, S5<sup>PAR</sup>, S6<sup>PAR</sup> - cenários 1 a 6 de imputação no segmento pseudo-autossômico do cromossomo X  
 S1<sup>Não-PAR</sup>, S2<sup>Não-PAR</sup>, S3<sup>Não-PAR</sup>, S4<sup>Não-PAR</sup>, S5<sup>Não-PAR</sup>, S6<sup>Não-PAR</sup> - cenários 1 a 6 de imputação no segmento não-pseudo-autossômico do cromossomo X  
 SNPs – Polimorfismos de nucleotídeo único  
 WGS – Sequência completa do genoma  
 X – Cromossomo sexual  
 X-NoPAR – Cromossomo sexual sem a região PAR

## SUMÁRIO

Página

|  |    |
|--|----|
| <b>Imputação de sequência completa do cromossomo x e associação genômica ampla para características da reprodução na raça holandês</b> |    |
| RESUMO GERAL.....  | 16 |
| ABSTRACT.....  | 17 |
| INTRODUÇÃO GERAL .....   | 18 |
| REVISÃO DE LITERATURA GERAL .....  | 20 |
| Imputação de genótipos .....   | 20 |
| Fatores que afetam a acurácia de imputação.....  | 21 |
| Seleção para características ligadas a fertilidade .....   | 22 |
| Cromossomo X .....   | 23 |
| Estudo de Associação Genômica Ampla.....   | 25 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....  | 27 |

### Capítulo 01

#### **Acurácia da imputação genotípica de variantes no cromossomo X em bovinos Holandês com base em diferentes softwares e estratégias de imputação**

|  |    |
|--|----|
| RESUMO .....                           | 37 |
| ABSTRACT.....                          | 39 |
| INTRODUÇÃO .....                       | 41 |
| MATERIAL E MÉTODOS .....               | 44 |
| Declaração de Ética.....               | 44 |
| Banco de dados .....                   | 44 |
| Controle de Qualidade .....            | 45 |
| Cenários de Imputação Genotípica ..... | 45 |
| Software de imputação.....             | 46 |
| Acurácia da Imputação Genotípica ..... | 47 |
| RESULTADOS .....                       | 47 |
| DISCUSSÃO .....                        | 55 |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| CONCLUSÕES .....                | 59 |
| AGRADECIMENTOS.....             | 60 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 60 |

## Capítulo 02

### **Associação genômica ampla para características de fertilidade em vacas Holandês utilizando sequência completa do genoma**

|   |     |
|---|-----|
| RESUMO .....  | 67  |
| ABSTRACT.....   | 68  |
| INTRODUÇÃO .....                                      | 69  |
| MATERIAL E MÉTODOS .....                              | 70  |
| Declaração de Ética.....                              | 70  |
| Características analisadas.....                       | 71  |
| Genótipos e seu Controle de Qualidade.....            | 71  |
| Análise de associação.....                            | 72  |
| Correção de múltiplos testes .....                    | 73  |
| Análises genômicas funcionais .....                   | 74  |
| RESULTADOS E DISCUSSÃO.....                           | 74  |
| Idade no primeiro serviço (IPS).....                  | 74  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço (IPPS) ..... | 79  |
| Dias aberto (DA).....                                 | 83  |
| CONCLUSÕES .....                                      | 90  |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                       | 91  |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS.....                             | 105 |
| ANEXOS .....  | 106 |

## **Imputação de sequência completa do cromossomo X e associação genômica ampla para características da reprodução na raça Holandês**

### **RESUMO GERAL**

Esta tese teve dois objetivos principais: 1) avaliar a acurácia da imputação genotípica de variantes no cromossomo X utilizando diferentes cenários de imputação e dois programas computacionais e 2) identificar regiões genômicas associadas a características reprodutivas em vacas da raça Holandês, utilizando dados de sequência completa do genoma (WGS). Para atingir o primeiro objetivo, foram analisados diferentes cenários que variaram quanto à composição das populações de referência e validação e estes cenários foram testados em dois softwares de imputação. Estimativas de correlação alélica e taxa de concordância genotípica foram usadas como métricas de acurácia da imputação para comparar os diferentes cenários. A inclusão de machos e fêmeas na composição das populações, bem como a escolha do software de imputação, influenciaram diretamente a acurácia da imputação. De maneira geral, observaram-se níveis elevados de acurácia, destacando o potencial da imputação genotípica para análises mais precisas do genoma bovino. Para atingir o segundo objetivo, foi conduzida uma análise de associação genômica ampla (GWAS) para idade no primeiro serviço (IPS), intervalo entre parto e primeiro serviço (IPPS) e dias em aberto (DA), usando WGS. Foram identificadas regiões genômicas associadas a essas características, as quais contêm genes candidatos. Análises funcionais apontaram vias biológicas relevantes envolvidas na regulação da fertilidade. Os resultados obtidos reforçam a relevância do uso de dados genômicos de alta densidade e da escolha criteriosa de estratégias metodológicas para melhorar a acurácia de imputação, além de contribuírem para o avanço no entendimento dos mecanismos genéticos que afetam a fertilidade em bovinos leiteiros.

**Palavras-chave:** acurácia de imputação, bovinos de leite, GWAS, cromossomo sexual

Whole-genome sequence imputation of variants in X chromosome and genome-wide association study for reproductive traits in Holstein Cattle

**ABSTRACT**

Reproductive efficiency is an essential factor for the sustainability of dairy cattle production. However, improving reproductive traits is a challenging for breeding programs due to the low heritability of selection criteria, female-limited traits, and relatively later traits measurements. The primary objectives of this thesis were: 1) to evaluate the imputation accuracy of variants on the X chromosome, and 2) to identify genomic regions associated with reproductive traits in Holstein cows, using whole-genome sequence (WGS) data. In the first objective, different imputation strategies were assessed based on scenarios varying in the composition of reference and validation populations. The scenarios were tested in two imputation software tools. The inclusion of both males and females in the populations, as well as the choice of imputation software, directly influenced the imputation accuracy. Overall, high levels of imputation accuracy were observed, highlighting the potential of genotype imputation for more precise bovine genome analyses. In the second objective, a genome-wide association study (GWAS) was conducted for age to first service (AFS), calving at first service (PFS), and days open (DO) based on WGS-imputed data. Genomic regions significantly associated with these traits were identified, which harbor potential candidate genes. Functional analyses revealed relevant biological pathways involved in fertility regulation. The results reinforce the importance of using high-density genomic data and carefully selected methodological strategies to improve imputation accuracy, while contributing to a better understanding of the genetic mechanisms affecting fertility in dairy cattle.

**Keywords:** accuracy, software, GWAS, sex chromosome

## INTRODUÇÃO GERAL

Durante muitos anos os principais critérios adotados nos programas de melhoramento genético de bovinos leiteiros focaram predominantemente no aumento da produção de leite e em sua composição (gordura e proteína), sem a devida atenção ao desempenho reprodutivo dos animais. No entanto, algumas correlações genéticas indesejáveis entre características produtivas e reprodutivas (KADARMIDEEN et al., 2003; VANRADEN et al., 2004) levaram esse histórico de seleção para produção causar prejuízos à eficiência reprodutiva. A queda na fertilidade tem gerado impactos econômicos significativos sobre a lucratividade dos sistemas de produção de leite (SEWALEM et al., 2010).

As características que são mensuradas atualmente relacionadas à fertilidade apresentam herança complexa e geralmente são de baixa herdabilidade (TENGHE et al., 2016; PARKER GADDIS et al., 2016; JAMROZIK et al., 2016), algumas se manifestam tardiamente na vida das vacas e são limitadas ao sexo (mensuradas apenas em fêmeas). Assim, os ganhos genéticos de processos seletivos são pequenos, especialmente nos curto e médio prazos. Diante disso, a identificação de regiões genômicas associadas a essas características podem otimizar a seleção e o progresso genético.

Diversos estudos já contribuíram para a identificação de variantes e regiões genômicas relacionadas à reprodução em bovinos, destacando-se oito pesquisas com alto poder de detecção (COLE et al., 2009; SEIDENSPINNER et al., 2009; COLE et al., 2011; SAHANA et al., 2011; MINOZZI et al., 2013; PARKER GADDIS et al., 2016; ABO-ISMAIL et al., 2017; NAYERI et al., 2017). Uma revisão conduzida por Ma et al. (2019) revelou que apenas uma região do cromossomo 18 foi identificada de forma consistente em todos esses trabalhos, associada a uma série de características de fertilidade (da concepção ao parto), evidenciando a complexidade das análises de associação genômica ampla (GWAS) e a necessidade de seu aprimoramento.

Aumentar a densidade de marcadores é uma forma de aprimorar os resultados genômicos. Nesse cenário, a imputação genotípica surge como uma ferramenta eficiente e de baixo custo, permitindo ampliar a densidade das informações genéticas contidas em painéis com menor de números de marcadores para painéis com maiores números de

marcadores, ou mesmo para sequências genômicas completas (VANRADEN et al., 2011; MA et al., 2013; BOICHARD et al., 2012). Essa estratégia baseia-se no uso de uma população referência genotipada com maior densidade de marcadores, que é utilizada para imputar variantes ausentes nos animais de uma população genotipada com painéis de menor densidade (BANEH et al., 2025). Contudo, como os métodos de imputação variam de acordo com os algoritmos, sendo fundamental identificar a abordagem mais apropriada para cada população em análise, a fim de garantir maior acurácia de imputação (MA et al., 2013).

Os custos de obtenção de WGS estão gradativamente diminuindo, mas ainda são consideravelmente altos para se aplicar em larga escala, por exemplo, em um programa comercial de melhoramento animal (LIU et al., 2020).

A redução dos custos de sequenciamento e o contínuo aprimoramento das tecnologias de genotipagem de alta densidade têm viabilizado a geração de dados de sequenciamento completo do genoma (WGS) em populações bovinas. Permitido inferir com acurácia esses dados de WGS para um número muito maior de animais genotipados com painéis de densidade intermediária ou baixa. Com isso, tem ampliado significativamente estudos de associação genômica ampla (PEDROSA et al., 2021; WOLF et al., 2021; CHEN et al., 2022), facilitando a descoberta de regiões associadas a fenótipos de interesse e a identificação de variantes causais antes não detectadas pela baixa densidade de marcadores. Contudo, há uma lacuna importante relacionada à utilização do cromossomo X, pois apenas De Carvalho et al. (2025) e Schwarz et al. (2024) usaram dados de sequência completa incluindo variantes no cromossomo X em análises GWAS para variáveis da reprodução em bovinos.

Assim, o primeiro capítulo desta tese tem como objetivo avaliar a acurácia de diferentes cenários de imputação de variantes, desde painéis de baixa até WGS, incluindo seis cenários de imputação nos autossomos e no cromossomo X, bem como separadamente para os segmentos pseudo-autossômico e não-pseudo-autossômico do X. No segundo capítulo, o banco de dados WGS gerado com o melhor cenário identificado no primeiro capítulo foi usado em análises GWAS para idade ao primeiro serviço, intervalo entre parto e primeiro serviço e dias aberto.

## REVISÃO DE LITERATURA GERAL

### Imputação de genótipos

A imputação dos genótipos consiste em usar painéis de marcadores conhecidos em uma população para prever marcadores desconhecidos em outra população (VANRADEN et al., 2011; MA, et al. 2013; BOICHARD et., 2012). Logo, é importante identificar o método e estratégia de imputação que sejam mais apropriados para cada população de interesse (MA, et al. 2013). A imputação genotípica é um método eficiente em termos de custo e altamente eficaz para expandir as informações genéticas de painéis de baixa densidade para painéis de alta densidade ou mesmo para sequência genômica completa. Nessa estratégia, menos animais são genotipados com um painel de maior densidade, tornando-se uma população referência para imputar os SNPs ausentes em populações que foram genotipadas com painéis de menor densidade (BANEH et al., 2025).

A imputação de genótipo utiliza o desequilíbrio de ligação (LD) entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) para inferir os alelos não genotipados (MARCHINI e HOWIE, 2010). Para que a imputação seja bem-sucedida, é necessário que haja correspondência apropriada de haplótipos entre a população referência e à população que será alvo de imputação (SCHURZ, et al, 2019). O processo de imputação geralmente ocorre em duas etapas. Inicialmente, os genótipos que não possuem informações de haplótipos são submetidos ao faseamento para inferir os haplótipos. Em seguida, esses haplótipos são utilizados como referência para preencher os genótipos que estão ausentes (STAHL, 2021).

Uma alternativa pode ser a utilização de procedimentos computacionais que obtenham a WGS por imputação de variantes em animais previamente genotipados para painéis de média ou alta densidade, a partir de informações encontradas em animais que tiveram o sequenciamento completo do genoma (WHALEN et al., 2018). Para a imputação ser acurada é necessário que a população genotipada com menor densidade de marcadores tenha uma relação estreita com a população que tem mais informação de marcadores (WEIGEL et al., 2010).

Tanto a WGS obtida diretamente dos animais ou indiretamente por imputação de genótipos são eficazes para identificar genes e mutações causais associadas a características controladas por um único gene ou de natureza poligênica em bovinos (DAETWYLER et al., 2014). Espera-se que os dados de WGS permitam identificar variantes comuns e raras associadas a características complexas, além de facilitar a detecção de QTLs, mutações causais e genes candidatos com maior acurácia, em comparação com painéis SNPs menos densos (DAS et al., 2015; VAN DEN BERG et al., 2016).

### **Fatores que afetam a acurácia de imputação**

Existem alguns trabalhos que compararam a acurácia de imputação de genótipos utilizando diferentes softwares disponíveis (PEI et al., 2008; NHO et al., 2011, SUN et al., 2012; ZHANG e DRUET, 2010, CHUD et al., 2014). Em grande parte deles, a acurácia entre metodologias é semelhante. Contudo, alguns fatores influenciam a acurácia de imputação. Por exemplo, Pei et al. (2008) observaram aumentos de acurácia à medida que o nível de LD aumenta, indicando que o LD desempenha um papel crucial na eficiência da imputação genética. A acurácia da imputação diminui conforme o número de SNPs do painel de menor densidade diminui (FERNANDES JÚNIOR et al., 2021). Utilizar muitos indivíduos na população referência é uma forma de assegurar que alelos raros sejam capturados e possam ser acuradamente imputados nos indivíduos da população alvo (HAYES et al., 2012). De acordo com Marchini e Howie (2010) a taxa de erro da imputação aumenta com a diminuição da frequência alélica. Isto ocorre em razão da dificuldade de se identificar essas variantes raras em haplótipos, ou usá-las para flanquear a sequência do haplótipo no qual estão contidas. Ocorre que a maioria dos indivíduos são homocigotos para os alelos mais comuns na população, tornando a imputação desses alelos de alta frequência mais fácil do que a imputação de alelos raros (MA et al., 2013).

A imputação é mais acurada quando a população referência é grande o suficiente para representar todos os haplótipos da população imputada. Além disso, aumentar a densidade do painel de referência, pode melhorar a precisão da imputação (KHATKAR et al., 2012). Reduções no número de animais na população referência aumentam a taxa média de erro alélico da imputação (KHATKAR et al., 2012). Isso indica que ter um

conjunto de referência menor pode reduzir a acurácia de predição dos alelos (PAUSCH et al., 2013; DRUET, SCHROOTEN, ROSS, 2010; Kai-li et al., 2022). Em populações com baixa variabilidade, é possível atingir boa acurácia de imputação com menos indivíduos de referência devido ao maior LD e menor número de ancestrais (DRUET, SCHROOTEN, ROSS, 2010).

### **Seleção para características ligadas a fertilidade**

A seleção a longo prazo para melhorar características economicamente importantes, como a produção de leite em Holandês, resultou em queda no desempenho reprodutivo devido a correlações genéticas desfavoráveis entre produção e fertilidade (BERRY et al., 2014, MIGLIOR et al., 2017, MU et al., 2016, MA et al., 2019). Logo, é necessário construir índices de seleção que também levem em conta variáveis indicadoras de eficiência reprodutiva.

Para compreender e aprimorar a fertilidade é necessário utilizar todos os recursos e ferramentas disponíveis, incluindo abordagens genéticas (MA et al., 2019). Contudo, selecionar para melhoria reprodutiva é um desafio para os programas de melhoramento de bovinos. Estudos apontam que a fertilidade é uma característica complexa, com herdabilidade variando de 0,01 a 0,08 (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2021; ÞÓRARINSDÓTTIR et al., 2021). Características complexas, como a fertilidade, tendem a ser controladas por diversos genes, cada um contribuindo com um efeito reduzido (PARKER GADDIS et al., 2016).

Isso significa que o ambiente e manejo tem uma forte influência sobre a fertilidade das vacas. Também pode se concluir que essas características mensuradas atualmente são poligênicas, sendo controladas por múltiplas variantes genéticas de reduzido efeito individual (PARKER GADDIS et al., 2016; SNELLING et al., 2013). Melhorias no manejo do rebanho têm contribuído para reverter parte dos problemas da baixa fertilidade em fazendas, principalmente com avanços na detecção de cio, na nutrição e no uso de tecnologias reprodutivas, como o tratamento hormonal de vacas em anestro (FLEMING et al., 2019). A eficiência reprodutiva tem impacto direto na rentabilidade dos rebanhos leiteiros. Problemas nesse aspecto resultam em maiores intervalos entre partos e maior descarte involuntário, o que reduz a produtividade e a

quantidade de crias por vaca. Esses fatores aumentam os custos de reposição e comprometem os lucros da atividade (SEWALEM et al., 2008).

A complexidade dos mecanismos biológicos que afetam o desempenho reprodutivo evidencia a existência de arquiteturas altamente poligênicas para características reprodutivas (BERRY et al., 2014). Além disso, a mensuração de características indicadoras de fertilidade representa um desafio devido à ampla influência de fatores ligados ao manejo, como os dias em aberto, que apresentam uma correlação significativa com as taxas de concepção e gestação (MA et al., 2019). O intervalo entre partos reflete diferentes aspectos da fertilidade, incluindo o retorno ao ciclo estral, a ocorrência de ovulação, a qualidade dos oócitos, a formação de corpo lúteo funcional e a capacidade de manter a gestação. Vacas que apresentam perdas embrionárias tendem a ter intervalo entre partos prolongado, o que não é desejável, pois esse indicador agrega tanto a eficiência do primeiro cio quanto a habilidade de conceber e sustentar a prenhez (LUCY, 2019).

Incorporar informações de QTL nas decisões de seleção pode contribuir para acelerar o ganho genético em características indicadoras de fertilidade. Assim, análises GWAS têm sido utilizadas como estratégia para identificar QTLs relacionados a características complexas em bovinos há quase 20 anos (ASHWELL et al. 2004; THOMASEN et al. 2008). Contudo, esses primeiros estudos usaram amostras pequenas e painéis que hoje são considerados de baixa densidade. Estudos mais recentes já utilizam amostras consideravelmente maiores e com painéis de maior densidade (FORTES et al. 2020; PEDROSA et al, 2021; DIAS et al. 2024). Isso tem aprimorado a identificação de QTLs bem como possibilitado a descoberta de mutações causais subjacentes à variação dessas características.

## **Cromossomo X**

Os bovinos têm um total de 60 cromossomos, dos quais 29 pares são autossômicos e um par é sexual. Em relação ao cromossomo sexual, fêmeas são homozigóticas (XX) e machos são heterozigóticos (XY). De acordo com informações anotadas no Ensembl para o genoma bovino versão ARS-UCD 1.2, o cromossomo X tem um tamanho estimado de 139.009.144 pares de bases (pb), nos quais estão contidos vários

genes importantes para o desenvolvimento e a função reprodutiva. O número exato de genes anotados no cromossomo X pode variar de acordo com a versão do genoma de referência utilizado, com a versão supracitada tem-se 1.132 genes anotados.

A herança de variantes no cromossomo X difere da herança de variantes nos autossomos. Nos bovinos, o touro transmite o cromossomo X para todas as suas filhas, mas não para seus filhos. Portanto, os machos herdam variantes do X apenas da mãe, enquanto as fêmeas herdam variantes no cromossomo X tanto do pai quanto da mãe. Isso resulta em herança genética distintas entre machos e fêmeas para o cromossomo X (SU, et al., 2014). Além disso, uma pequena região pseudo-autossômica (PAR) no X apresenta homologia com o cromossomo Y e é herdada de maneira autossômica, não estando vinculada ao sexo (SU, et al., 2014; HELENA MANGS et al., 2007).

O cromossomo X apresenta uma característica singular não observada nos autossomos. A inativação parcial de um dos cromossomos X nas fêmeas durante o desenvolvimento embrionário equilibra a dosagem genética, resultando em efeitos similares entre uma cópia do cromossomo X em machos e duas cópias em fêmeas. Esses aspectos influenciam a imputação de genótipo e análise de associação ao investigar variantes do cromossomo X (KÖNIG et al., 2014, TUKIAINEN et al., 2014).

Em mamíferos, a determinação sexual ocorre por meio dos cromossomos heteromórficos X e Y. As fêmeas possuem dois cromossomos X, grandes e ricos em genes, enquanto os machos apresentam apenas um X e um Y pequeno, com menor quantidade de genes (JOHNSON et al., 2019). Apesar das diferenças de conteúdo gênico, ambos compartilham uma pequena região de homologia, denominada região pseudo-autossômica, onde ocorre recombinação. Nas demais regiões específicas do X e do Y, tal recombinação não é possível nos machos (JOHNSON et al., 2019).

Embora a maior parte dos genes que escapam da inativação do cromossomo X esteja situada nas regiões pseudo-autossômica e possua correspondentes no cromossomo Y, há também genes fora dessas regiões que não sofrem inativação (COULDREY et al., 2017). Nesse contexto, o ponto de partida para que o cromossomo X seja analisado de forma mais adequada em estudos de associação genômica ampla (GWAS) é a delimitação precisa da região pseudo-autossômica e, sobretudo, a correta identificação do limite pseudo-autossômica. Esse mapeamento possibilita tratar o PAR como um autossomo, de

maneira independente da porção específica do sexo, o que demanda o uso de modelos estatísticos próprios (JOHNSON et al., 2019).

Nos últimos anos ocorreram aprimoramentos de programas computacionais para que os estudos de associação também levassem em consideração as variantes presentes no cromossomo X. Assim, alguns estudos já exploraram informações de variantes ligadas ao X e testaram associação destas com características ligadas à fertilidade (CARVALHO et al., 2019; PACHECO et al., 2020; FORTES et al., 2020; DEL PILAR SOLAR DIAZ et al., 2021). Uma importante conclusão desses estudos é que desconsiderar variantes no cromossomo X pode resultar na perda de importantes associações que explicam variação na característica de interesse (DEL PILAR SOLAR DIAZ et al., 2021). Logo, a inclusão das variantes do cromossomo X nestas análises GWAS é outro fator que pode levar a um refinamento da análise e, conseqüentemente, gerar novas informações, com potencial aplicação tanto no melhoramento animal quanto na compreensão da biologia das características. É importante notar que os critérios de controle de qualidade em bancos de dados genotípicos, geralmente observados em estudo genômicos como GWAS, devem considerar o fator sexo nas análises de controle de qualidade de variantes no cromossomo X, evitando perda de dados válidos devido às diferenças entre machos (XY) e fêmeas (XX). As análises de equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) e frequência alélica mínima (MAF) podem exigir avaliações separadas por sexo quando se tratar do cromossomo X, devido à variação entre os sexos quanto as frequências alélicas (WISE et al., 2013).

### **Estudo de Associação Genômica Ampla**

As análises GWAS permitem identificar regiões do genoma associadas a características de interesse econômico, bem como variantes genéticas que podem influenciar o fenótipo dos animais de uma população (NAHA et al., 2016). O princípio do GWAS consiste em detectar associações estatísticas entre os fenótipos de interesse e marcadores genéticos, geralmente SNPs (GODDARD e HAYES, 2009). Com a aplicação de dados imputados de WGS em análises GWAS, muitas variantes, incluindo algumas causais, podem ser testadas, permitindo alcançar simultaneamente os objetivos de descoberta e mapeamento fino (WANG e CHATTERJEE et al., 2017).

Estudo com gado leiteiro Holandês (PARKER GADDIS et al., 2016) demonstrou que diferentes populações animais (tours versus vacas) apresentam perfis

genéticos distintos associados à fertilidade. Ao empregar tanto análises genômicas convencionais quanto métodos avançados de rede gênica, os pesquisadores identificaram vias biológicas que influenciam a eficiência reprodutiva, oferecendo novas possibilidades para programas de melhoramento genético.

Avançando na caracterização genética dessas características, análises GWAS em rebanhos canadenses não apenas validaram regiões genômicas previamente associadas à produção leiteira (como os genes *DGATI* e *CPSFI*), mas também descobriram uma nova associação no cromossomo 21 envolvendo o gene *FAM181A*, relacionado à fertilidade. A relevância biológica dessas associações foi confirmada por meio da identificação de Ontologias Gênicas (GO) específicas, incluindo processos relacionados à lactação (GO:0007595) e ao desenvolvimento embrionário (GO:0040019) (NAYERI et al., 2016).

Ao buscar identificar regiões genômicas associadas às características de fertilidade em bovinos leiteiros, Cai et al. (2019) demonstraram a eficácia da abordagem integrativa, combinando GWAS com análises transcriptômicas. Os resultados revelaram quatro genes-chave (*FRASI*, *ITGB5*, *ADCY5* e *SEMA5B*), cuja expressão diferencial em tecidos reprodutivos os posiciona como fortes candidatos para a modulação da eficiência reprodutiva, além de destacar sete regiões genômicas críticas e dez genes adicionais no cromossomo 1.

Chen et al. (2022) empregaram análises GWAS em larga escala (5,6 milhões de SNPs) para investigar a arquitetura genética de 18 características reprodutivas em bovinos Holandês, revelando marcadores específicos por categoria animal. Em novilhas, destacaram-se os genes *SOD2* (proteção contra estresse oxidativo) e *ADAM3A* (competência espermática); em vacas, *ANXA1* (modulação inflamatória) e *PCSK5* (desenvolvimento embrionário); e em touros, *SOX30* (diferenciação espermatogênica) e *NELL2* (função testicular). As regiões cromossômicas BTA8 (vacas) e BTA22 (novilhas/touros) foram identificadas como as mais relevantes, oferecendo informações valiosas para a seleção de características reprodutivas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABO-ISMAIL, M. K.; BRITO, L. F.; MILLER, S. P.; SARGOLZAEI, M.; GROSSI, D. A.; MOORE, S. S.; PLASTOW, G.; STOTHARD, P.; NAYERI, S.; SCHENKEL, F. S. Genome-wide association studies and genomic prediction of breeding values for calving performance and body conformation traits in Holstein cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 49, n. 1, p. 82, 7 dez. 2017.
- ASHWELL, M. S.; HEYEN, D. W.; SONSTEGARD, T. S.; VAN TASSELL, C. P.; DA, Y.; VANRADEN, P. M.; RON, M.; WELLER, J. I.; LEWIN, H. A. Detection of Quantitative Trait Loci Affecting Milk Production, Health, and Reproductive Traits in Holstein Cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 87, n. 2, p. 468–475, fev. 2004.
- BANEH, H.; ELATKIN, N.; GENTZBITTEL, L. Genome-wide association studies and genetic architecture of carcass traits in Angus beef cattle using imputed whole-genome sequences data. **Genetics Selection Evolution**, v. 57, n. 1, p. 26, 1 jun. 2025.
- BERRY, D. P.; WALL, E.; PRYCE, J. E. Genetics and genomics of reproductive performance in dairy and beef cattle. **Animal**, v. 8, p. 105–121, 2014.
- BOICHARD, D.; CHUNG, H.; DASSONNEVILLE, R.; DAVID, X.; EGGEN, A.; FRITZ, S.; GIETZEN, K. J.; HAYES, B. J.; LAWLEY, C. T.; SONSTEGARD, T. S.; VAN TASSELL, C. P.; VANRADEN, P. M.; VIAUD-MARTINEZ, K. A.; WIGGANS, G. R. Design of a Bovine Low-Density SNP Array Optimized for Imputation. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, p. e34130, 28 mar. 2012.
- CAI, Z.; GULDBRANDTSEN, B.; LUND, M. S.; SAHANA, G. Prioritizing candidate genes for fertility in dairy cows using gene-based analysis, functional annotation and differential gene expression. **BMC genomics**, v. 20, n. 1, p. 255, 29 mar. 2019.
- CARVALHO, C. V. D.; HERMISDORFF, I. da C.; SOUZA, I. S.; JUNQUEIRA, G. S. B.; MAGALHÃES, A. F. B.; FONSECA, L. F. S.; DE ALBUQUERQUE, L. G.; TONHATI, H.; CARVALHEIRO, R.; DE CAMARGO, G. M. F.; COSTA, R. B.

Influence of X-chromosome markers on reproductive traits of beef cattle. **Livestock Science**, v. 220, p. 152–157, fev. 2019.

CHEN, S.-Y.; SCHENKEL, F. S.; MELO, A. L. P.; OLIVEIRA, H. R.; PEDROSA, V. B.; ARAUJO, A. C.; MELKA, M. G.; BRITO, L. F. Identifying pleiotropic variants and candidate genes for fertility and reproduction traits in Holstein cattle via association studies based on imputed whole-genome sequence genotypes. **BMC Genomics**, v. 23, n. 1, p. 331, 28 dez. 2022.

CHUD, T. C. S.; VENTURA, R. V.; SCHENKEL, F. S.; CARVALHEIRO, R.; BUZANSKAS, M. E.; ROSA, J. O.; MUDADU, M. de A.; DA SILVA, M. V. G. B.; MOKRY, F. B.; MARCONDES, C. R.; REGITANO, L. C. A.; MUNARI, D. P. Strategies for genotype imputation in composite beef cattle. **BMC Genetics**, v. 16, n. 1, p. 99, 7 dez. 2015.

COLE, J. B.; VANRADEN, P. M.; O'CONNELL, J. R.; VAN TASSELL, C. P.; SONSTEGARD, T. S.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; WIGGANS, G. R. Distribution and location of genetic effects for dairy traits. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 6, p. 2931–2946, jun. 2009.

COLE, J. B.; WIGGANS, G. R.; MA, L.; SONSTEGARD, T. S.; LAWLOR, T. J.; CROOKER, B. A.; VAN TASSELL, C. P.; YANG, J.; WANG, S.; MATUKUMALLI, L. K.; DA, Y. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary U.S. Holstein cows. **BMC Genomics**, v. 12, n. 1, p. 408, 11 dez. 2011.

DAETWYLER, H. D.; CAPITAN, A.; PAUSCH, H.; STOTHARD, P.; VAN BINSBERGEN, R.; BRØNDUM, R. F.; LIAO, X.; DJARI, A.; RODRIGUEZ, S. C.; GROHS, C.; ESQUERRÉ, D.; BOUCHEZ, O.; ROSSIGNOL, M.-N.; KLOPP, C.; ROCHA, D.; FRITZ, S.; EGGEN, A.; BOWMAN, P. J.; COOTE, D.; CHAMBERLAIN, A. J.; ANDERSON, C.; VANTASSELL, C. P.; HULSEGG, I.; GODDARD, M. E.; GULDBRANDTSEN, B.; LUND, M. S.; VEERKAMP, R. F.; BOICHARD, D. A.; FRIES, R.; HAYES, B. J. Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle. **Nature Genetics**, v. 46, n. 8, p. 858–865, 13 ago. 2014.

DAS, A.; PANITZ, F.; GREGERSEN, V. R.; BENDIXEN, C.; HOLM, L.-E. Deep sequencing of Danish Holstein dairy cattle for variant detection and insight into potential loss-of-function variants in protein coding genes. **BMC Genomics**, v. 16, n. 1, p. 1043, 9 dez. 2015.

DE CARVALHO, F. E.; FERRAZ, J. B. S.; PEDROSA, V. B.; MATOS, E. C.; ELER, J. P.; SILVA, M. R.; GUIMARÃES, J. D.; BUSSIMAN, F.; SILVA, B. C. A.; MULIM, H. A.; ROCHA, A. O.; ARAUJO, A. C.; WEN, H.; CAMPOS, G. S.; BRITO, L. F. Genetic parameters and genome-wide association studies including the X chromosome for various reproduction and semen quality traits in Nelore cattle. **BMC Genomics**, v. 26, n. 1, p. 26, 10 jan. 2025

DEL PILAR SOLAR DIAZ, I.; DE CAMARGO, G. M. F.; ROCHA DA CRUZ, V. A.; DA COSTA HERMISDORFF, I.; CARVALHO, C. V. D.; DE ALBUQUERQUE, L. G.; COSTA, R. B. Effect of the X chromosome in genomic evaluations of reproductive traits in beef cattle. **Animal Reproduction Science**, v. 225, p. 106682, fev. 2021.

DIAS, M. S.; PEDROSA, V. B.; ROCHA DA CRUZ, V. A.; SILVA, M. R.; BATISTA PINTO, L. F. Genome-wide association and functional annotation analysis for the calving interval in Nelore cattle. **Theriogenology**, v. 218, p. 214–222, abr. 2024.

DRUET, T.; SCHROOTEN, C.; DE ROOS, A. P. W. Imputation of genotypes from different single nucleotide polymorphism panels in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 11, p. 5443–5454, nov. 2010.

FERNANDES JÚNIOR, G. A.; CARVALHEIRO, R.; DE OLIVEIRA, H. N.; SARGOLZAEI, M.; COSTILLA, R.; VENTURA, R. V.; FONSECA, L. F. S.; NEVES, H. H. R.; HAYES, B. J.; DE ALBUQUERQUE, L. G. Imputation accuracy to whole-genome sequence in Nelore cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 53, n. 1, p. 27, 12 dez. 2021.

FLEMING, A.; BAES, C. F.; MARTIN, A. A. A.; CHUD, T. C. S.; MALCHIODI, F.; BRITO, L. F.; MIGLIOR, F. Symposium review: The choice and collection of new relevant phenotypes for fertility selection. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 4, p. 3722–3734, abr. 2019.

FORTES, M. R. S.; PORTO-NETO, L. R.; SATAKE, N.; NGUYEN, L. T.; FREITAS, A. C.; MELO, T. P.; SCALEZ, D. C. B.; HAYES, B.; RAIDAN, F. S. S.; REVERTER, A.; BOE-HANSEN, G. B. X chromosome variants are associated with male fertility traits in two bovine populations. **Genetics Selection Evolution**, v. 52, n. 1, p. 46, 12 dez. 2020.

GODDARD, M. E.; HAYES, B. J. Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, n. 6, p. 381–391, jun. 2009.

HAYES, B. J.; BOWMAN, P. J.; DAETWYLER, H. D.; KIJAS, J. W.; VAN DER WERF, J. H. J. Accuracy of genotype imputation in sheep breeds. **Animal Genetics**, v. 43, n. 1, p. 72–80, 27 fev. 2012.

HELENA MANGS, A.; MORRIS, B. The Human Pseudoautosomal Region (PAR): Origin, Function and Future. **Current Genomics**, v. 8, n. 2, p. 129–136, 1 abr. 2007.

JAMROZIK, J.; KOECK, A.; KISTEMAKER, G. J.; MIGLIOR, F. Multiple-trait estimates of genetic parameters for metabolic disease traits, fertility disorders, and their predictors in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 3, p. 1990–1998, mar. 2016.

KADARMIDEEN, H. N.; THOMPSON, R.; COFFEY, M. P.; KOSSAIBATI, M. A. Genetic parameters and evaluations from single- and multiple-trait analysis of dairy cow fertility and milk production. **Livestock Production Science**, v. 81, n. 2–3, p. 183–195, jun. 2003.

KAI-LI, Z.; XIA, P.; SAI-XIAN, Z.; HUI-WEN, Z.; JIA-HUI, L.; SHENG-SONG, X.; SHU-HONG, Z.; XIN-YUN, L.; YUN-LONG, M. A comprehensive evaluation of factors affecting the accuracy of pig genotype imputation using a single or multi-breed reference population. **Journal of Integrative Agriculture**, v. 21, n. 2, p. 486–495, fev. 2022.

KHATKAR, M. S.; MOSER, G.; HAYES, B. J.; RAADSMA, H. W. Strategies and utility of imputed SNP genotypes for genomic analysis in dairy cattle. **BMC Genomics**, v. 13, n. 1, p. 538, 2012.

- KÖNIG, I. R.; LOLEY, C.; ERDMANN, J.; ZIEGLER, A. How to Include Chromosome X in Your Genome-Wide Association Study. **Genetic Epidemiology**, v. 38, n. 2, p. 97–103, 9 fev. 2014.
- LIU, A.; LUND, M. S.; BOICHARD, D.; MAO, X.; KARAMAN, E.; FRITZ, S.; AAMAND, G. P.; WANG, Y.; SU, G. Imputation for sequencing variants preselected to a customized low-density chip. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 9524, 12 jun. 2020.
- LUCY, M. C. Symposium review: Selection for fertility in the modern dairy cow—Current status and future direction for genetic selection. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 4, p. 3706–3721, abr. 2019.
- MA, L.; COLE, J. B.; DA, Y.; VANRADEN, P. M. Symposium review: Genetics, genome-wide association study, and genetic improvement of dairy fertility traits. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 4, p. 3735–3743, abr. 2019.
- MA, P.; BRØNDUM, R. F.; ZHANG, Q.; LUND, M. S.; SU, G. Comparison of different methods for imputing genome-wide marker genotypes in Swedish and Finnish Red Cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 7, p. 4666–4677, jul. 2013.
- MARCHINI, J.; HOWIE, B. Genotype imputation for genome-wide association studies. **Nature Reviews Genetics**, v. 11, n. 7, p. 499–511, 2 jul. 2010.
- MIGLIOR, F.; FLEMING, A.; MALCHIODI, F.; BRITO, L. F.; MARTIN, P.; BAES, C. F. A 100-Year Review: Identification and genetic selection of economically important traits in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 12, p. 10251–10271, dez. 2017.
- MINOZZI, G.; NICOLAZZI, E. L.; STELLA, A.; BIFFANI, S.; NEGRINI, R.; LAZZARI, B.; AJMONE-MARSAN, P.; WILLIAMS, J. L. . Genome Wide Analysis of Fertility and Production Traits in Italian Holstein Cattle. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. e80219, 12 nov. 2013.
- MU, Y.; VANDER VOORT, G.; ABO-ISMAIL, M. K.; VENTURA, R.; JAMROZIK, J.; MILLER, S. P. Genetic correlations between female fertility and postweaning growth and feed efficiency traits in multibreed beef cattle. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 96, n. 3, p. 448–455, 1 set. 2016.

NAHA, B. C.; PRASAD, A.; SAILO, L.; CHAUDHARY, R.; PRAKASH, O. Concept of genome wide association studies and its progress in livestock. *Animal Genetics Division*, ICAR-Indian Veterinary Research Institute, Izatnagar, Bareilly, U.P., 243122.

NAYERI, S.; SARGOLZAEI, M.; ABO-ISMAIL, M. K.; MILLER, S.; SCHENKEL, F.; MOORE, S. S.; STOTHARD, P. Genome-wide association study for lactation persistency, female fertility, longevity, and lifetime profit index traits in Holstein dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 2, p. 1246–1258, fev. 2017.

NHO, K.; SHEN, L.; KIM, S.; SWAMINATHAN, S.; RISACHER, S. L.; SAYKIN, A. J.; ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE (ADNI). The effect of reference panels and software tools on genotype imputation. **AMIA ... Annual Symposium proceedings. AMIA Symposium**, v. 2011, p. 1013–8, 2011.

OLIVEIRA JUNIOR, G. A.; SCHENKEL, F. S.; ALCANTARA, L.; HOULAHAN, K.; LYNCH, C.; BAES, C. F. Estimated genetic parameters for all genetically evaluated traits in Canadian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 104, n. 8, p. 9002–9015, ago. 2021.

PACHECO, H. A.; REZENDE, F. M.; PEÑAGARICANO, F. Gene mapping and genomic prediction of bull fertility using sex chromosome markers. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 4, p. 3304–3311, abr. 2020.

PARKER GADDIS, K. L.; NULL, D. J.; COLE, J. B. Explorations in genome-wide association studies and network analyses with dairy cattle fertility traits. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 8, p. 6420–6435, ago. 2016.

PAUSCH, H.; AIGNER, B.; EMMERLING, R.; EDEL, C.; GÖTZ, K.-U.; FRIES, R. Imputation of high-density genotypes in the Fleckvieh cattle population. **Genetics Selection Evolution**, v. 45, n. 1, p. 3, 13 dez. 2013.

PEDROSA, V. B.; SCHENKEL, F. S.; CHEN, S.-Y.; OLIVEIRA, H. R.; CASEY, T. M.; MELKA, M. G.; BRITO, L. F. Genomewide Association Analyses of Lactation Persistency and Milk Production Traits in Holstein Cattle Based on Imputed Whole-Genome Sequence Data. **Genes**, v. 12, n. 11, p. 1830, 19 nov. 2021.

- PEI, Y.-F.; LI, J.; ZHANG, L.; PAPASIAN, C. J.; DENG, H.-W. Analyses and Comparison of Accuracy of Different Genotype Imputation Methods. **PLoS ONE**, v. 3, n. 10, p. e3551, 29 out. 2008.
- SAHANA, G.; GULDBRANDTSEN, B.; LUND, M. S. Genome-wide association study for calving traits in Danish and Swedish Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 94, n. 1, p. 479–486, jan. 2011.
- SCHURZ, H.; MÜLLER, S. J.; VAN HELDEN, P. D.; TROMP, G.; HOAL, E. G.; KINNEAR, C. J.; MÖLLER, M. Evaluating the Accuracy of Imputation Methods in a Five-Way Admixed Population. **Frontiers in genetics**, v. 10, p. 34, 2019.
- SCHWARZ, L.; KRIŽANAC, A.-M.; SCHNEIDER, H.; FALKER-GIESKE, C.; HEISE, J.; LIU, Z.; BENNEWITZ, J.; THALLER, G.; TETENS, J. Genetic and genomic analysis of reproduction traits in holstein cattle using SNP chip data and imputed sequence level genotypes. **BMC genomics**, v. 25, n. 1, p. 880, 19 set. 2024.
- SEIDENSPINNER, T.; BENNEWITZ, J.; REINHARDT, F.; THALLER, G. Need for sharp phenotypes in QTL detection for calving traits in dairy cattle. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 126, n. 6, p. 455–462, 12 dez. 2009.
- 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, set. 2010.
- SEWALEM, A.; MIGLIOR, F.; KISTEMAKER, G. J.; SULLIVAN, P.; VAN DOORMAAL, B. J. Relationship Between Reproduction Traits and Functional Longevity in Canadian Dairy Cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 91, n. 4, p. 1660–1668, abr. 2008.
- SNELLING, W. M.; CUSHMAN, R. A.; KEELE, J. W.; MALTECCA, C.; THOMAS, M. G.; FORTES, M. R. S.; REVERTER, A. BREEDING AND GENETICS SYMPOSIUM: Networks and pathways to guide genomic selection1–3. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 2, p. 537–552, 1 fev. 2013.

STAHL, K.; GOLLA, D.; KÖNIG, I. R. Assessment of Imputation Quality: Comparison of Phasing and Imputation Algorithms in Real Data. **Frontiers in Genetics**, v. 12, 22 set. 2021.

SU, G.; GULDBRANDTSEN, B.; AAMAND, G. P.; STRANDÉN, I.; LUND, M. S. Genomic relationships based on X chromosome markers and accuracy of genomic predictions with and without X chromosome markers. **Genetics Selection Evolution**, v. 46, n. 1, p. 47, 2014.

SUN, C.; WU, X.-L.; WEIGEL, K. A.; ROSA, G. J. M.; BAUCK, S.; WOODWARD, B. W.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; GIANOLA, D. An ensemble-based approach to imputation of moderate-density genotypes for genomic selection with application to Angus cattle. **Genetics Research**, v. 94, n. 3, p. 133–150, 18 jun. 2012.

TENGHE, A. M. M.; BOUWMAN, A. C.; BERGLUND, B.; STRANDBERG, E.; DE KONING, D. J.; VEERKAMP, R. F. Genome-wide association study for endocrine fertility traits using single nucleotide polymorphism arrays and sequence variants in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 7, p. 5470–5485, jul. 2016.

THOMASEN, J. R.; GULDBRANDTSEN, B.; SØRENSEN, P.; THOMSEN, B.; LUND, M. S. Quantitative Trait Loci Affecting Calving Traits in Danish Holstein Cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 91, n. 5, p. 2098–2105, maio 2008.

ÞÓRARINSDÓTTIR, Þ.; ERIKSSON, S.; ALBERTSDÓTTIR, E. Genetic parameters and genetic trends of female fertility in Icelandic dairy cattle. **Livestock Science**, v. 251, p. 104628, set. 2021.

TUKIAINEN, T.; PIRINEN, M.; SARIN, A.-P.; LADENVALL, C.; KETTUNEN, J.; LEHTIMÄKI, T.; LOKKI, M.-L.; PEROLA, M.; SINISALO, J.; VLACHOPOULOU, E.; ERIKSSON, J. G.; GROOP, L.; JULA, A.; JÄRVELIN, M.-R.; RAITAKARI, O. T.; SALOMAA, V.; RIPATTI, S. Chromosome X-Wide Association Study Identifies Loci for Fasting Insulin and Height and Evidence for Incomplete Dosage Compensation. **PLoS Genetics**, v. 10, n. 2, p. e1004127, 6 fev. 2014.

VAN DEN BERG, S.; VANDENPLAS, J.; VAN EEUWIJK, F. A.; BOUWMAN, A. C.; LOPES, M. S.; VEERKAMP, R. F. Imputation to whole-genome sequence using

multiple pig populations and its use in genome-wide association studies. **Genetics Selection Evolution**, v. 51, n. 1, p. 2, 24 dez. 2019.

VANRADEN, , Paul M; O'CONNELL, , Jeffrey R; WIGGANS, G. R.; WEIGEL, K. A. Genomic evaluations with many more genotypes. **Genetics Selection Evolution**, v. 43, n. 1, p. 10, 2 dez. 2011.

VANRADEN, P. M.; SANDERS, A. H.; TOOKER, M. E.; MILLER, R. H.; NORMAN, H. D.; KUHN, M. T.; WIGGANS, G. R. Development of a National Genetic Evaluation for Cow Fertility. **Journal of Dairy Science**, v. 87, n. 7, p. 2285–2292, jul. 2004.

WANG, Z.; CHATTERJEE, N. Increasing mapping precision of genome-wide association studies: to genotype and impute, sequence, or both? **Genome Biology**, v. 18, n. 1, p. 118, 19 dez. 2017.

WEIGEL, K. A.; VAN TASSELL, C. P.; O'CONNELL, J. R.; VANRADEN, P. M.; WIGGANS, G. R. Prediction of unobserved single nucleotide polymorphism genotypes of Jersey cattle using reference panels and population-based imputation algorithms. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 5, p. 2229–2238, maio 2010.

WHALEN, A.; GORJANC, G.; ROS-FREIXEDES, R.; HICKEY, J. M. Assessment of the performance of hidden Markov models for imputation in animal breeding. **Genetics Selection Evolution**, v. 50, n. 1, p. 44, 17 dez. 2018.

WISE, A. L.; GYI, L.; MANOLIO, T. A. eXclusion: Toward Integrating the X Chromosome in Genome-wide Association Analyses. **The American Journal of Human Genetics**, v. 92, n. 5, p. 643–647, maio 2013.

WOLF, M. J.; YIN, T.; NEUMANN, G. B.; KORKUĆ, P.; BROCKMANN, G. A.; KÖNIG, S.; MAY, K. Genome-Wide Association Study Using Whole-Genome Sequence Data for Fertility, Health Indicator, and Endoparasite Infection Traits in German Black Pied Cattle. **Genes**, v. 12, n. 8, p. 1163, 28 jul. 2021.

ZHANG, Z.; DRUET, T. Marker imputation with low-density marker panels in Dutch Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 11, p. 5487–5494, nov. 2010.

## CAPÍTULO 01

---

Acurácia da imputação genotípica de variantes no cromossomo X em bovinos Holandês com base em diferentes softwares e estratégias de imputação

## Acurácia da imputação genotípica de variantes no cromossomo X em bovinos Holandês com base em diferentes softwares e estratégias de imputação

### RESUMO

O cromossomo X é um dos maiores no genoma bovino, mas pouco se sabe sobre a imputação de variantes localizadas nesse cromossomo. Assim, o principal objetivo deste estudo foi avaliar a acurácia de imputação de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) localizados no cromossomo X com base em diferentes estratégias. Foram utilizados dados de 2.505 bovinos da raça Holandês, e a imputação foi realizada em duas etapas. A Etapa 1 consistiu na imputação de cinco painéis de SNPs de média densidade (MD) para um painel MD consolidado, enquanto a Etapa 2 baseou-se na imputação desse painel MD consolidado para um painel de SNPs de alta densidade (HD). Seis cenários foram avaliados para a imputação de SNPs autossômicos ( $S1^A$ ,  $S2^A$ ,  $S3^A$ ,  $S4^A$ ,  $S5^A$ ,  $S6^A$ ), bem como para o cromossomo X inteiro ( $S1^X$ ,  $S2^X$ ,  $S3^X$ ,  $S4^X$ ,  $S5^X$ ,  $S6^X$ ), e para os segmentos PAR ( $S1^{PAR}$ ,  $S2^{PAR}$ ,  $S3^{PAR}$ ,  $S4^{PAR}$ ,  $S5^{PAR}$ ,  $S6^{PAR}$ ) e não-PAR ( $S1^{não-PAR}$ ,  $S2^{não-PAR}$ ,  $S3^{não-PAR}$ ,  $S4^{não-PAR}$ ,  $S5^{não-PAR}$ ,  $S6^{não-PAR}$ ) do cromossomo X. A população de validação em todos esses cenários era composta por 169 fêmeas e zero ( $S1$ ,  $S2$  e  $S3$ ) ou 583 ( $S4$ ,  $S5$  e  $S6$ ) machos, enquanto a população de referência tinha 169 ( $S2$ ,  $S5$ ) ou 392 ( $S1$ ,  $S3$ ,  $S4$ ,  $S6$ ) fêmeas e zero ( $S1$ ,  $S4$ ), 196 ( $S2$ ,  $S5$ ) ou 1.361 ( $S3$ ,  $S6$ ) machos. Estes cenários foram avaliados em dois softwares de imputação (Minimac e FindHap). A Etapa 1 forneceu um painel consolidado de SNPs de média densidade (MD) contendo 2.132 SNPs localizados no cromossomo X e 63.259 SNPs localizados nos cromossomos autossômicos. Já a Etapa 2 resultou em um painel de SNPs de alta densidade (HD) com 5.921 SNPs no cromossomo X e 294.865 SNPs nos cromossomos autossômicos. Na Etapa 1, a menor correlação alélica média (R) foi de 0,93 ( $S4^{PAR}$ ) com o Minimac e de 0,79 ( $S4^{PAR}$ ) com o FindHap, enquanto a menor taxa de concordância genotípica (CR) foi de 95,0 ( $S4^{PAR}$ ) com o Minimac e de 85,0 ( $S4^{PAR}$ ) com o FindHap. Na Etapa 2, o menor R foi 0,93 ( $S4^{PAR}$  e  $S4^{não-PAR}$ ) com o Minimac e 0,66 ( $S4^X$ ) com o FindHap, enquanto a menor CR foi 96,2 ( $S4^{PAR}$ ) com o Minimac e 80,3 ( $S4^X$ ) com o FindHap. De modo geral, todos os cenários apresentaram alta acurácia de imputação dos SNPs do cromossomo X quando se utilizou o Minimac, enquanto o FindHap apresentou melhor desempenho nos cenários  $S3$  e  $S6$ . A inclusão de machos e fêmeas nas populações de referência e validação aumentou a

acurácia de imputação de variantes no cromossomo X. Esses resultados destacam a importância da escolha do software de imputação e da ampliação da população de referência para aumentar a acurácia de imputação genotípica de variantes no cromossomo X em bovinos da raça Holandês.

**Palavras-chave:** correlação alélica, gado leiteiro, concordância genotípica, região não pseudo-autossômica, cromossomo X

## **Genotype imputation accuracy of X chromosome variants in Holstein cattle based on different software and imputation strategies**

### **ABSTRACT**

The X-chromosome is one of the largest in cattle genome, but little is known about the imputation of X- chromosome variants. Thus, the primary objective of this study was to assess the imputation accuracy of single-nucleotide polymorphisms (SNP) located in the X-chromosome based on different strategies. Data from 2,505 Holstein cattle were used, and the imputation was carried out in two steps. The Step-1 consisted of imputation from five medium-density (MD) SNP panels to a consolidated MD SNP panel, while Step-2 was based on imputation from this consolidated panel to a high-density (HD) SNP panel. Six scenarios were evaluated for imputing autosomal SNPs ( $S1^A$ ,  $S2^A$ ,  $S3^A$ ,  $S4^A$ ,  $S5^A$ ,  $S6^A$ ) as well as the entire X-chromosome ( $S1^X$ ,  $S2^X$ ,  $S3^X$ ,  $S4^X$ ,  $S5^X$ ,  $S6^X$ ), and PAR ( $S1^{PAR}$ ,  $S2^{PAR}$ ,  $S3^{PAR}$ ,  $S4^{PAR}$ ,  $S5^{PAR}$ ,  $S6^{PAR}$ ) and non-PAR ( $S1^{non-PAR}$ ,  $S2^{non-PAR}$ ,  $S3^{non-PAR}$ ,  $S4^{non-PAR}$ ,  $S5^{non-PAR}$ ,  $S6^{non-PAR}$ ) segments of the X-chromosome. The validation population in all these scenarios had 169 females and zero (S1, S2, and S3) or 583 (S4, S5, and S6) males, while the reference population had 169 (S2, S5) or 392 (S1, S3, S4, S6) females, and zero (S1, S4), 196 (S2, S5), or 1,361 (S3, S6) males. Two imputation software (Minimac and FindHap) were compared across scenarios. Step-1 provided a consolidated MD panel containing 2,132 and 63,259 SNPs located on the X and autosomal chromosomes, respectively, while Step-2 resulted in an HD panel with 5,921 and 294,865 SNPs located on the X and autosomal chromosomes, respectively. In Step-1, the lowest average allelic correlation (R) was 0.93 ( $S4^{PAR}$ ) with Minimac and 0.79 ( $S4^{PAR}$ ) with FindHap, while the lowest genotypic concordance rate (CR) was 95.0 ( $S4^{PAR}$ ) with Minimac and 85.0 ( $S4^{PAR}$ ) when using FindHap. In Step-2, the lowest R was 0.93 ( $S4^{PAR}$  and  $S4^{non-PAR}$ ) with Minimac and 0.66 ( $S4^X$ ) with FindHap, while the lowest CR was 96.2 ( $S4^{PAR}$ ) with Minimac and 80.3 ( $S4^X$ ) with FindHap. In general, all the scenarios had high imputation accuracy of the X-chromosome SNPs when using the Minimac software, while FindHap showed better accuracy with scenarios S3 and S6. Including both males and females in the reference and validation populations increased the imputation accuracy of X-chromosome variants. These findings highlight the importance of the choice of the

imputation software and the need for enlarging the reference populations to increase genotype imputation accuracy of the X-chromosome variants in Holstein cattle.

**Keywords:** allelic correlation, dairy cattle, genotypic concordance, non-pseudo autosomal region, X-chromosome.

## INTRODUÇÃO

O cromossomo X é um dos maiores do genoma bovino (*Bos taurus*) e abriga diversos genes e variantes associadas a características importantes, como produção de leite, saúde do úbere e fertilidade (PACHECO et al., 2020; SANCHEZ et al., 2023; TREBES et al., 2023). A análise do cromossomo X requer atenção especial a características genéticas específicas, como a presença de duas cópias em fêmeas e uma em machos, bem como à inativação parcial do cromossomo X nas fêmeas (KÖNIG et al., 2014). De modo geral, a incorporação de dados de variantes localizadas no cromossomo X tem contribuído para avanços nos estudos genômicos em bovinos. Por exemplo, foram obtidas estimativas mais altas de herdabilidade para circunferência escrotal (0,40 e 0,31), idade ao primeiro parto (0,11 e 0,09) e ocorrência de prenhez precoce (0,43 e 0,38) em bovinos de corte quando variantes do cromossomo X foram incluídas nas análises (DEL PILAR SOLAR DIAZ et al., 2021), o que sugere papéis-chave desse cromossomo na arquitetura genética de características complexas em bovinos.

O custo da genotipagem está diretamente relacionado com o número de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) que se deseja analisar. Por esse motivo, a maioria dos animais leiteiros tem sido genotipados com painéis de baixa ou média densidade de SNPs (com menos de 100.000 SNPs). No entanto, incluir um maior número de SNPs em análises genômicas pode trazer benefícios, especialmente em relação aos estudos de associação genômica ampla (GWAS; GODDARD e HAYES, 2009).

Para reduzir os custos da genotipagem, a imputação genotípica é uma ferramenta estratégica que permite inferir variantes não genotipadas a partir de painéis de baixa densidade, ampliando significativamente o número de SNPs disponíveis para análise. Esse processo utiliza informações conhecidas de marcadores de uma população de referência para inferir genótipos ausentes em uma população-alvo (ou de validação) (VANRADEN et al., 2011; BOICHARD et al., 2012; MA et al., 2013). No entanto, a acurácia da imputação genotípica varia consideravelmente dependendo do método utilizado, da composição do painel de referência e da qualidade dos dados de entrada, tornando essencial a identificação das estratégias e metodologias mais adequadas para a realização da imputação genotípica (MA et al., 2013).

Com base nas fontes de informação utilizadas, três métodos são comumente empregados para inferir genótipos ausentes: a) o método baseado na população, que geralmente utiliza um painel de referência de maior densidade para imputar genótipos em um painel-alvo de menor densidade, com base em haplótipos populacionais; b) o método baseado em família, que utiliza segmentos genéticos compartilhados entre parentes e as regras de segregação mendeliana (NGUYEN et al., 2024); e c) uma abordagem combinada entre os dois métodos. A abordagem baseada na população concentra-se no desequilíbrio de ligação (LD) entre marcadores moleculares para inferir alelos não genotipados (MARCHINI e HOWIE, 2010). Essa estratégia identifica blocos de haplótipos com base no LD e realiza a imputação de genótipos ausentes por meio da correspondência de haplótipos (STAHL et al., 2021; SCHURZ et al., 2019).

A imputação de variantes ausentes pode ser computacionalmente intensiva quando grandes conjuntos de dados são analisados, ou seja, centenas de milhares de SNPs e animais, como em programas de melhoramento animal. Visando superar essa limitação, o desenvolvimento de algoritmos computacionalmente eficientes tornou-se essencial. Por exemplo, a ferramenta FindHap utiliza segmentos longos para melhorar o emparelhamento de haplótipos entre parentes próximos e segmentos curtos para detectar correspondências com ancestrais mais distantes (VANRADEN et al., 2015), ou seja, o algoritmo combina métodos de imputação baseados em população e em família. A ferramenta Minimac também é utilizado em grande conjunto de dados, mas utiliza um algoritmo baseado em modelos ocultos de Markov (HMM) para explorar similaridades entre haplótipos em pequenos segmentos genômicos, reduzindo o número efetivo de estados sobre os quais o HMM itera (DAS et al., 2016). Os algoritmos usados pelas ferramentas FindHap e Minimac são mais rápidos e apresentam acurácia similar ou superior a outras ferramentas de imputação (VANRADEN et al., 2015; DAS et al., 2016). Além disso, ambas estão disponíveis gratuitamente para pesquisa científica.

O processo de imputação genotípica está bem estabelecido em bovinos, particularmente para marcadores autossômicos e, geralmente, apresenta altas acurácias de imputação (BOICHARD et al., 2012; BRØNDUM et al., 2014; CHUD et al., 2015; LARMER et al., 2017). Por exemplo, Chud et al. (2015) relataram taxas de concordância (CR) variando de 60% a 98%, enquanto os valores do quadrado da correlação alélica ( $R^2$ ) variaram de 0,33 a 0,96. Esses resultados destacam como a acurácia da imputação varia

dependendo tanto do software utilizado quanto da densidade inicial de SNPs do painel, sendo os valores de  $R^2$  particularmente dependentes do número de SNPs disponíveis para a imputação genotípica. Contudo, poucos estudos (por exemplo, SU et al., 2014; MAO et al., 2016; SANCHEZ et al., 2023) têm se concentrado na imputação de variantes localizadas no cromossomo X.

A herança do cromossomo X difere-se dos autossomos, pois uma única cópia do cromossomo X em um touro é transmitida a todas as suas filhas, enquanto seus filhos herdam o cromossomo X apenas de suas mães, resultando em um padrão distinto de relações genéticas entre machos e fêmeas para este cromossomo. (SU et al., 2014). Além disso, uma pequena região pseudo-autossômica (PAR), Como essa região é homóloga ao cromossomo Y, sendo herdada de forma autossômica, em vez de ligada ao sexo, a relação genética entre indivíduos com base no cromossomo X torna-se ainda mais complexa (SU et al., 2014; HELENA MANGS e MORRIS, 2007). Na PAR, as relações esperadas variam conforme a posição devido ao gradiente sexual (DRUET e LEGARRA, 2020). A taxa de inativação do cromossomo X varia amplamente entre indivíduos, representando um exemplo de variabilidade epigenética dentro das populações de mamíferos (RODRIGUEZ e BORENSZTEIN, 2023; WERNER et al., 2024).

Em touros Holandeses Nórdicos, Su et al. (2014) relataram acurácias médias de imputação, medidas com base em coeficientes de correlação alélica, de 0,97 para marcadores autossômicos, 0,83 para marcadores pseudo-autossômicos e 0,93 para marcadores específicos do cromossomo X, utilizando o software FindHap (VANRADEN et al., 2013). Embora as acurácias de imputação de variantes no cromossomo X tenham sido ligeiramente inferiores às dos autossomos, a imputação genotípica pode contribuir para aumentar significativamente a densidade de SNPs no cromossomo X para estudos genômicos subsequentes e predições genômicas de valores genéticos. Apesar de estudos anteriores, como Su et al. (2014) e Mao et al. (2016), terem avançado na compreensão da acurácia de imputação para SNPs do cromossomo X, a ausência de fêmeas nas populações de referência e validação limitou suas análises a cenários menos diversos e representativos. Além disso, as diferenças nas estratégias de imputação e o tratamento das regiões PAR e não-PAR permanecem pouco exploradas. Portanto, os principais objetivos deste estudo foram: i) avaliar a acurácia da imputação dos SNPs no cromossomo X em bovinos leiteiros, explorando diferentes estratégias que incorporam dados tanto de

machos quanto de fêmeas. e ii) comparar a acurácia de imputação de painéis de SNP de média (MD) para alta densidade (HD). utilizando dois softwares, Minimac (DAS et al., 2016) e FindHap (VANRADEN et al., 2013).

## MATERIAL E MÉTODOS

### **Declaração de Ética**

Esta pesquisa foi realizada utilizando dados fornecidos pela Lactanet Canadá (Guelph, ON, e St. Anne de Bellevue, QC, Canadá), os quais fazem parte das avaliações rotineiras em rebanhos Holandês no Canadá. Portanto, a aprovação por comitê de ética não foi necessária para este estudo.

### **Banco de dados**

Este estudo foi realizado utilizando dados de 2.505 bovinos da raça Holandês (561 fêmeas e 1.944 machos), que foram genotipados com um painel de SNPs HD contendo 304.846 SNPs, após um controle de qualidade preliminar (Chen et al., 2022). No entanto, grande parte dos animais da raça Holandês canadense (N = 39.506) foi genotipada com cinco painéis de SNPs MD (Tabela 1), incluindo os painéis Illumina BovineSNP50 BeadChip Versões 1 (P1) e 2 (P2), Axiom STGen100 GenVis Medium Density V2 (P3), Zoetis ZBU Medium Density (P4) e Zoetis ZBM Medium Density (P5). Como esses cinco painéis de SNPs possuem densidades diferentes, foi utilizada uma abordagem de imputação em duas etapas no presente estudo. A Etapa 1 foi realizada para a imputação desses cinco painéis de SNPs de média densidade, utilizando como referência um painel MD consolidado. Esse painel consolidado combina todos os SNPs dos painéis MD que também estão presentes no painel HD, ou seja, 65.391 SNPs, sendo 2.132 localizados no cromossomo X, dos quais 1.905 estão na região não-PAR e 227 na região PAR. A Etapa 2 consistiu em imputar o painel MD consolidado utilizando o painel HD como referência. Essa abordagem em duas etapas resulta em maior acurácia de imputação em bovinos da raça Holandesa (VANRADEN et al., 2013).

## Controle de Qualidade

O controle de qualidade genômico (QC) para o painel HD foi realizado utilizando o software PLINK 1.9 (PURCELL et al., 2007), com o objetivo de excluir SNPs com posições desconhecidas ou que apresentassem desvio extremo do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE;  $p < 10^{-8}$ ). Além disso, todos os animais e SNPs com taxa de chamada inferior a 0,90 foram excluídos das análises subsequentes. O critério de HWE não foi aplicado ao cromossomo X em machos. Após o controle de qualidade, permaneceram 2.505 animais com genótipos para 5.921 SNPs localizados no cromossomo X e 294.865 SNPs autossômicos, que foram utilizados nas análises seguintes. Esse mesmo controle de qualidade também foi aplicado a cada um dos painéis MD e o número de SNPs e animais antes e depois do QC está apresentado na Tabela 1.

**Tabela 1** - Número de animais e SNPs antes e depois do controle de qualidade (QC) dos genótipos nos cinco painéis de densidade média (P1 a P5) utilizados para genotipagem de bovinos Holandês.

| Autossomos                     | P1     | P2     | P3     | P4     | P5     |
|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Número de animais antes do QC  | 16,559 | 17,379 | 1,650  | 2,622  | 1,296  |
| Número de animais depois do QC | 16,535 | 17,369 | 1,650  | 2,622  | 1,296  |
| Número de SNPs antes do QC     | 39,620 | 39,620 | 52,866 | 40,276 | 38,549 |
| Número de SNPs depois do QC    | 37,790 | 37,420 | 51,208 | 38,977 | 37,986 |

| Cromossomo X                   | Machos |       |       |       | Fêmeas |        |       |       |       |
|--------------------------------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|
|                                | P1     | P2    | P3    | P4    | P1     | P2     | P3    | P4    | P5    |
| Número de animais antes do QC  | 6,355  | 4,061 | 32    | 3     | 10,204 | 13,318 | 1,618 | 2,619 | 1,296 |
| Número de animais depois do QC | 6,304  | 3,870 | 32    | 3     | 10,184 | 13,302 | 1,618 | 2,619 | 1,296 |
| Número de SNPs antes do QC     | 706    | 706   | 1,689 | 1,346 | 706    | 706    | 1,689 | 1,346 | 1,287 |
| Número de SNPs depois do QC    | 684    | 664   | 1,682 | 1,308 | 606    | 642    | 1,576 | 1,241 | 1,269 |

P1: Illumina BovineSNP50 BeadChip. Version 1; P2: Illumina BovineSNP50 BeadChip. Version 2; P3: Axiom STGen100 GenVis Medium Density V2; P4: Zoetis ZBU Medium Density; P5: Zoetis ZBM Medium Density.

Fonte: Elaboração própria

## Cenários de Imputação Genotípica

Após o controle de qualidade, as etapas 1 e 2 foram realizadas com base em seis cenários (Tabela 2), para avaliar a acurácia da imputação. Todos os cenários foram

avaliados para os autossomos ( $S1^A$ ,  $S2^A$ ,  $S3^A$ ,  $S4^A$ ,  $S5^A$ ,  $S6^A$ ), para o cromossomo X inteiro ( $S1^X$ ,  $S2^X$ ,  $S3^X$ ,  $S4^X$ ,  $S5^X$ ,  $S6^X$ ), para a região PAR ( $S1^{PAR}$ ,  $S2^{PAR}$ ,  $S3^{PAR}$ ,  $S4^{PAR}$ ,  $S5^{PAR}$ ,  $S6^{PAR}$ ) e para a região não-PAR ( $S1^{não-PAR}$ ,  $S2^{não-PAR}$ ,  $S3^{não-PAR}$ ,  $S4^{não-PAR}$ ,  $S5^{não-PAR}$ ,  $S6^{não-PAR}$ ) do cromossomo X. A população de validação em todos esses cenários foi composta por 169 fêmeas e zero (S1, S2 e S3) ou 583 (S4, S5 e S6) machos, enquanto a população de referência continha 169 (S2, S5) ou 392 (S1, S3, S4, S6) fêmeas e zero (S1, S4), 196 (S2, S5) ou 1.361 (S3, S6) machos (Tabela 2).

**Tabela 2** - Número de animais nas populações de referência e validação para cada cenário.

| Cenário        | População de Referência |        | População de Validação |        | Total |
|----------------|-------------------------|--------|------------------------|--------|-------|
|                | Fêmeas                  | Machos | Fêmeas                 | Machos |       |
| Cenário 1 (S1) | 392                     | -      | 169                    | -      | 561   |
| Cenário 2 (S2) | 196                     | 196    | 169                    | -      | 561   |
| Cenário 3 (S3) | 392                     | 1,361  | 169                    | -      | 1,922 |
| Cenário 4 (S4) | 392                     | -      | 169                    | 583    | 1,144 |
| Cenário 5 (S5) | 196                     | 196    | 169                    | 583    | 1,144 |
| Cenário 6 (S6) | 392                     | 1,361  | 169                    | 583    | 2,505 |

Fonte: Elaboração própria

Cada cenário foi utilizado para analisar separadamente diferentes segmentos do genoma, incluindo os autossomos, o cromossomo X completo e o cromossomo X dividido em segmentos PAR e não-PAR.

### Software de imputação

O presente estudo analisou dois programas de imputação: FindHap versão 3 (VANRADEN et al., 2015) e Minimac4 (DAS et al., 2016). O Minimac4 requer o pré-faseamento dos genótipos, que foi realizado utilizando o pacote Eagle 2.4 (LOH et al., 2016). A combinação Eagle e Minimac será referida simplesmente como Minimac daqui em diante, para fins de definição do software de imputação. Esses programas foram escolhidos porque imputam variantes no cromossomo X utilizando abordagens distintas para lidar com as regiões PAR e não-PAR. Além disso, eles empregam algoritmos de imputação rápidos, uma característica importante para programas de melhoramento genético animal, e estão disponíveis gratuitamente para pesquisas científicas. O FindHap permite a imputação tanto das regiões PAR quanto das não-PAR, podendo ser feita de forma simultânea ou separada. Em contraste, o Minimac requer a imputação separada das regiões PAR e não-PAR, devido às suas propriedades genéticas distintas. Ambas as

ferramentas analisam as regiões PAR de maneira semelhante aos autossomos. Para a imputação das regiões não-PAR, os programas consideram os pais dos machos como desconhecidos, já que os machos herdam os alelos do cromossomo X apenas de suas mães. Os parâmetros padrão dos softwares foram utilizados, conforme descrito em seus respectivos manuais de usuário (Minimac4: <https://genome.sph.umich.edu/wiki/Minimac4>; Eagle: <https://alkesgroup.broadinstitute.org/Eagle/>; FindHap: incluído na documentação do pacote do software). O limite entre as duas regiões, PAR e não-PAR, foi definido na posição 133.300.518 pb (JOHNSON et al., 2019).

### **Acurácia da Imputação Genotípica**

Os 2.505 animais foram divididos em populações de referência e validação para avaliar a acurácia da imputação genotípica. Os animais de cada população de referência foram genotipados utilizando o painel HD. Os animais da população de validação também foram genotipados com o painel HD, mas as informações dos SNPs não presentes no painel MD foram mascaradas durante a imputação, com o objetivo de validar a acurácia da imputação do painel MD para o HD. Os animais de ambos os grupos referência e validação foram divididos de acordo com a idade, sendo que o grupo de referência incluiu até 392 fêmeas (nascidas entre 1986 e 2010) e 1.361 machos (nascidos entre 1953 e 2005), enquanto o grupo de validação incluiu até 169 fêmeas (nascidas entre 2010 e 2013) e 583 machos (nascidos entre 2005 e 2011). A distribuição de machos e fêmeas ao longo dos anos está apresentada no ANEXO 1.

A acurácia da imputação foi calculada utilizando dois critérios: taxa de concordância (CR) e correlação alélica (R). A CR foi calculada comparando os genótipos imputados com os genótipos verdadeiros (obtidos do conjunto de dados original do painel HD) do mesmo animal. A R foi calculada com base na correlação entre a dosagem alélica mais provável do genótipo imputado e a dosagem alélica verdadeira. A frequência do alelo menor (MAF) foi calculada utilizando o software PLINK v1.9 (PURCELL et al., 2007).

## **RESULTADOS**

As métricas médias para avaliação da acurácia de imputação estão na Tabela 3, enquanto os valores individuais para cada painel de SNPs e cenário estão disponíveis no ANEXO 2 e 3. Mais detalhes sobre as frequências alélicas dos SNPs podem ser encontrados no ANEXO 4 e 5. Esses resultados são específicos para cada cenário, os quais apresentaram composições distintas das populações de referência e validação, e para as Etapas 1 (de cinco painéis MD para um painel MD consolidado) e 2 (de um painel MD consolidado para um painel HD).

Na Etapa 1, o FindHap apresentou valores médios de correlação alélica (R) variando de 0,86 ( $S4^{PAR}$ ) a 0,98 ( $S3^{não-PAR}$ ,  $S3^A$ ,  $S6^A$ ) no nível de animal, e de 0,79 ( $S4^{PAR}$ ) a 0,97 ( $S3^A$  e  $S6^A$ ) no nível de SNP. Já o Minimac apresentou valores médios de R variando de 0,95 ( $S4^{PAR}$ ) a 1,00 ( $S6^A$ ) no nível de animal, e de 0,93 ( $S4^{PAR}$ ) a 1,00 ( $S1^{não-PAR}$ ) no nível de SNP. Com relação à taxa de concordância (CR) na Etapa 1, as médias de CR variaram de 85,0 ( $S4^{PAR}$ ) a 98,0 ( $S3^A$ ) com o FindHap, e de 95,0 ( $S4^{PAR}$ ) a 99,4 ( $S3^A$  e  $S6^A$ ) com o Minimac. Na Etapa 2, no nível de animal, a média de R variou de 0,82 ( $S4^X$ ) a 1,00 ( $S3^X$ ) com o FindHap, e de 0,96 ( $S4^{não-PAR}$ ) a 1,00 ( $S3^A$  e  $S6^A$ ) com o Minimac. No nível de SNP, a média de R variou de 0,66 ( $S4^X$ ) a 0,96 ( $S3^A$ ) com o FindHap, e de 0,93 ( $S4^{PAR}$ ,  $S4^{non-PAR}$ ) a 0,99 ( $S3^A$  e  $S6^A$ ) com o Minimac. Na Etapa 2, a CR variou de 80,3 ( $S4^X$ ) a 97,3 ( $S3^A$ ) com o FindHap, e de 96,2 ( $S4^{PAR}$ ) a 99,5 ( $S3^A$  e  $S6^A$ ) com o Minimac. Com base no cenário S6, que possuía o maior número de indivíduos, o FindHap e a combinação Beagle+Minimac levaram, respectivamente, 284 e 81 segundos para imputar variantes na região PAR, e 439 e 290 segundos para imputar variantes na região não-PAR.

Gráficos de dispersão das MAFs de variantes nos segmentos PAR (Figura 1) e não-PAR (Figura 2) foram elaborados usando dados reais (eixo X) e dados imputados (eixo Y), com base na segunda etapa de imputação. Cada ponto nos gráficos representa um único SNP do cromossomo X e a cor do ponto indica a posição no cromossomo X. Esses gráficos permitem observar a relação entre as MAFs reais e imputadas, ou seja, quanto maior o alinhamento dos pontos na diagonal, mais semelhantes são as MAFs reais e imputadas. Com o Minimac, as MAF de variantes imputadas foram próximas das reais, em ambos os segmentos (PAR ou não-PAR), independentemente da posição no cromossomo e da frequência alélica, com um alinhamento ligeiramente melhor (menor dispersão) no cenário S6. Com o FindHap, alinhamento ligeiramente razoáveis foram observados apenas em S3 e S6.

**Tabela 3** - Médias das correlações alélicas (R) e taxas de concordância genotípica (CR) com base em diferentes cenários e etapas de imputação (etapa 1: imputação para um painel consolidado de média densidade (~65k), etapa 2: imputação para um painel de alta densidade (~295k) de variantes nos autosossomos e no cromossomo X de bovinos Holandês.

(Continua)

| Cenário               | Software | R       |        |         |        |         |        |         |        | CR (%)  |      |         |      |
|-----------------------|----------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|------|---------|------|
|                       |          | Animal  |        |         |        | SNP     |        |         |        | ETAPA 1 |      | ETAPA 2 |      |
|                       |          | ETAPA 1 |        | ETAPA 2 |        | ETAPA 1 |        | ETAPA 2 |        | Média   | SE   | Média   | SE   |
|                       |          | Média   | SE     | Média   | SE     | Média   | SE     | Média   | SE     | Média   | SE   | Média   | SE   |
| S1 <sup>X</sup>       | FindHap  | 0,95    | 0,0006 | 0,93    | 0,0007 | 0,92    | 0,0007 | 0,87    | 0,0016 | 94,1    | 0,06 | 91,3    | 0,06 |
| S1 <sup>PAR</sup>     | FindHap  | 0,95    | 0,0021 | 0,96    | 0,0007 | 0,92    | 0,0023 | 0,90    | 0,0020 | 93,7    | 0,16 | 94,0    | 0,09 |
| S1 <sup>PAR</sup>     | Minimac  | 0,98    | 0,0042 | 0,98    | 0,0042 | 0,97    | 0,0065 | 0,96    | 0,0065 | 97,5    | 0,47 | 97,9    | 0,47 |
| S1 <sup>Não-PAR</sup> | FindHap  | 0,93    | 0,0141 | 0,91    | 0,0100 | 0,95    | 0,0211 | 0,85    | 0,0169 | 92,0    | 1,74 | 89,5    | 1,28 |
| S1 <sup>Não-PAR</sup> | Minimac  | 0,98    | 0,0024 | 0,98    | 0,0024 | 1,00    | 0,0034 | 0,96    | 0,0034 | 97,9    | 0,26 | 97,8    | 0,26 |
| S1 <sup>A</sup>       | FindHap  | 0,96    | 0,0027 | 0,96    | 0,0012 | 0,94    | 0,0003 | 0,93    | 0,0023 | 95,5    | 0,22 | 95,3    | 0,15 |
| S1 <sup>A</sup>       | Minimac  | 0,99    | 0,0009 | 0,99    | 0,0009 | 0,98    | 0,0003 | 0,98    | 0,0003 | 98,8    | 0,08 | 99,0    | 0,08 |
| S2 <sup>X</sup>       | FindHap  | 0,94    | 0,0013 | 0,91    | 0,0020 | 0,90    | 0,0015 | 0,84    | 0,0043 | 92,7    | 0,04 | 89,0    | 0,19 |
| S2 <sup>PAR</sup>     | FindHap  | 0,92    | 0,0036 | 0,94    | 0,0029 | 0,88    | 0,0051 | 0,87    | 0,0076 | 91,5    | 0,22 | 92,0    | 0,30 |
| S2 <sup>PAR</sup>     | Minimac  | 0,98    | 0,0050 | 0,99    | 0,0050 | 0,97    | 0,0077 | 0,97    | 0,0077 | 97,9    | 0,56 | 98,3    | 0,56 |
| S2 <sup>Não-PAR</sup> | FindHap  | 0,94    | 0,0007 | 0,91    | 0,0007 | 0,91    | 0,0007 | 0,85    | 0,0015 | 93,6    | 0,12 | 89,4    | 0,07 |
| S2 <sup>Não-PAR</sup> | Minimac  | 0,98    | 0,0022 | 0,98    | 0,0022 | 0,97    | 0,0031 | 0,96    | 0,0031 | 98,0    | 0,24 | 97,7    | 0,24 |
| S2 <sup>A</sup>       | FindHap  | 0,96    | 0,0030 | 0,96    | 0,0015 | 0,93    | 0,0002 | 0,91    | 0,0030 | 94,9    | 0,24 | 94,5    | 0,19 |
| S2 <sup>A</sup>       | Minimac  | 0,99    | 0,0007 | 0,99    | 0,0007 | 0,99    | 0,0002 | 0,98    | 0,0002 | 99,0    | 0,06 | 99,1    | 0,06 |
| S3 <sup>X</sup>       | FindHap  | 0,97    | 0,0013 | 1,00    | 0,0000 | 0,96    | 0,0019 | 0,93    | 0,0021 | 96,9    | 0,09 | 95,0    | 0,11 |
| S3 <sup>PAR</sup>     | FindHap  | 0,97    | 0,0017 | 0,97    | 0,0016 | 0,95    | 0,0028 | 0,94    | 0,0037 | 96,4    | 0,14 | 96,6    | 0,18 |
| S3 <sup>PAR</sup>     | Minimac  | 0,99    | 0,0038 | 0,99    | 0,0038 | 0,98    | 0,0059 | 0,98    | 0,0059 | 98,6    | 0,42 | 98,9    | 0,42 |
| S3 <sup>Não-PAR</sup> | FindHap  | 0,98    | 0,0011 | 0,96    | 0,0008 | 0,96    | 0,0016 | 0,93    | 0,0017 | 97,2    | 0,06 | 94,9    | 0,08 |
| S3 <sup>Não-PAR</sup> | Minimac  | 0,99    | 0,0014 | 0,99    | 0,0014 | 0,98    | 0,0022 | 0,97    | 0,0022 | 98,9    | 0,15 | 98,3    | 0,15 |
| S3 <sup>A</sup>       | FindHap  | 0,98    | 0,0011 | 0,98    | 0,0041 | 0,97    | 0,0002 | 0,96    | 0,0083 | 98,0    | 0,08 | 97,3    | 0,53 |
| S3 <sup>A</sup>       | Minimac  | 0,99    | 0,0004 | 1,00    | 0,0004 | 0,99    | 0,0002 | 0,99    | 0,0002 | 99,4    | 0,03 | 99,5    | 0,03 |

**Tabela 4** - Médias das correlações alélicas (R) e taxas de concordância genotípica (CR) com base em diferentes cenários e etapas de imputação (Etapa 1: imputação para um painel consolidado de média densidade (~65k), etapa 2: imputação para um painel de alta densidade (~295k) de variantes nos autossomos e no cromossomo X de bovinos Holandês.

|                       |         |      |        |      |        |      |        |      |        |      |      |      | (Continuação) |
|-----------------------|---------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|------|------|---------------|
| S4 <sup>X</sup>       | FindHap | 0,88 | 0,0009 | 0,82 | 0,0017 | 0,83 | 0,0008 | 0,66 | 0,0042 | 88,0 | 0,32 | 80,3 | 0,17          |
| S4 <sup>PAR</sup>     | FindHap | 0,86 | 0,0129 | 0,89 | 0,0084 | 0,79 | 0,0180 | 0,76 | 0,0179 | 85,0 | 1,09 | 86,1 | 0,93          |
| S4 <sup>PAR</sup>     | Minimac | 0,95 | 0,0058 | 0,97 | 0,0058 | 0,93 | 0,0085 | 0,93 | 0,0085 | 95,0 | 0,62 | 96,2 | 0,62          |
| S4 <sup>Não-PAR</sup> | FindHap | 0,90 | 0,0005 | 0,85 | 0,0019 | 0,86 | 0,0014 | 0,78 | 0,0036 | 90,5 | 0,37 | 85,7 | 0,21          |
| S4 <sup>Não-PAR</sup> | Minimac | 0,96 | 0,0046 | 0,96 | 0,0046 | 0,94 | 0,0056 | 0,93 | 0,0056 | 97,6 | 0,25 | 97,4 | 0,25          |
| S4 <sup>A</sup>       | FindHap | 0,94 | 0,0047 | 0,94 | 0,0020 | 0,90 | 0,0004 | 0,88 | 0,0039 | 92,6 | 0,39 | 92,6 | 0,24          |
| S4 <sup>A</sup>       | Minimac | 0,98 | 0,0016 | 0,99 | 0,0016 | 0,97 | 0,0006 | 0,97 | 0,0006 | 98,1 | 0,16 | 98,5 | 0,16          |
| S5 <sup>X</sup>       | FindHap | 0,90 | 0,0010 | 0,83 | 0,0012 | 0,85 | 0,0024 | 0,67 | 0,0030 | 89,1 | 0,39 | 80,6 | 0,13          |
| S5 <sup>PAR</sup>     | FindHap | 0,89 | 0,0061 | 0,91 | 0,0043 | 0,84 | 0,0093 | 0,81 | 0,0100 | 88,2 | 0,41 | 89,0 | 0,43          |
| S5 <sup>PAR</sup>     | Minimac | 0,97 | 0,0049 | 0,98 | 0,0049 | 0,95 | 0,0077 | 0,95 | 0,0077 | 96,6 | 0,54 | 97,3 | 0,54          |
| S5 <sup>Não-PAR</sup> | FindHap | 0,91 | 0,0010 | 0,86 | 0,0029 | 0,88 | 0,0028 | 0,79 | 0,0051 | 91,2 | 0,43 | 86,1 | 0,30          |
| S5 <sup>Não-PAR</sup> | Minimac | 0,97 | 0,0036 | 0,97 | 0,0036 | 0,96 | 0,0046 | 0,95 | 0,0046 | 98,2 | 0,20 | 97,9 | 0,20          |
| S5 <sup>A</sup>       | FindHap | 0,95 | 0,0037 | 0,95 | 0,0018 | 0,92 | 0,0004 | 0,89 | 0,0036 | 93,7 | 0,30 | 93,3 | 0,23          |
| S5 <sup>A</sup>       | Minimac | 0,99 | 0,0009 | 0,99 | 0,0009 | 0,98 | 0,0004 | 0,98 | 0,0004 | 98,9 | 0,08 | 99,1 | 0,08          |
| S6 <sup>X</sup>       | FindHap | 0,95 | 0,0003 | 0,89 | 0,0016 | 0,92 | 0,0012 | 0,76 | 0,0048 | 94,4 | 0,18 | 86,0 | 0,20          |
| S6 <sup>PAR</sup>     | FindHap | 0,96 | 0,0030 | 0,97 | 0,0027 | 0,94 | 0,0047 | 0,93 | 0,0058 | 95,2 | 0,29 | 95,5 | 0,32          |
| S6 <sup>PAR</sup>     | Minimac | 0,99 | 0,0027 | 0,99 | 0,0027 | 0,98 | 0,0041 | 0,98 | 0,0041 | 98,7 | 0,31 | 99,0 | 0,31          |
| S6 <sup>Não-PAR</sup> | FindHap | 0,96 | 0,0004 | 0,93 | 0,0015 | 0,95 | 0,0014 | 0,90 | 0,0024 | 96,3 | 0,19 | 93,0 | 0,19          |
| S6 <sup>Não-PAR</sup> | Minimac | 0,99 | 0,0015 | 0,99 | 0,0015 | 0,98 | 0,0020 | 0,98 | 0,0020 | 99,2 | 0,09 | 98,8 | 0,09          |
| S6 <sup>A</sup>       | FindHap | 0,98 | 0,0014 | 0,98 | 0,0008 | 0,97 | 0,0005 | 0,95 | 0,0015 | 97,4 | 0,10 | 97,2 | 0,10          |
| S6 <sup>A</sup>       | Minimac | 1,00 | 0,0004 | 1,00 | 0,0004 | 0,99 | 0,0003 | 0,99 | 0,0003 | 99,4 | 0,03 | 99,5 | 0,03          |

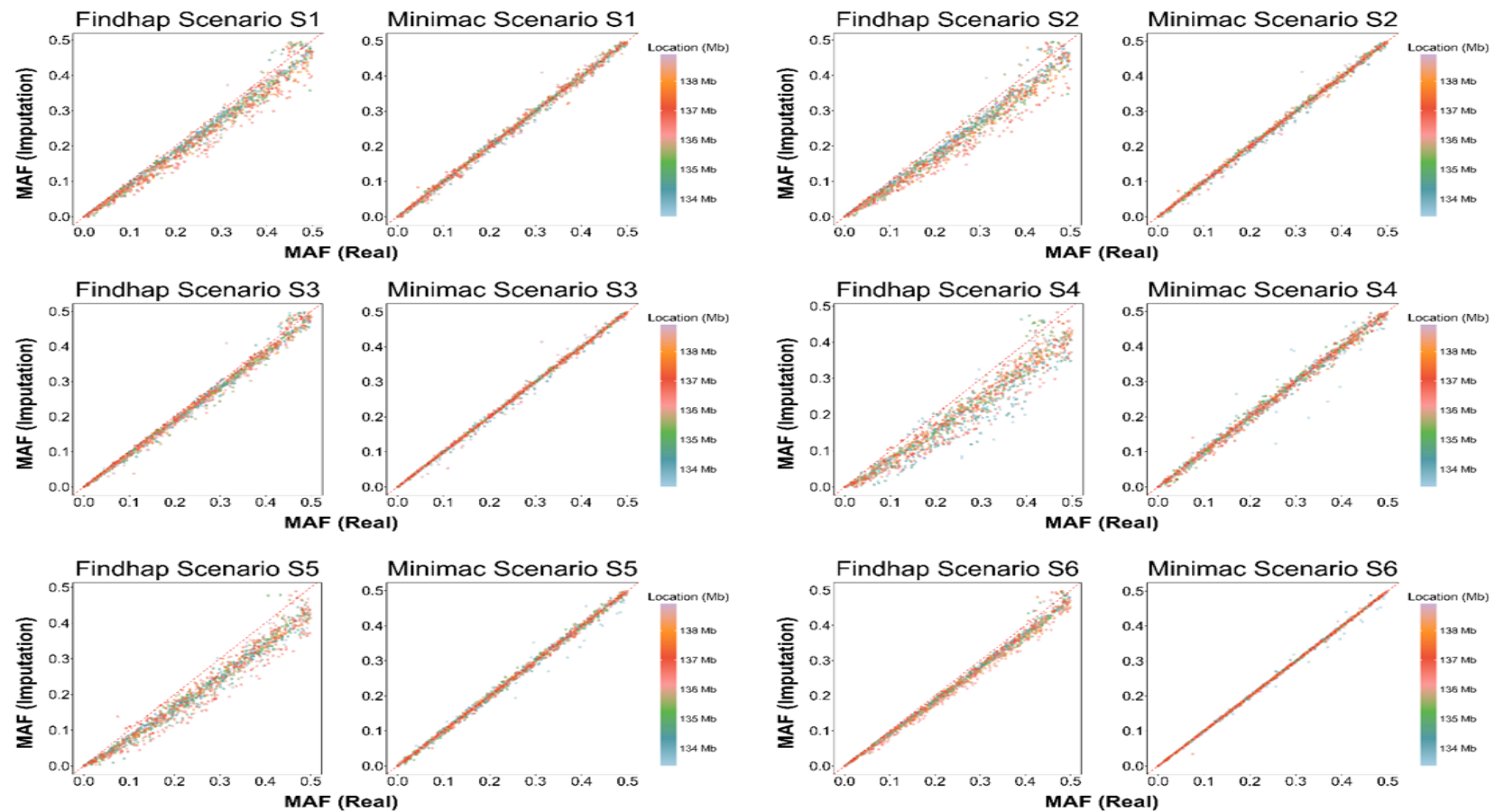
Cenários avaliados nos autossomos (S1<sup>A</sup>, S2<sup>A</sup>, S3<sup>A</sup>, S4<sup>A</sup>, S5<sup>A</sup>, S6<sup>A</sup>), no cromossomo X inteiro (S1<sup>X</sup>, S2<sup>X</sup>, S3<sup>X</sup>, S4<sup>X</sup>, S5<sup>X</sup>, S6<sup>X</sup>), nas regiões PAR (S1<sup>PAR</sup>, S2<sup>PAR</sup>, S3<sup>PAR</sup>, S4<sup>PAR</sup>, S5<sup>PAR</sup>, S6<sup>PAR</sup>) e nas regiões não-PAR (S1<sup>Não-PAR</sup>, S2<sup>Não-PAR</sup>, S3<sup>Não-PAR</sup>, S4<sup>Não-PAR</sup>, S5<sup>Não-PAR</sup>, S6<sup>Não-PAR</sup>) do cromossomo X.

Fonte: Elaboração própria

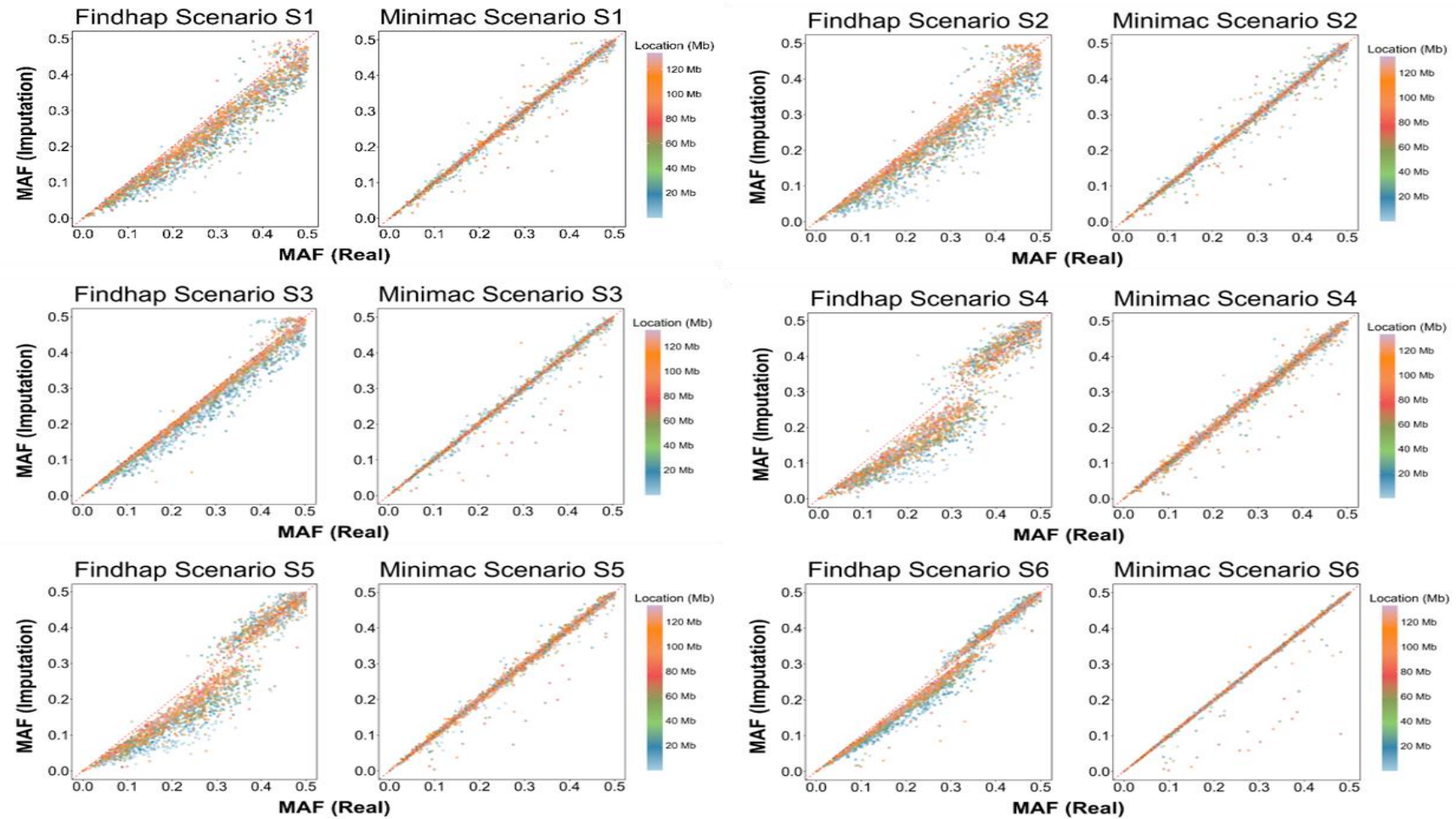
Diferenças sutis entre as regiões PAR e não-PAR na acurácia de imputação foram observadas com base nas análises realizadas pelo Minimac. Apenas três diferenças significativas foram encontradas, todas na etapa 1, incluindo os valores de CR para  $S4^{PAR}$  (95,0%) vs.  $S4^{não-PAR}$  (97,6%),  $S5^{PAR}$  (96,6%) vs.  $S5^{não-PAR}$  (98,2%), bem como no nível de SNP para  $S1^{PAR}$  ( $R = 0,97$ ) vs.  $S1^{não-PAR}$  ( $R = 1,00$ ). Em contraste, quase todas as diferenças entre PAR e não-PAR foram significativas com o FindHap. Nesse caso, não houve um padrão definido, ou seja, às vezes a maior acurácia foi observada no segmento PAR, enquanto em outros cenários a maior acurácia de imputação foi obtida no segmento não-PAR. A maior diferença foi observada entre  $S4^{PAR}$  ( $R = 0,79$ ) e  $S4^{não-PAR}$  ( $R = 0,86$ ).

O FindHap permitiu imputar as variantes do cromossomo X sem a necessidade de separar os segmentos PAR e não-PAR. Embora algumas diferenças significativas entre o cromossomo X completo e suas frações tenham sido observadas, não houve um padrão claro. Por exemplo, nos cenários  $S6^X$ ,  $S6^{não-PAR}$  e  $S6^{PAR}$ , a média da correlação alélica ( $R$ ) na Etapa 2, ao nível de SNP, foi de 0,76, 0,90 e 0,93, respectivamente, o que sugere uma melhor imputação ao separar os segmentos do cromossomo X. Por outro lado, para os cenários  $S3^X$ ,  $S3^{não-PAR}$  e  $S3^{PAR}$ , na Etapa 2 ao nível de animal, os valores médios de  $R$  foram 1,00, 0,96 e 0,97, respectivamente, o que indica uma imputação ligeiramente melhor com base na análise dos segmentos combinados do cromossomo X.

De modo geral, as variantes autossômicas foram imputadas com maior acurácia do que as variantes do cromossomo X, dependendo do cenário e do software utilizado para as análises. Valores ligeiramente menores de  $R$  e CR foram observados para a imputação de marcadores localizados no cromossomo X em comparação com os autossomos, especialmente ao usar o Minimac. Para o Minimac, a maior diferença foi observada nos cenários  $S4^{PAR}$ ,  $S4^{não-PAR}$  e  $S4^A$ , com valores de  $R$  na etapa 2, ao nível de SNP, de 0,93, 0,93 e 0,97, respectivamente. Diferenças maiores entre o cromossomo X e os autossomos foram observadas com o FindHap. As maiores diferenças ocorreram na etapa 2, ao nível de SNP, sendo 0,88 ( $S4^A$ ), 0,78 ( $S4^{não-PAR}$ ) e 0,76 ( $S4^{PAR}$ ).



**Figura 1** - Relação entre as frequências alélicas menores (MAF) das variantes do cromossomo X na região não-PAR nos dados reais e imputados, com base na imputação da etapa 2 realizada pelos softwares FindHap e Minimac em diferentes cenários.



**Figura 2** - Relação entre as frequências alélicas menores (MAF) das variantes do cromossomo X na região PAR nos dados reais e imputados, com base na imputação da etapa 2 realizada pelos softwares FindHap e Minimac em diferentes cenários.

Os valores médios de R e CR para S1 versus S2 permitiram avaliar se a acurácia da imputação mudou quando machos foram adicionados à população de referência, sem machos no conjunto de validação. No cenário S1, a população de referência consistia apenas de fêmeas, enquanto no S2 a população de referência era composta por machos e fêmeas em proporção de 50%. Para o FindHap, o S1 apresentou valores ligeiramente maiores de R e CR do que o S2, independentemente da região cromossômica analisada e das etapas da imputação genotípica. As diferenças mais notáveis foram observadas entre  $S1^{\text{não-PAR}}$  e  $S2^{\text{não-PAR}}$  na etapa 1, ao nível de SNP (R de 0,95 e 0,91, respectivamente). Para o Minimac, as diferenças nas métricas de acurácia entre S1 e S2 foram pequenas, com a maior diferença observada entre  $S1^{\text{não-PAR}}$  e  $S2^{\text{não-PAR}}$  (R de 1,00 e 0,97, respectivamente) na etapa 1, ao nível de SNP. Os cenários S1 e S3 diferiram apenas no número de machos na população de referência (zero e 1.361, respectivamente). Nessas situações, a população de validação continha apenas fêmeas. O FindHap apresentou resultados de acurácia menores em S1 do que em S3, com a maior diferença observada entre  $S1^{\text{não-PAR}}$  (R = 0,85) e  $S3^{\text{não-PAR}}$  (R = 0,93) na etapa 2, ao nível de SNP. Para o Minimac, as diferenças entre S1 e S3 foram menores, com a maior diferença observada entre  $S1^{\text{PAR}}$  (0,96) e  $S3^{\text{PAR}}$  (0,98) na etapa 2, ao nível de SNP.

Os resultados dos cenários S4 e S5 permitiram determinar se a inclusão de machos na população de referência melhorou a acurácia da imputação genotípica quando machos também estavam presentes no conjunto de validação. As diferenças entre as métricas de acurácia dos cenários S4 e S5 foram pequenas, sendo ligeiramente maiores no S5. As maiores diferenças foram observadas entre  $S4^{\text{PAR}}$  e  $S5^{\text{PAR}}$ , com valores de R de 0,76 e 0,81 (FindHap) na etapa 2, ao nível de SNP, e 0,93 e 0,95 (Minimac) para as etapas 1 e 2, também ao nível de SNP.

A comparação entre os cenários S4 e S6 permitiu tirar conclusões semelhantes às observadas entre os cenários S1 e S3. No entanto, neste caso, a população de validação incluiu tanto machos quanto fêmeas. O cenário S6 apresentou métricas de R e CR consideravelmente mais altas do que o S4. Para o FindHap, a maior diferença foi observada na etapa 2 ao nível de SNP, ao comparar  $S4^{\text{PAR}}$  (R = 0,76) com  $S6^{\text{PAR}}$  (R = 0,93). Embora menor do que no FindHap, a diferença entre  $S4^{\text{PAR}}$  (0,93) e  $S6^{\text{PAR}}$  (0,98) na etapa 2 ao nível de SNP também foi a maior com o Minimac.

As comparações entre S1 vs. S4, S2 vs. S5 e S3 vs. S6 avaliaram o efeito da inclusão de machos na população de validação. A comparação entre S1 e S4 permitiu determinar o impacto da inclusão de machos na população de validação quando nenhum macho foi incluído na população de referência. O cenário S1 apresentou métricas de acurácia mais altas do que S4 para ambos os softwares nas duas etapas de imputação. Para o FindHap, a maior diferença foi observada ao comparar S1<sup>PAR</sup> (0,90) e S4<sup>PAR</sup> (0,76) na etapa 2 ao nível de SNP. As diferenças entre S1 e S4 foram menores com o Minimac, sendo a maior diferença observada na etapa 1 ao nível de SNP, com R de 1,00 para S1<sup>não-PAR</sup> e R de 0,94 para S4<sup>não-PAR</sup>.

A comparação entre S2 e S5 revelou o impacto da inclusão de machos na população de validação quando a população de referência consistia de 50% de machos. O cenário S2 apresentou métricas de acurácia mais altas do que S5 para ambos os softwares e etapas de imputação. Novamente, diferenças substanciais foram observadas com o FindHap, sendo a maior diferença entre S2<sup>não-PAR</sup> (R = 0,85) e S5<sup>não-PAR</sup> (R = 0,79) na etapa 2 ao nível de SNP. Diferenças menores entre S2 e S5 foram encontradas com o Minimac, sendo a maior observada na etapa 2 ao nível de SNP, com R = 0,97 para S2<sup>PAR</sup> e 0,95 para S5<sup>PAR</sup>.

Por fim, a comparação entre S3 e S6 permitiu avaliar se a inclusão de machos na população de validação melhoraria a acurácia da imputação genotípica quando há uma maior proporção de machos (~78%) na população de referência. Para o FindHap, S3 apresentou maior acurácia do que S6. A maior diferença foi observada entre os cenários S3<sup>não-PAR</sup> (R = 0,93) e S6<sup>não-PAR</sup> (R = 0,90) na etapa 2 ao nível de SNP. Por outro lado, diferenças muito pequenas entre S3 e S6 foram observadas com o Minimac, sendo a maior diferença encontrada entre S3<sup>não-PAR</sup> (CR = 98,3) e S6<sup>não-PAR</sup> (CR = 98,8) na etapa 2.

## DISCUSSÃO

Apesar da importância do cromossomo X, a maioria dos estudos genômicos em animais de produção tem removido as variantes do cromossomo X durante a etapa de controle de qualidade (QC). Além disso, há uma menor densidade de SNPs no cromossomo X em comparação aos autossomos na maioria dos painéis de SNPs. Portanto,

há necessidade de realizar estudos adicionais para possibilitar uma imputação mais precisa das variantes do cromossomo X, bem como avaliar o impacto desses marcadores na variabilidade fenotípica de características relevantes em programas de melhoramento genético de bovinos leiteiros. Este estudo foi elaborado para abordar lacunas importantes na nossa compreensão sobre estratégias de imputação genotípica, particularmente quanto ao tratamento das regiões PAR e não-PAR do cromossomo X nas imputações genotípicas em populações de bovinos leiteiros. Nosso objetivo foi avaliar a acurácia da imputação genotípica do cromossomo X por meio da exploração de diversas estratégias envolvendo populações mistas de machos e fêmeas. Adicionalmente, comparamos o desempenho de dois softwares comumente utilizados, Minimac e FindHap, para painéis MD e HD. Ao atender a esses objetivos, o presente estudo oferece subsídios para a otimização de estratégias de imputação genotípica do cromossomo X em populações de bovinos leiteiros.

O Minimac apresentou imputação mais acurada, considerando os mesmos cenários de imputação genotípica, que o FindHap. Independentemente do segmento do cromossomo X (PAR ou não-PAR), da posição no cromossomo (em Mb) ou do nível de MAF, as MAF dos dados imputados e reais foram mais semelhantes quando o Minimac foi utilizado nas análises de imputação. Portanto, o Minimac mostrou-se um software robusto para imputação de variantes do cromossomo X, mantendo um desempenho consistente independentemente do tamanho da população de referência, da composição do sexo nas populações ou do tipo de painel SNP, atingindo níveis de acurácia comparáveis aos observados na imputação de SNPs autossômicos. Por outro lado, a maior variabilidade observada com o FindHap sugere uma maior sensibilidade a essas variáveis. Para o FindHap, quanto maior a população de referência (S3 ou S6), maior foi a semelhança entre MAFs imputadas e reais. Essa diferença entre os softwares provavelmente reflete as abordagens algorítmicas distintas utilizadas por cada um. O FindHap utiliza segmentos longos para melhorar o pareamento de haplótipos entre parentes próximos e segmentos curtos para detectar correspondências com ancestrais mais distantes (VANRADEN et al., 2015), ou seja, o algoritmo combina métodos de imputação baseados em população e em família. Já o Minimac utiliza um algoritmo baseado em Modelo Oculto de Markov (HMM), que explora similaridades entre

haplótipos em pequenos segmentos genômicos para reduzir o número efetivo de estados sobre os quais o HMM itera (DAS et al., 2016).

Embora nossos resultados indiquem uma melhor imputação do cromossomo X com o Minimac, algumas características do FindHap devem ser destacadas. Primeiro, o FindHap permite a imputação de todo o cromossomo X, ou seja, sem a necessidade de dividir as regiões PAR e não-PAR; Segundo, também realiza o faseamento dos haplótipos, enquanto o Minimac requer o pré-faseamento dos genótipos em outro software. Para o FindHap, cenários com populações de referência maiores (S3 e S6) apresentaram imputações genotípicas mais precisas. O cenário S3 (machos e fêmeas na população de referência e apenas fêmeas na de validação) obteve  $R \geq 0,93$  tanto para variantes autossômicas quanto para variantes do cromossomo X em ambas as etapas de imputação. O cenário S6 (machos e fêmeas em ambas as populações de referência e validação) apresentou  $R > 0,90$  em todas as etapas de imputação quando o FindHap analisou o cromossomo X separando-o em segmentos PAR e não-PAR. Ambos os cenários também mostraram um alinhamento razoável entre as MAFs imputadas e reais. Portanto, populações de referência maiores devem estar disponíveis quando o FindHap for utilizado para imputar variantes no cromossomo X.

Nosso estudo demonstrou uma maior acurácia geral de imputação para os autossomos em comparação ao cromossomo X, com diferenças mais acentuadas ao utilizar o FindHap e alterações mínimas com o Minimac. Su et al. (2014) também relataram maior acurácia na imputação de variantes nos autossomos ( $R$  variando de 0,97 a 0,98), em comparação às regiões PAR (0,83 a 0,86) e não-PAR (0,93 a 0,94) do cromossomo X. A acurácia da imputação tende a ser maior nos autossomos devido à maior densidade de marcadores. No entanto, nossos resultados mostraram que, mesmo com baixa densidade de SNPs, a imputação de variantes do cromossomo X pode atingir níveis elevados de acurácia (semelhantes aos dos autossomos), principalmente devido ao algoritmo utilizado pelo Minimac.

Estudos anteriores relataram maior acurácia de imputação na região não-PAR (por exemplo, SU et al., 2014). As menores taxas de recombinação nesta região, já que os eventos de crossing-over ocorrem apenas em fêmeas, tornam a imputação menos desafiadora. No entanto, as diferenças na acurácia de imputação entre os segmentos PAR

e não-PAR não foram consistentes entre os cenários do presente estudo; ou seja, os valores de R e CR para essas regiões do cromossomo X variaram conforme a etapa de imputação, o cenário e o software utilizado. Em cenários com populações de referência maiores (S3 e S6), as diferenças entre as regiões PAR e não-PAR foram mínimas, especialmente com o uso do software Minimac. Assim, embora características genéticas das regiões PAR e não-PAR possam influenciar a acurácia da imputação, nossos resultados sugerem que essas diferenças tendem a ser pequenas quando se utilizam populações de referência de tamanho adequado.

Mao et al. (2016) relataram uma melhoria na acurácia da imputação de variantes do cromossomo X quando mais fêmeas eram incluídas na população de referência. No entanto, com base na comparação entre os cenários S1 vs. S2 e S4 vs. S5, não houve diferença expressiva entre utilizar 100% de fêmeas na referência ou uma composição de 50% de fêmeas e 50% de machos, independentemente da etapa de imputação ou do software utilizado. Por outro lado, a comparação entre S1 vs. S3 e S4 vs. S6 indicou que o aumento do número de machos na população de referência, mantendo-se constante o número de fêmeas, pode resultar em maior acurácia especialmente quando se utilizou o FindHap. Esse software incorpora informações de pedigree no processo de imputação, e a contribuição genética dos machos na população geralmente é mais significativa do que a das fêmeas. Apesar disso, os genótipos ancestrais das fêmeas e as informações genealógicas maternas também são importantes para alcançar boa acurácia na imputação, principalmente em cenários com painéis de baixa densidade de SNPs (SARGOLZAEI et al., 2014).

A acurácia da imputação diminuiu à medida que o número de indivíduos foi reduzido nas populações de referência. Resultados semelhantes também foram relatados em outros estudos com bovinos (por exemplo, DRUET et al., 2010; ZHANG e DRUET, 2010; PAUSCH et al., 2013; WENG et al., 2013; MAO et al., 2016). Druet et al. (2010) observaram que a acurácia da imputação genotípica é influenciada pelo número de indivíduos genotipados, pela densidade dos marcadores SNP, pela distância até as extremidades do cromossomo e pela proporção esperada do genoma herdada dos indivíduos da população de referência. Dessa forma, a acurácia da imputação pode ser aprimorada com o aumento do número de indivíduos no conjunto de referência ou pela escolha de uma população de referência com forte relação genética com a população-

alvo, o que aumenta a conexão genética entre as populações de referência e validação (KHATKAR et al., 2012; ZHANG e SU, 2010).

Os resultados deste estudo oferecem novas perspectivas sobre a imputação genotípica de variantes no cromossomo X, destacando o impacto da composição dos grupos de referência e validação na acurácia da imputação. Uma análise detalhada dos resultados demonstrou uma tendência clara de melhora na acurácia da imputação quando há uma inclusão equilibrada de machos e fêmeas nos cenários analisados, sugerindo que a heterogeneidade desses grupos é um fator crucial para o sucesso da imputação. Esses dados são particularmente relevantes para a imputação de variantes do cromossomo X, pois enfatizam a importância de considerar as características únicas desse cromossomo, como a inativação e as diferenças de recombinação entre machos e fêmeas. Além disso, este estudo contribui para uma melhor compreensão das estratégias de imputação para o cromossomo X, levantando questões importantes sobre o uso dos softwares FindHap e Minimac, bem como sobre as abordagens na imputação de SNPs localizados nas regiões PAR e não-PAR.

## CONCLUSÕES

Marcadores genômicos localizados no cromossomo X podem ser imputados com alta acurácia em bovinos da raça Holandesa, mas fatores como a composição de machos e fêmeas nas populações de referência e validação, assim como o software de imputação utilizado, podem levar a variações na acurácia da imputação. De forma geral, a combinação Eagle/Minimac resultou em maiores acurácias médias que o software FindHap na imputação tanto das regiões PAR quanto das regiões não-PAR do cromossomo X. Além disso, a presença de machos e fêmeas nas populações de referência e alvo (validação) melhorou a acurácia da imputação. Esses achados ressaltam a necessidade de considerar cuidadosamente tanto o software utilizado quanto a composição de machos e fêmeas nas populações de referência e imputação ao realizar a imputação genotípica de SNPs no cromossomo X de bovinos. A combinação Eagle/Minimac apresentou maior acurácia na imputação de SNPs autossômicos e do

cromossomo X (tanto PAR quanto não-PAR), especialmente em populações de referência pequenas, mantendo resultados consistentes em diferentes cenários. Em contraste, o FindHap apresentou menor acurácia, especialmente no cromossomo X, embora seu desempenho tenha melhorado com populações maiores. Adicionalmente, a combinação Eagle/Minimac apresentou menor variação entre diferentes níveis de frequência alélica menor (MAF). Portanto, a combinação Eagle/Minimac resultou em menor variabilidade na imputação e é recomendada para estudos futuros de imputação genotípica com foco em marcadores do cromossomo X.

## **AGRADECIMENTOS**

Os autores reconhecem sinceramente o apoio financeiro fornecido pela Agriculture and Agri-Food Canada (Ottawa, ON, Canadá), bem como as contribuições adicionais da Dairy Farmers of Canada (Ottawa, ON, Canadá), Lactanet (Guelph, ON, Canadá) e da Canadian Dairy Commission (Ottawa, ON, Canadá) no âmbito da iniciativa Agri-Science Clusters. De acordo com o acordo de pesquisa, os pesquisadores mantêm independência na condução dos estudos, possuem seus dados e relatam os resultados de forma independente dos achados. A decisão de publicar os resultados cabe exclusivamente aos pesquisadores. O primeiro autor também reconhece as bolsas de doutorado recebidas da FAPESB (Número: BOL0445/2020) e a bolsa de doutorado-sanduíche recebida do CNPq (402895/2022-3). Luis Fernando Batista Pinto é bolsista de produtividade em pesquisa do CNPq.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

BOICHARD, D.; CHUNG, H.; DASSONNEVILLE, R.; DAVID, X.; EGGEN, A.; FRITZ, S.; GIETZEN, K. J.; HAYES, B. J.; LAWLEY, C. T.; SONSTEGARD, T. S.; VAN TASSELL, C. P.; VANRADEN, P. M.; VIAUD-MARTINEZ, K. A.; WIGGANS,

G. R. Design of a Bovine Low-Density SNP Array Optimized for Imputation. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, p. e34130, 28 mar. 2012.

BRØNDUM, R.; GULDBRANDTSEN, B.; SAHANA, G.; LUND, M.; SU, G. Strategies for imputation to whole genome sequence using a single or multi-breed reference population in cattle. **BMC Genomics**, v. 15, n. 1, p. 728, 2014.

BROWNING, B. L.; BROWNING, S. R. A Unified Approach to Genotype Imputation and Haplotype-Phase Inference for Large Data Sets of Trios and Unrelated Individuals. **The American Journal of Human Genetics**, v. 84, n. 2, p. 210–223, fev. 2009.

CARVALHO, C. V. D.; HERMISDORFF, I. da C.; SOUZA, I. S.; JUNQUEIRA, G. S. B.; MAGALHÃES, A. F. B.; FONSECA, L. F. S.; DE ALBUQUERQUE, L. G.; TONHATI, H.; CARVALHEIRO, R.; DE CAMARGO, G. M. F.; COSTA, R. B. Influence of X-chromosome markers on reproductive traits of beef cattle. **Livestock Science**, v. 220, p. 152–157, fev. 2019.

CHEN, S.-Y.; SCHENKEL, F. S.; MELO, A. L. P.; OLIVEIRA, H. R.; PEDROSA, V. B.; ARAUJO, A. C.; MELKA, M. G.; BRITO, L. F. Identifying pleiotropic variants and candidate genes for fertility and reproduction traits in Holstein cattle via association studies based on imputed whole-genome sequence genotypes. **BMC Genomics**, v. 23, n. 1, p. 331, 28 dez. 2022.

CHUD, T. C. S.; VENTURA, R. V.; SCHENKEL, F. S.; CARVALHEIRO, R.; BUZANSKAS, M. E.; ROSA, J. O.; MUDADU, M. de A.; DA SILVA, M. V. G. B.; MOKRY, F. B.; MARCONDES, C. R.; REGITANO, L. C. A.; MUNARI, D. P. Strategies for genotype imputation in composite beef cattle. **BMC Genetics**, v. 16, n. 1, p. 99, 7 dez. 2015.

DAS, S.; FORER, L.; SCHÖNHERR, S.; SIDORE, C.; LOCKE, A. E.; KWONG, A.; VRIEZE, S. I.; CHEW, E. Y.; LEVY, S.; MCGUE, M.; SCHLESSINGER, D.; STAMBOLIAN, D.; LOH, P.-R.; IACONO, W. G.; SWAROOP, A.; SCOTT, L. J.; CUCCA, F.; KRONENBERG, F.; BOEHNKE, M.; ABECASIS, G. R.; FUCHSBERGER, C. Next-generation genotype imputation service and methods. **Nature Genetics**, v. 48, n. 10, p. 1284–1287, 29 out. 2016.

DE CARVALHO, F. E.; FERRAZ, J. B. S.; PEDROSA, V. B.; MATOS, E. C.; ELER, J. P.; SILVA, M. R.; GUIMARÃES, J. D.; BUSSIMAN, F.; SILVA, B. C. A.; MULIM, H. A.; ROCHA, A. O.; ARAUJO, A. C.; WEN, H.; CAMPOS, G. S.; BRITO, L. F. Genetic parameters and genome-wide association studies including the X chromosome for various reproduction and semen quality traits in Nellore cattle. **BMC Genomics**, v. 26, n. 1, p. 26, 10 jan. 2025.

DEL PILAR SOLAR DIAZ, I.; DE CAMARGO, G. M. F.; ROCHA DA CRUZ, V. A.; DA COSTA HERMISDORFF, I.; CARVALHO, C. V. D.; DE ALBUQUERQUE, L. G.; COSTA, R. B. Effect of the X chromosome in genomic evaluations of reproductive traits in beef cattle. **Animal Reproduction Science**, v. 225, p. 106682, fev. 2021.

DRUET, T.; LEGARRA, A. Theoretical and empirical comparisons of expected and realized relationships for the X-chromosome. **Genetics Selection Evolution**, v. 52, n. 1, p. 50, 20 dez. 2020.

DRUET, T.; SCHROOTEN, C.; DE ROOS, A. P. W. Imputation of genotypes from different single nucleotide polymorphism panels in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 11, p. 5443–5454, nov. 2010.

Eagle. (2017). Eagle v2.4 Documentation. Broad Institute. Available at: <https://alkesgroup.broadinstitute.org/Eagle/> [Accessed 3 April 2025].

FORTES, M. R. S.; PORTO-NETO, L. R.; SATAKE, N.; NGUYEN, L. T.; FREITAS, A. C.; MELO, T. P.; SCALEZ, D. C. B.; HAYES, B.; RAIDAN, F. S. S.; REVERTER, A.; BOE-HANSEN, G. B. X chromosome variants are associated with male fertility traits in two bovine populations. **Genetics Selection Evolution**, v. 52, n. 1, p. 46, 12 dez. 2020.

GODDARD, M. E.; HAYES, B. J. Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, n. 6, p. 381–391, jun. 2009.

HELENA MANGS, A.; MORRIS, B. The Human Pseudoautosomal Region (PAR): Origin, Function and Future. **Current Genomics**, v. 8, n. 2, p. 129–136, 1 abr. 2007.

JOHNSON, T.; KEEHAN, M.; HARLAND, C.; LOPDELL, T.; SPELMAN, R. J.; DAVIS, S. R.; ROSEN, B. D.; SMITH, T. P. L.; COULDREY, C. Short communication: Identification of the pseudoautosomal region in the Hereford bovine reference genome assembly ARS-UCD1.2. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 4, p. 3254–3258, abr. 2019.

KHATKAR, M. S.; MOSER, G.; HAYES, B. J.; RAADSMA, H. W. Strategies and utility of imputed SNP genotypes for genomic analysis in dairy cattle. **BMC Genomics**, v. 13, n. 1, p. 538, 2012.

KÖNIG, I. R.; LOLEY, C.; ERDMANN, J.; ZIEGLER, A. How to Include Chromosome X in Your Genome-Wide Association Study. **Genetic Epidemiology**, v. 38, n. 2, p. 97–103, 9 fev. 2014.

LARMER, S. G.; SARGOLZAEI, M.; BRITO, L. F.; VENTURA, R. V.; SCHENKEL, F. S. Novel methods for genotype imputation to whole-genome sequence and a simple linear model to predict imputation accuracy. **BMC Genetics**, v. 18, n. 1, p. 120, 27 dez. 2017.

LOH, P.-R.; DANECEK, P.; PALAMARA, P. F.; FUCHSBERGER, C.; A RESHEF, Y.; K FINUCANE, H.; SCHOENHERR, S.; FORER, L.; MCCARTHY, S.; ABECASIS, G. R.; DURBIN, R.; L PRICE, A. Reference-based phasing using the Haplotype Reference Consortium panel. **Nature Genetics**, v. 48, n. 11, p. 1443–1448, 3 nov. 2016.

MA, P.; BRØNDUM, R. F.; ZHANG, Q.; LUND, M. S.; SU, G. Comparison of different methods for imputing genome-wide marker genotypes in Swedish and Finnish Red Cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 7, p. 4666–4677, jul. 2013.

MAO, X.; JOHANSSON, A. M.; SAHANA, G.; GULDBRANDTSEN, B.; DE KONING, D.-J. Short communication: Imputation of markers on the bovine X chromosome. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 9, p. 7313–7318, set. 2016.

MARCHINI, J.; HOWIE, B. Genotype imputation for genome-wide association studies. **Nature Reviews Genetics**, v. 11, n. 7, p. 499–511, 2 jul. 2010.

Minimac4. (2018). Minimac4 Imputation Documentation. University of Michigan. Available at: <https://genome.sph.umich.edu/wiki/Minimac4> [Accessed 3 April 2025].

NGUYEN, T. V.; BOLORMAA, S.; REICH, C. M.; CHAMBERLAIN, A. J.; VANDER JAGT, C. J.; DAETWYLER, H. D.; MACLEOD, I. M. Empirical versus estimated accuracy of imputation: optimising filtering thresholds for sequence imputation.

**Genetics Selection Evolution**, v. 56, n. 1, p. 72, 15 nov. 2024.

PACHECO, H. A.; REZENDE, F. M.; PEÑAGARICANO, F. Gene mapping and genomic prediction of bull fertility using sex chromosome markers. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 4, p. 3304–3311, abr. 2020.

PAUSCH, H.; AIGNER, B.; EMMERLING, R.; EDEL, C.; GÖTZ, K.-U.; FRIES, R. Imputation of high-density genotypes in the Fleckvieh cattle population. **Genetics Selection Evolution**, v. 45, n. 1, p. 3, 13 dez. 2013.

PURCELL, S.; NEALE, B.; TODD-BROWN, K.; THOMAS, L.; FERREIRA, M. A. R.; BENDER, D.; MALLER, J.; SKLAR, P.; DE BAKKER, P. I. W.; DALY, M. J.; SHAM, P. C. PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. **The American Journal of Human Genetics**, v. 81, n. 3, p. 559–575, set. 2007.

RODRIGUEZ, Y. M.; BORENSZTEIN, M. X-chromosome inactivation: a historic topic that's still hot. **Development**, v. 150, n. 22, 15 nov. 2023.

SANCHEZ, M.-P.; ESCOUFLAIRE, C.; BAUR, A.; BOTTIN, F.; HOZÉ, C.; BOUSSAHA, M.; FRITZ, S.; CAPITAN, A.; BOICHARD, D. X-linked genes influence various complex traits in dairy cattle. **BMC Genomics**, v. 24, n. 1, p. 338, 19 jun. 2023.

SARGOLZAEI, M.; CHESNAIS, J. P.; SCHENKEL, F. S. A new approach for efficient genotype imputation using information from relatives. **BMC Genomics**, v. 15, n. 1, p. 478, 2014.

SCHURZ, H.; MÜLLER, S. J.; VAN HELDEN, P. D.; TROMP, G.; HOAL, E. G.; KINNEAR, C. J.; MÖLLER, M. Evaluating the Accuracy of Imputation Methods in a Five-Way Admixed Population. **Frontiers in Genetics**, v. 10, 5 fev. 2019.

STAHL, K.; GOLA, D.; KÖNIG, I. R. Assessment of Imputation Quality: Comparison of Phasing and Imputation Algorithms in Real Data. **Frontiers in Genetics**, v. 12, 22 set. 2021.

SU, G.; GULDBRANDTSEN, B.; AAMAND, G. P.; STRANDÉN, I.; LUND, M. S. Genomic relationships based on X chromosome markers and accuracy of genomic predictions with and without X chromosome markers. **Genetics Selection Evolution**, v. 46, n. 1, p. 47, 2014.

TREBES, H.; WANG, Y.; REYNOLDS, E.; TIPLADY, K.; HARLAND, C.; LOPDELL, T.; JOHNSON, T.; DAVIS, S.; HARRIS, B.; SPELMAN, R.; COULDREY, C. Identification of candidate novel production variants on the Bos taurus chromosome X. **Journal of Dairy Science**, v. 106, n. 11, p. 7799–7815, nov. 2023.

TUKIAINEN, T.; PIRINEN, M.; SARIN, A.-P.; LADENVALL, C.; KETTUNEN, J.; LEHTIMÄKI, T.; LOKKI, M.-L.; PEROLA, M.; SINISALO, J.; VLACHOPOULOU, E.; ERIKSSON, J. G.; GROOP, L.; JULA, A.; JÄRVELIN, M.-R.; RAITAKARI, O. T.; SALOMAA, V.; RIPATTI, S. Chromosome X-Wide Association Study Identifies Loci for Fasting Insulin and Height and Evidence for Incomplete Dosage Compensation. **PLoS Genetics**, v. 10, n. 2, p. e1004127, 6 fev. 2014.

VANRADEN, , Paul M; O'CONNELL, , Jeffrey R; WIGGANS, G. R.; WEIGEL, K. A. Genomic evaluations with many more genotypes. **Genetics Selection Evolution**, v. 43, n. 1, p. 10, 2 dez. 2011.

VANRADEN, P. M.; NULL, D. J.; SARGOLZAEI, M.; WIGGANS, G. R.; TOOKER, M. E.; COLE, J. B.; SONSTEGARD, T. S.; CONNOR, E. E.; WINTERS, M.; VAN KAAM, J. B. C. H. M.; VALENTINI, A.; VAN DOORMAAL, B. J.; FAUST, M. A.; DOAK, G. A. Genomic imputation and evaluation using high-density Holstein genotypes. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 1, p. 668–678, jan. 2013.

WENG, Z.; ZHANG, Z.; ZHANG, Q.; FU, W.; HE, S.; DING, X. Comparison of different imputation methods from low- to high-density panels using Chinese Holstein cattle. **Animal**, v. 7, n. 5, p. 729–735, 2013.

WERNER, J. M.; HOVER, J.; GILLIS, J. Population variability in X-chromosome inactivation across 10 mammalian species. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 8991, 18 out. 2024.

ZHANG, Z.; DRUET, T. Marker imputation with low-density marker panels in Dutch Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 11, p. 5487–5494, nov. 2010.

## CAPÍTULO 02

---

Associação genômica ampla para características de fertilidade em vacas da raça Holandês utilizando sequência completa do genoma

## **Associação genômica ampla para características de fertilidade em vacas Holandês utilizando sequência completa do genoma**

### **RESUMO**

As características indicadoras de eficiência reprodutiva representam um desafio para os programas de melhoramento genético, devido a fatores como baixa herdabilidade, mensuração limitada ao sexo e, muitas vezes, realizada tardiamente. Este estudo teve como objetivo realizar uma análise de associação genômica ampla (GWAS) para idade ao primeiro serviço (IPS), intervalo entre parto e primeiro serviço (IPPS) e dias em aberto (DA), utilizando sequência completa do genoma (WGS). Dados fenotípicos de até 7.458 vacas com WGS foram utilizados. Um modelo linear misto foi utilizado para estimar os efeitos dos SNPs, por meio do pacote GCTA. As análises genômicas funcionais foram conduzidas com o pacote GALLO no R e a plataforma DAVID. Foram identificados SNPs associados à IPS, localizados nos cromossomos BTA2, BTA5 e BTA17, SNPs no BTA19, BTA20, BTA27 e BTA29 foram associados com IPPS e SNPs distribuídos entre os cromossomos BTA1, BTA3, BTA4 e BTA11 apresentaram associação com DA. Foram identificados genes candidatos como *PIDI*, *NELL2*, *CCDC182*, *SRSF1*, *DYNLL2*, *HSF5*, *DHCR24*, *SHISAL2A*, *GPX7*, *STEADP2* e *FAM237B*, os quais estão relacionados com importantes mecanismos biológicos que podem afetar a reprodução. Um total de 23 termos de ontologia genética e vias biológicas foram enriquecidos, nenhuma das vias enriquecidas mostrou associação direta com reprodução, mas funções como biossíntese de colesterol e regulação energética (via glucagon) sugerem vias indiretas que podem afetar o desempenho reprodutivo. As regiões genômicas aqui encontradas contribuem para uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares relacionados à IPS, IPPS e DA em bovinos Holandês e futuros estudos poderão explorar aspectos como a expressão dos genes candidatos aqui encontrados em vacas Holandês.

**Palavras-chaves:** gado leiteiro, reprodução, GWAS, WGS

## Genome-wide association study for fertility-related traits in Holstein cows using whole-genome sequence data

### ABSTRACT

Reproductive-related traits are a challenge for breeding programs due to factors such as low heritability, sex-specific measurement, and later measurement. The primary objective of this study was conducting genome-wide association analyses (GWAS) for age at first service (AFS), calving at first service (CTFS), and days open (DO) using whole genome sequencing (WGS). Phenotypic data from up to 7,458 cows with WGS were used. A linear mixed model was used to estimate the SNP effects in GCTA package. Functional genomic analyses were conducted with the GALLO package in R and the DAVID platform. SNPs associated based on the p-value ( $p < 0.05$ ) with AFS were identified, which were located on chromosomes BTA2, BTA5, and BTA17; SNPs on chromosome BTA19, BTA20, BTA27 and BTA29 were associated with CTFS; and SNPs distributed across chromosomes BTA1, BTA3, BTA4, and BTA11 were associated with. Candidate genes such as *PID1*, *NELL2*, *CCDC182*, *SRSF1*, *DYNLL2*, *HSF5*, *DHCR24*, *SHISAL2A*, *GPX7*, *STEADP2*, and *FAM237B* were identified, which are related to important biological mechanisms that may affect reproduction. A total of 30 gene ontology terms and biological pathways were enriched. None of the enriched pathways showed a direct association with reproduction, but functions such as cholesterol biosynthesis and energy regulation (pathway glucagon) suggest indirect pathways that may affect reproductive performance. The genomic regions found here contribute to a better understanding of the molecular mechanisms related to AFS, CTFS, and DO in Holstein cattle, allowing the selection of more resistant animals and, consequently, the improvement of the health and welfare of the Holstein herd.

**Keywords:** Dairy cattle, reproduction, GWAS, WGS

## INTRODUÇÃO

O surgimento dos painéis de SNP de alto rendimento superou as limitações que antes restringiam a análise genética a um número reduzido de marcadores e fenótipos mensuráveis., transformado a forma como características economicamente importantes são investigadas em programas de melhoramento genético animal. Nesse contexto, os estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm sido amplamente utilizados para identificar loci de características quantitativas (QTL) e variantes genéticas associadas a características complexas, com destaque para indicadores de fertilidade e reprodução em bovinos leiteiros (WOLF et al., 2021; CHEN et al., 2022; MESBAH-UDDIN et al., 2022).

Avaliar características indicadoras de eficiência reprodutiva é um desafio para os programas de melhoramento genético, devido a fatores como baixa herdabilidade e mensuração limitada ao sexo e muitas vezes tardia (BERRY et al., 2014; PARKER GADDIS et al., 2016; SNELLING et al., 2013). Além disso, a seleção prolongada para características produtivas, como a produção de leite, acabou levando a uma redução indesejada no desempenho reprodutivo, consequência de correlações genéticas desfavoráveis entre produtividade leiteira e fertilidade (BERRY et al., 2014; MIGLIOR et al., 2017; MA et al., 2019). A compreensão desses mecanismos requer não apenas o uso de ferramentas estatísticas e computacionais, mas também uma abordagem genômica capaz de capturar variações raras e comuns associadas ao fenótipo (MU et al., 2016; MARCHINI & HOWIE, 2010).

A imputação genotípica tem se consolidado como uma estratégia eficiente e econômica para expandir a informação genética de animais genotipados com painéis de densidade menores. Esse método utiliza o desequilíbrio de ligação (LD) entre SNPs conhecidos em uma população de referência para inferir genótipos ausentes em uma população alvo, sendo mais eficaz quando há estreita relação genética entre essas duas populações (VANRADEN et al., 2011; MA et al., 2013; SCHURZ et al., 2019). A redução progressiva dos custos associados ao sequenciamento completo do genoma (WGS) bem como o crescente uso de dados imputados a partir de WGS tem fortalecido o poder de detecção de efeitos significativos nos estudos GWAS. Essa abordagem aumenta as chances de identificar mutações causais e contribui para uma maior precisão no

mapeamento de regiões genômicas de interesse (DAETWYLER et al., 2014; DAS et al., 2015; WANG e CHATTERJEE et al., 2017). Além dos autossomos, o cromossomo X merece atenção especial nos estudos genômicos, sobretudo por sua relação com características sexuais e reprodutivas. Durante muito tempo, as variantes do cromossomo X foram negligenciadas em estudos GWAS, o que pode ter levado muitos efeitos a permanecerem desconhecidos (DEL PILAR SOLAR DIAZ et al., 2021).

Embora diversos estudos de GWAS em bovinos leiteiros tenham investigado características reprodutivas (PARKER-GADDIS et al., 2016; NAYERI et al., 2016; CAI et al., 2019; CHEN et al., 2022), a maioria utilizou painéis comerciais de SNPs. Poucos estudos, como Chen et al. (2022), empregaram dados WGS, que permitem maior resolução na identificação de variantes associadas à fertilidade. Estudos com WGS imputados em vacas Holandês identificou mais de 2.700 SNPs associados a 13 características reprodutivas, incluindo genes no cromossomo X, reforçando o potencial dessa abordagem para o melhoramento genético (SCHWARZ et al., 2024). Assim, o objetivo deste estudo foi realizar análises GWAS com dados WGS imputados em uma população da raça Holandês para características de fertilidade.

## MATERIAL E MÉTODOS

### **Declaração de Ética**

Os dados aqui utilizados foram fornecidos pela Lactanet Canadá (Guelph, ON, e St. Anne de Bellevue, QC, Canadá) e fazem parte das avaliações genômicas rotineiras conduzidas em rebanhos da raça Holandês no Canadá. Por se tratar de dados previamente coletados para fins de melhoramento genético realizados rotineiramente por criadores, não foi necessária a aprovação por um comitê de ética no uso de animais para a realização deste estudo.

## **Características analisadas**

As características indicadoras de fertilidade utilizadas nas análises GWAS e o número de vacas por característica foram como segue: idade no primeiro serviço (IPS - definida como a idade em dias quando uma novilha é inseminada pela primeira vez), intervalo entre parto e primeiro serviço (IPPS - definido como o número de dias entre o parto e a primeira inseminação após o parto) e dias em aberto (DA - definidos como o número total de dias em aberto desde a primeira inseminação após o parto até a data da concepção), as quais foram avaliadas em 2.327, 1.107 e 939 vacas, respectivamente. As características de fertilidade utilizadas nesta análise foram definidas com base nos critérios metodológicos adotados por Jamrozik et al. (2005). Todas as vacas com fenótipo e WGS disponíveis foram incluídas nas análises GWAS, após aplicação de filtros de controle de qualidade, que incluíram a remoção de vacas com informações ausentes sobre: ordem do parto (paridade), ano e mês de nascimento, região, idade ao parto, mês da primeira inseminação e identificação do rebanho no momento do parto.

## **Genótipos e seu Controle de Qualidade**

Os dados genômicos e fenotípicos utilizados neste estudo foram fornecidos pela Canadian Dairy Network (CDN), integrante da Lactanet (Guelph, ON, Canadá). Para análise de imputação, foram utilizados SNPs provenientes de um painel de sequência genômica completa (Whole Genome Sequence – WGS), composto por 941 animais, sendo 149 fêmeas e 792 machos da raça Holandês, genotipados com 66.538.736 marcadores, distribuídos conforme a montagem de referência do projeto 1000 Bull Genomes (HAYES e DAETWYLER, 2019).

Imputação para WGS foi realizada conforme o cenário 6 apresentado no capítulo 1, usando o Minimac. A acurácia dessa imputação foi de 0,99 e maiores detalhes sobre o processo de imputação podem ser encontrados no capítulo 1.

Após imputação, foi aplicado controle de qualidade dos dados WGS, o qual removeu indivíduos ou marcadores com taxa de chamada inferior a 90%, SNPs com menor frequência alélica (MAF) inferior a 5% e aqueles SNPs que apresentaram desvios extremos do equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p < 10^{-8}$ ). As quantidades de SNPs por região

genômica, antes e depois do controle de qualidade, para cada característica analisada, podem ser encontradas na Tabela 1.

### Análise de associação

Primeiramente, foi realizada correção dos valores fenotípicos e controle de fatores não genéticos utilizando um modelo linear misto, o qual foi ajustado utilizando a função {lmer} do pacote “lme4” (BATES et al., 2015) do software R versão 4.5.0 (R Core Team, 2025). O modelo incluiu os efeitos significativos ( $p < 0,05$ ) na análise de variância, os quais foram como segue: a) efeito fixo da combinação de região, ano e mês de nascimento (IPS, IPPS e DA); b) efeito fixo de idade ao parto anterior e mês do parto anterior (IPPS); e c) efeito aleatório da combinação de rebanho e ano de nascimento da vaca (IPS, IPPS e DA). Após o ajuste do modelo, os resíduos foram extraídos e utilizados como fenótipos corrigidos para as análises subsequentes. Essa abordagem permitiu isolar a influência de efeitos sistemáticos, mantendo apenas a variação fenotípica residual e àquela associada ao componente genético de cada característica de interesse.

**Tabela 1** - Números de vacas e polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), por característica analisada, antes e depois do controle de qualidade.

| Região     | Característica | Vacas        |            | SNPs      |
|------------|----------------|--------------|------------|-----------|
|            |                | Antes/Depois | Antes      | Depois    |
| Autossomos | IPPS           | 1107         |            | 9.397.804 |
|            | DA             | 939          | 63.890.418 | 9.422.919 |
|            | IPS            | 2327         |            | 9.374.719 |
| X - NãoPAR | IPPS           | 1107         |            | 137.349   |
|            | DA             | 939          | 1.367.745  | 137.727   |
|            | IPS            | 2327         |            | 137.453   |
| X - PAR    | IPPS           | 1107         |            | 40.544    |
|            | DA             | 939          | 233.614    | 40.470    |
|            | IPS            | 2327         |            | 40.672    |

X-NãoPAR e X-PAR: regiões não-pseudo-autossômica e pseudo-autossômica do cromossomo X, respectivamente; IPPS: parto ao primeiro serviço; IPS: idade no primeiro serviço; DA: dias em aberto.  
Fonte: Elaboração própria

As análises de associação foram realizadas no software GCTA (YANG et al., 2011) por meio de um modelo linear misto (YANG et al., 2014), como segue:

$$\mathbf{y} = \boldsymbol{\mu} + \mathbf{b}\mathbf{g} + \mathbf{u} + \mathbf{e}$$

em que  $\mathbf{y}$  é o vetor de fenótipos ajustados;  $\boldsymbol{\mu}$  é a média geral;  $\mathbf{g}$  é o vetor que contém o número de cópias do alelo testado;  $\mathbf{b}$  é o efeito de substituição alélica do SNP;  $\mathbf{u}$  é o vetor de efeito poligênico, assumido como normalmente distribuído  $N(\mathbf{0}, \mathbf{G}\sigma_g^2)$ , onde  $\sigma_g^2$  é a variância genética aditiva e  $\mathbf{G}$  é a matriz de relacionamento genômico (GRM; foi construída usando a opção --make-grm) e  $\mathbf{e}$  é o vetor de resíduos, para o qual se assume  $N(\mathbf{0}, \mathbf{I}\sigma_e^2)$ , onde  $\mathbf{I}$  é a matriz identidade e  $\sigma_e^2$  é a variância residual.

Após a realização das análises de GWAS os SNPs foram ordenados com base em seus p-valores e, em seguida, agrupados (*clumped*) de acordo com seus valores de LD, utilizando como limiar  $r^2 > 0,9$ . Essa abordagem foi adotada por ser considerada mais adequada em comparação com a estratégia tradicional de *pruning* por LD (PRIVÉ et al., 2018). O fator de inflação ( $\lambda$ ) foi obtido a partir da razão entre as medianas observadas e esperadas das estatísticas do teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) (BACANU et al., 2000), e um intervalo de confiança de 95% para o valor de  $\lambda$  também foi estimado.

### Correção de múltiplos testes

A correção de Bonferroni pressupõe que os testes estatísticos são independentes, mas não se pode assumir que testes realizados com diferentes marcadores são independentes, se eles estiverem ligados (JOHNSON et al., 2010). Assim, para reduzir o risco de falsos negativos, foi adotada uma abordagem alternativa baseada em uma versão modificada da correção de Bonferroni, utilizando o número de segmentos cromossômicos independentes ( $M_e$ ) em nível genômico, conforme proposto por Li et al. (2015), em substituição ao número total de SNPs testados. O valor de  $M_e$  foi estimado considerando o tamanho efetivo da população ( $N_e$ ) e o comprimento do genoma (L) em Morgans, de acordo com a fórmula proposta por Goddard et al. (2011):

$$M_e = \frac{(2 \times N_e \times L)}{\log(N_e L)}$$

Considerou-se a equivalência de 1 cM para 1 Mbp (WANG et al., 2016) e foi adotado um  $N_e$  de 66, com base no valor mais conservador previamente reportado para a mesma população de bovinos Holandês (MAKANJUOLA et al., 2020). Assim, um SNP foi considerado estatisticamente significativo quando seu valor de  $-\log_{10}$  (P-valor) ultrapassou o limiar genômico, definido como 0,05 dividido por  $M_e$ . O valor estimado de  $M_e$  foi de 1.968,93, o que resultou em um limiar de significância genômico de  $p = 2,51189 \times 10^{-5}$ , equivalente a 4,60 na escala  $-\log_{10}$ .

### **Análises genômicas funcionais**

Para anotar os SNPs associados às características de fertilidade em vacas da raça Holandês, foi utilizado o pacote GALLO (FONSECA et al., 2020), considerando uma janela genômica de 20 Kb a montante e a jusante dos SNPs significativos. Os genes localizados nessas regiões foram posteriormente analisados quanto a função com o auxílio da ferramenta DAVID (HUANG et al., 2007), permitindo a identificação de processos biológicos, funções moleculares, componentes celulares e vias metabólicas nos quais esses genes estão envolvidos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Idade no primeiro serviço (IPS)**

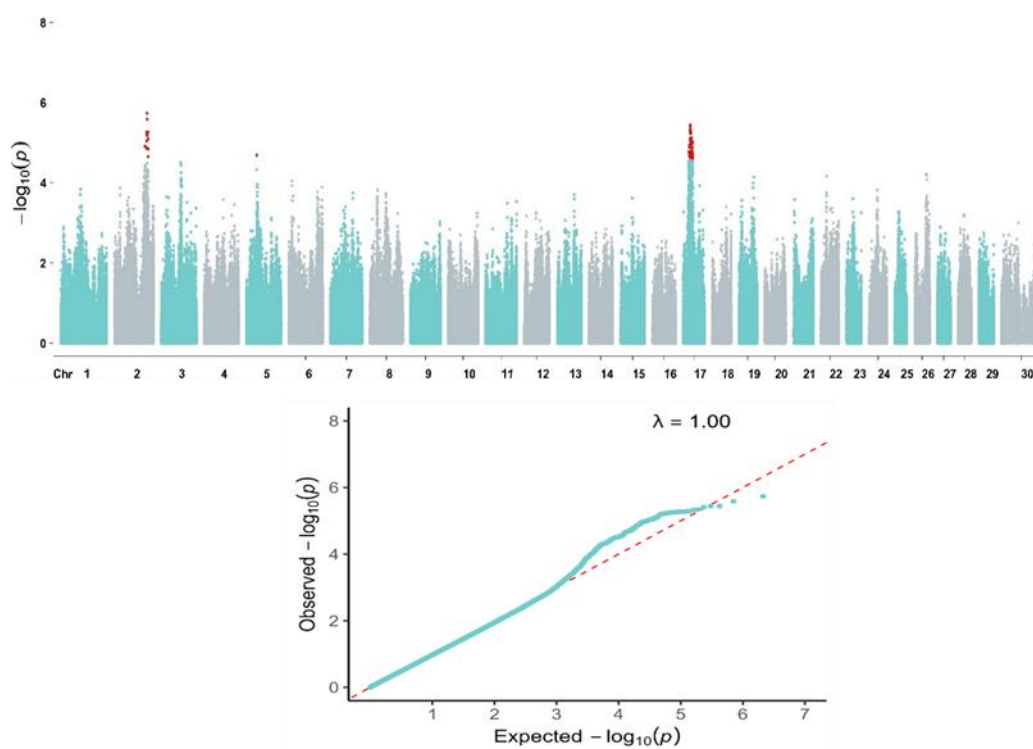
Precocidade reprodutiva tem um impacto financeiro importante no sistema de produção de leite, pois a manutenção diária das novilhas são um importante item do custo de produção, enquanto a principal receita, que é a venda do leite, só se inicia após o primeiro parto (ETTEMA e SANTOS, 2004; PIRLO et al., 2000). A precocidade reprodutiva também influencia a longevidade das vacas, pois novilhas mais tardias geralmente são descartadas mais cedo que novilhas precoces (EASTHAM et al., 2018). O presente estudo identificou vários SNPs associados com IPS, os quais foram localizados nos cromossomos BTA2, BTA5 e BTA17 (Figura 1). O gráfico Q-Q e o  $\lambda = 1$  (inicial  $\lambda = 1.10$ ) indicam que a estrutura populacional foi adequadamente considerada e corrigida no modelo.

No entorno dos SNPs associados com IPS foram identificados 16 genes, sendo a maioria classificados como codificadores de proteínas, além de alguns lncRNAs e um *misc\_RNA* (Tabela 2). Os genes que codificam proteína (*PIDI*, *SPHKAP*, *APIS3*, *DOCK10*, *NEL2*, *FAT4*, *JADE1*, *PABPC4L* e *ELF2*) estão localizados em regiões genômicas potencialmente associadas à regulação de processos biológicos envolvidos na reprodução. A análise identificou SNPs significativos associados ao fenótipo, destacando regiões localizadas nos cromossomos 2 e 17. As MAF dos SNPs associados com IPS variaram de 0,055 a 0,324.

O gene *PIDI* regula processos metabólicos, incluindo a biossíntese de ATP, captação de glicose e resistência à insulina. Em suínos obesos, sua superexpressão reduziu HDL-C e apoA-I, prejudicando o efluxo de colesterol (MU et al., 2019). Em humanos, o *PIDI* diminui a sensibilidade à insulina em adipócitos (SHI et al., 2012). Qiu et al. (2012) observaram que sua superexpressão aumentou ROS e resistência à insulina, efeitos revertidos pela metformina via vias IRS-1/Akt e AMPK-PGC1- $\alpha$ . Zeng et al. (2012) mostraram que seu silenciamento em miócitos melhorou a captação de glicose via IRS-1/PI3K/AKT. Também foi identificado em frangos, com papel no metabolismo (MAN et al., 2011). A insulina é um hormônio metabólico essencial na regulação da homeostase energética do organismo, e sua sinalização desempenha papel fundamental na reprodução embrionária e no crescimento inicial (LASKOWSKA et al., 2016).

Em análise GWAS com bovinos Nelore, o gene *PIDI* foi significativamente associado à precocidade de desenvolvimento, provavelmente devido seu papel em vias metabólicas relacionadas ao crescimento e maturação animal (MACHADO et al., 2022). Sabe-se que há associação entre taxas de crescimento de novilhas e idade ao primeiro parto, onde novilhas mais pesadas geralmente tem menor idade ao primeiro parto (HANDCOCK et al., 2020). A resistência à insulina é um distúrbio metabólico comum em vacas leiteiras em transição, ajudando a direcionar a glicose para órgãos como o útero, a glândula mamária e células do sistema imune, que exigem mais energia nesse período crítico entre gestação e lactação. Essa adaptação é essencial para atender à alta demanda energética e manter o equilíbrio metabólico durante o início da lactação. (QIAO et al., 2024). Durante o período de balanço energético negativo, as vacas recorrem a fontes energéticas alternativas devido à redução da glicose gerada pela gliconeogênese. Quando não conseguem compensar essa deficiência, ocorre uma mobilização intensa das reservas

de gordura, resultando em níveis elevados de ácidos graxos não esterificados (NEFA) e corpos cetônicos, como acetona, acetoacetato e  $\beta$ -hidroxibutirato na corrente sanguínea (BENEDET et al., 2019). Durante a transição do estado gestante e não lactante para a fase de lactação, a insulina tem função na regulação do metabolismo da glicose, do equilíbrio energético e da produção de leite nos períodos pré e pós-parto (QIAO et al., 2024).



**Figura 1** - Manhattan plot para idade ao primeiro serviço (IPS), onde SNPs significativos ao nível genômico são destacados em vermelho e gráfico Q-Q da distribuição entre p-valores observados e esperados, com fator de inflação ( $\lambda$ ) de aproximadamente 1,00.

**Tabela 2** - SNPs associados com idade ao primeiro serviço (IPS) em vacas Holandês, cromossomo (BTA), posição (bp), menor frequência alélica (MAF), probabilidade do teste de associação (p-valor), identificação do gene no Ensembl (gene), código do gene e tipo de gene

| SNP          | BTA | Posição (bp) | MAF   | p-valor                  | Gene               | Nome           | Tipo           | Região      |
|--------------|-----|--------------|-------|--------------------------|--------------------|----------------|----------------|-------------|
| rs439447049  | 2   | 111972361    | 0,055 | 1.38755x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000011133 | <i>APIS3</i>   | protein_coding | Intergênica |
| rs42301484   | 2   | 113096146    | 0,070 | 2.59915x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000000581 | <i>DOCK10</i>  | protein_coding | Intron      |
| rs137312021  | 2   | 116097109    | 0,269 | 5.45486x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000021328 | <i>SPHKAP</i>  | protein_coding | Intron      |
| rs134525348  | 2   | 117229132    | 0,173 | 1.43248x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000037640 | <i>PID1</i>    | protein_coding | Intron      |
| rs109107447  | 2   | 117230665    | 0,324 | 2.2181x10 <sup>-5</sup>  | ENSBTAG00000037640 | <i>PID1</i>    | protein_coding | Intron      |
| rs109107447  | 2   | 117230665    | 0,324 | 2.2181x10 <sup>-5</sup>  | ENSBTAG00000044908 | <i>7SK</i>     | misc_RNA       |             |
| rs110980291  | 2   | 117308999    | 0,173 | 1.42484x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000037640 | <i>PID1</i>    | protein_coding | Intergênica |
| rs133984343  | 5   | 35661497     | 0,075 | 2.0401x10 <sup>-5</sup>  | ENSBTAG00000032183 | <i>NELL2</i>   | protein_coding | Intron      |
| rs207668261  | 5   | 35687553     | 0,075 | 2.0401x10 <sup>-5</sup>  | ENSBTAG00000032183 | <i>NELL2</i>   | protein_coding | Intron      |
| rs29002371   | 17  | 18471654     | 0,235 | 1.68363x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000020594 | <i>ELF2</i>    | protein_coding | upstream    |
| rs384307300  | 17  | 24073973     | 0,114 | 5.32238x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000046902 | <i>PABPC4L</i> | protein_coding | Intergênica |
| rs5364562580 | 17  | 28279354     | 0,113 | 1.88547x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000049817 | -              | protein_coding | Intergênica |
| rs381626659  | 17  | 28978236     | 0,119 | 1.89399x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000017493 | <i>JADE1</i>   | protein_coding | Intron      |
| rs379370478  | 17  | 32536188     | 0,125 | 2.18323x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000003345 | <i>FAT4</i>    | protein_coding | Intron      |
| rs379370478  | 17  | 32536188     | 0,125 | 2.18323x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000055005 | -              | lncRNA         |             |
| rs207812694  | 17  | 32588788     | 0,126 | 2.44935x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000055005 | -              | lncRNA         |             |

Fonte: Elaboração própria

O gene *NELL2* (neural EGFL like 2) foi relacionado ao estresse do retículo endoplasmático (KIM et al., 2014) e a superexpressão de *NELL2* preveniu a apoptose induzida pelo estresse no retículo endoplasmático. Além disso, Kiyozumi et al. (2024) reportaram a expressão de *NELL2* em células testiculares humanas, reforçando seu possível envolvimento em mecanismo de sinalização transluminal testículo-epidídimo. No estudo de Chen et al. (2022) foram identificados genes candidatos associados a características reprodutivas em bovinos da raça Holandesa. entre os genes destacados, *NELL2* localizado no cromossomo BTA5, foi apontado como um gene relevante para fertilidade em touros. Estudos em galinhas Laiwu Black identificaram o gene *NELL2* como regulador da idade ao primeiro ovo através do eixo *NELL2*-GnRH-MAPK8 (WANG et al., 2023), sugerindo que vias genéticas similares possam influenciar a idade ao primeiro serviço (IPS) em mamíferos, como bovinos. A expressão máxima de *NELL2* no período pré-púbere, que precede o aumento de GnRH, sugere seu envolvimento na ativação da puberdade via modulação da expressão gênica em neurônios GnRH (ZHOU e Li 2014). A atuação do *NELL2* estende-se além do início da puberdade, sendo fundamental para a manutenção da regularidade dos ciclos reprodutivos em mamíferos do sexo feminino (RYU et al. 2011).

Embora *NELL2* tenha sido ligado à fertilidade masculina (KIYOZUMI et al., 2024; CHEN et al., 2022), seu envolvimento na resposta ao estresse do retículo endoplasmático (KIM et al., 2014) pode torná-lo relevante para estudos em fêmeas. A resposta ao estresse do retículo endoplasmático desempenha um papel na fertilidade feminina, regulando processos reprodutivos como desenvolvimento embrionário e sobrevivência celular, sendo seu desequilíbrio associado à infertilidade (YANG et al. 2016). O estresse do retículo endoplasmático (ER) em vacas leiteiras no pós-parto prejudica a função hepática e a produção de leite, podendo desencadear doenças metabólicas, embora níveis fisiológicos desse estresse sejam importantes para o desenvolvimento da glândula mamária (YONEKURA, 2024).

Foram identificados QTLs (anexo 7) nas mesmas regiões de SNPs significativos encontrados no presente estudo, alguns dos quais apresentam possível relação biológica com a IPS. Entre os QTLs relevantes, destacam-se aqueles relacionados à reprodução, como intervalo até o primeiro estro após o parto (QTL\_IDs 29996, 30315 e 30031), concepção no primeiro serviço (QTL\_ID 176822), taxa de prenhez (QTL\_ID 48985) e

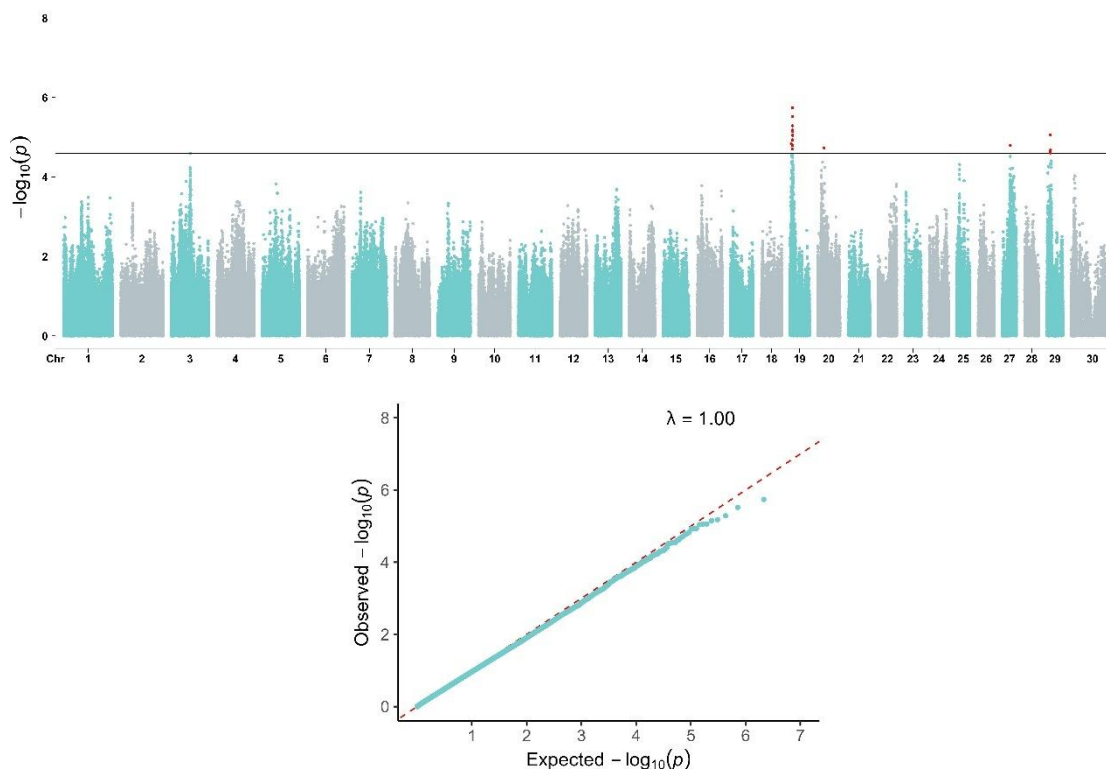
idade a puberdade (QTL ID 29851) que estão diretamente associados a processos reprodutivos.

### **Intervalo entre parto e primeiro serviço (IPPS)**

A variável IPPS é um importante indicador de eficiência reprodutiva em fêmeas jovens e a análise GWAS encontrou SNPs significativos nos cromossomos BTA19, BTA20, BTA27 e BTA29 (Figura 2). Novamente, o lambda foi de aproximadamente 1,00 (inicial  $\lambda = 1.10$ ). Os genes localizados próximos destes SNPs incluem o MSI2, CCDC182, VEZF1, SRSF1, DYNLL2, OR4D2B, OR4D1B, RNF43, HSF5, GAPT, DLG2 (Tabela 3).

O gene *CCDC182* (coiled-coil domain containing 182), em um estudo com camundongos, observou-se que o gene *CCDC182*, altamente expresso em testículos e epidídimo, mas sua deleção não compromete a fertilidade, embora tenha sido registrado aumento relativo no peso testicular (CHANG et al., 2025). Em caprinos na puberdade precoce, o gene *CCDC182* foi identificado como potencialmente envolvido em processos-chave, incluindo espermatogênese, síntese de andrógenos, angiogênese e neurogênese, durante a transição testicular do crescimento para a fase reprodutiva (BO et al., 2020). Em bovinos, esse gene também foi relacionado ao desenvolvimento das gônadas masculinas (GAO et al., 2019). Variantes genéticas que afetam a função testicular no macho podem ter efeitos indiretos mensuráveis na fertilidade registrada nas filhas, um fenômeno conhecido como efeito do touro no serviço (*service sire effect*) (CHEN et al., 2021).

O gene *SRSF1* (serine and arginine rich splicing factor 1), também conhecido como *ASF*, *NEDFBA*, *SF2*, *SF2p33*, *SFRS1*, *SRp30a*. Em camundongos, o gene *SRSF1* mostrou-se essencial para a formação dos folículos primordiais, sendo sua ausência associada a defeitos meióticos e à insuficiência ovariana primária (SUN et al., 2023). O gene *SRSF1* foi identificado em regiões próximas a SNPs associados à persistência da lactação em bovinos Holstein canadenses, embora seu papel funcional não tenha sido discutido (DO et al., 2017).



**Figura 2** - Manhattan plot para parto ao primeiro serviço (IPPS), onde SNPs significativos ao nível genômico são destacados em vermelho, e gráfico Q-Q da distribuição entre p-valores observados e esperados, com fator de inflação ( $\lambda$ ) de aproximadamente 1,00.

Outro gene potencialmente envolvido é o *DYNLL2* (dynein light chain LC8-type 2), foi reportado em estudos em frangos indicam que o gene *DYNLL2* atua como regulador importante do desenvolvimento do músculo peitoral, sendo alvo da miRNA miR-148a-3p, que promove a diferenciação de miócitos (LI et al., 2022). Considerando que genes envolvidos no desenvolvimento muscular, podem influenciar indiretamente o metabolismo energético e a condição corporal, é importante destacar o papel do manejo nutricional no pós-parto. O manejo nutricional no período pós-parto exerce papel fundamental na recuperação do estado metabólico e na preservação da condição corporal das vacas leiteiras, fatores que impactam diretamente a retomada da atividade reprodutiva (BRADY et al., 2021). A nutrição inadequada em energia ou proteína antes ou após o

parto pode comprometer a taxa de prenhez e prolongar o intervalo pós-parto em vacas de corte. Em vacas leiteiras, dietas com excesso de proteína podem prejudicar o retorno à ciclicidade, especialmente em animais mais velhos. A subnutrição pós-parto inibe a atividade ovariana, possivelmente por meio da supressão da liberação de Hormônio Luteinizante (LH), regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (RANDEL, 1990). Como observado por Buzanskas et al. (2017), animais que apresentam deposição de gordura precoce podem estar em estágios finais de desenvolvimento e já demonstrar sinais de maturidade reprodutiva.

Outro gene que podemos destacar é o *HSF5* (heat shock transcription factor 5), estudo identificou o fator de transcrição *HSF5* como um regulador essencial da prófase meiótica em células germinativas masculinas de mamíferos. Diferente de outros fatores de choque térmico, o *HSF5* atua especificamente em condições fisiológicas (não sob estresse) e é fundamental para a transição para estágios meióticos subsequentes ao paquíteno, regulando um programa de expressão gênica específico para a cromatina durante a meiose (YOSHIMURA et al., 2024). Além disso, foi demonstrado que sua deficiência resulta em bloqueio meiótico e infertilidade masculina, evidenciando seu papel fundamental na diferenciação de espermátocitos (LUO et al., 2024). Em humanos e camundongos, variações patogênicas em *HSF5* estão associadas à infertilidade masculina, decorrente da interrupção da meiose e de falhas nos processos de recombinação e sinapse cromossômica (LIU et al., 2024). A infertilidade em machos no rebanho bovino causa perdas econômicas significativas não apenas pela redução nas taxas de prenhez, mas principalmente pelo atraso na concepção. Este atraso resulta em bezerros mais leves à desmama e no descarte de matrizes, impactando a rentabilidade a longo prazo (BARTH, 2018).

Foram identificados QTLs previamente reportados para características de reprodução, produção, leite e carne e carcaça nas mesmas regiões cromossômicas em que os SNPs associados à IPPS foram mapeados no presente estudo (Anexo 8).

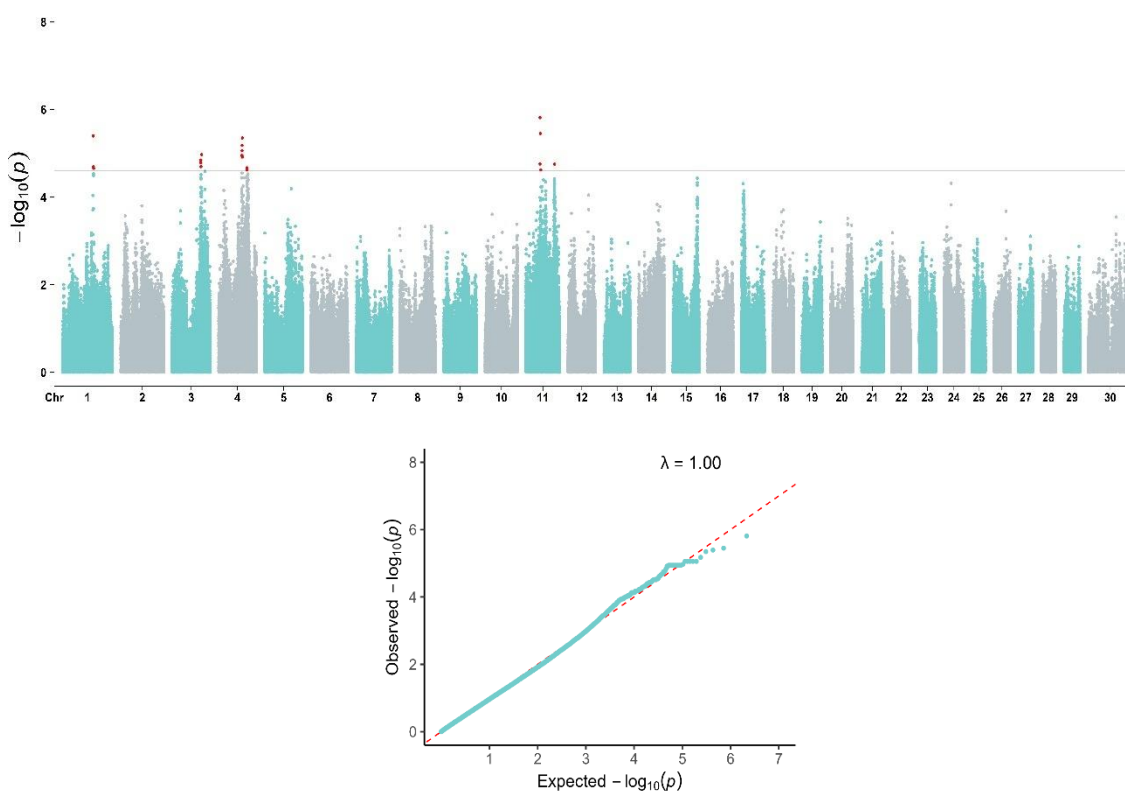
**Tabela 3** - SNPs associados com parto ao primeiro serviço (IPPS) em vacas Holandês, cromossomo (BTA), posição (bp), menor frequência alélica (MAF), probabilidade do teste de associação (p-valor), identificação do gene no Ensembl (Gene), código do gene (Nome), tipo de gene e região dentro do genoma.

| SNP         | BTA | Pos      | MAF   | p-valor                 | Gene                | Nome           | Tipo           | Região      |
|-------------|-----|----------|-------|-------------------------|---------------------|----------------|----------------|-------------|
| rs110877756 | 19  | 4849003  | 0.352 | 1.4729x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000017221  | -              | protein_coding | Intergênica |
| rs209005332 | 19  | 8163660  | 0.388 | 1.9827x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000004406  | <i>MSI2</i>    | protein_coding | Intron      |
| rs136239059 | 19  | 8575071  | 0.296 | 1.1888x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG000000047272 | <i>CCDC182</i> | protein_coding | Intergênica |
| rs134696914 | 19  | 8780708  | 0.269 | 5.1728x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000004193  | <i>VEZFI</i>   | protein_coding | Intron      |
| rs208835032 | 19  | 8792243  | 0.269 | 7.0556x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000004193  | <i>VEZFI</i>   | protein_coding | Intron      |
| rs134696914 | 19  | 8780708  | 0.206 | 5.1728x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG000000049467 | -              | lncRNA         | Intron      |
| rs208835032 | 19  | 8792243  | 0.206 | 7.0556x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG000000049467 | -              | lncRNA         | Intron      |
| rs208835032 | 19  | 8792243  | 0.206 | 7.0556x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000014766  | <i>SRSF1</i>   | protein_coding | Intron      |
| rs136982584 | 19  | 8876045  | 0.375 | 1.8189x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000025313  | <i>DYNLL2</i>  | protein_coding | Intergênica |
| rs108948531 | 19  | 8882380  | 0.373 | 6.6059x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000025313  | <i>DYNLL2</i>  | protein_coding | Upstream    |
| rs209149106 | 19  | 8883038  | 0.312 | 8.8353x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000025313  | <i>DYNLL2</i>  | protein_coding | Upstream    |
| rs207856884 | 19  | 8985717  | 0.236 | 1.1808x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000051687  | <i>OR4D2B</i>  | protein_coding | Intergênica |
| rs207856884 | 19  | 8985717  | 0.236 | 1.1808x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000053408  | <i>OR4D1B</i>  | protein_coding | Intergênica |
| rs211346749 | 19  | 9380367  | 0.360 | 3.0283x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000020119  | <i>RNF43</i>   | protein_coding | Intron      |
| rs211346749 | 19  | 9380397  | 0.360 | 9.0765x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000020119  | <i>RNF43</i>   | protein_coding | Intron      |
| rs211346749 | 19  | 9380367  | 0.375 | 3.0283x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000001166  | <i>HSF5</i>    | protein_coding | Intron      |
| rs211346749 | 19  | 9380397  | 0.375 | 9.0765x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000001166  | <i>HSF5</i>    | protein_coding | Intron      |
| rs209030071 | 20  | 20801816 | 0.126 | 1.854x10 <sup>-5</sup>  | ENSBTAG00000016770  | <i>GAPT</i>    | protein_coding | Downstream  |
| rs109530686 | 29  | 11473242 | 0.333 | 2.1239x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000027868  | <i>DLG2</i>    | protein_coding | Intron      |

Fonte: Elaboração própria

### Dias aberto (DA)

A variável DA mede o intervalo entre o parto e a nova concepção e é um importante indicador de desempenho reprodutivo em vacas leiteiras (HARMAN et al., 1996). Esse intervalo depende principalmente de processos como a recuperação do útero e o crescimento dos folículos, que possibilitam a ocorrência do primeiro estro e ovulação. Esses processos reprodutivos são regulados por diversos hormônios e metabólitos, que atuam conforme o estado fisiológico do animal para garantir a manutenção da homeostase (VELAZQUEZ et al., 2008). No presente estudo foram encontrados SNPs significativamente associados com DA nos cromossomos BTA1, BTA3, BTA4 e BTA11 (Figura 3). Próximo destes SNPs foram identificados vários genes, alguns deles com função conhecida (*USP24*, *DHCR24*, *SHISAL2A*, *GPX7*, *STEAP2*, *CFAP69*, *CFAP69*, *FAM237B*, *FAM237B*, *GTPBP10*, *FAM237B*, *GTPBP10*, *HUS1*, *GTPBP10*, *TNS3*). O gráfico Q-Q e o  $\lambda = 1$  (inicial  $\lambda = 1.12$ ).



**Figura 3** - Manhattan plot para dias ao parto (DA), onde SNPs significativos ao nível genômico são destacados em vermelho, e gráfico Q-Q da distribuição entre p-valores observados e esperados, com fator de inflação ( $\lambda$ ) de aproximadamente 1,00.

**Tabela 4** - SNPs associados com dias aberto (DA) em vacas Holandês, incluindo cromossomo (BTA), posição (bp), menor frequência alélica (MAF), probabilidade do teste de associação (p-valor), identificação do gene no Ensembl (Gene), código do gene (Nome), tipo de gene e região dentro do genoma.

| SNP          | CHR | Posição  | MAF   | p-valor                  | Gene                | Nome            | Tipo           | Região     |
|--------------|-----|----------|-------|--------------------------|---------------------|-----------------|----------------|------------|
| rs211647169  | 1   | 97680830 | 0,053 | 4.05364x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000053891  | -               | lncRNA         | Intergenic |
| rs211574161  | 1   | 98626611 | 0,057 | 2.06681x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000054693  | -               | protein_coding | Intergenic |
| rs210091450  | 3   | 91206848 | 0,274 | 1.65955x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000016990  | <i>USP24</i>    | protein_coding | Intron     |
| rs43358070   | 3   | 91288695 | 0,374 | 1.45113x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000016990  | <i>USP24</i>    | protein_coding | Intergenic |
| rs132753739  | 3   | 91429387 | 0,259 | 2.03314x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000004688  | <i>DHCR24</i>   | protein_coding | Intron     |
| rs132753739  | 3   | 91429387 | 0,259 | 2.03314x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG000000042369 | -               | snoRNA         | Intron     |
| rs209338629  | 3   | 93726151 | 0,266 | 1.07604x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG000000044107 | <i>SHISAL2A</i> | protein_coding | Intron     |
| rs209338629  | 3   | 93726151 | 0,266 | 1.07604x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG000000018281 | <i>GPX7</i>     | protein_coding | Intron     |
| rs133394927  | 4   | 74443350 | 0,225 | 8.79259x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000003506  | <i>STEAP2</i>   | protein_coding | Intron     |
| rs133394927  | 4   | 74443350 | 0,225 | 8.79259x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000003508  | <i>CFAP69</i>   | protein_coding | Intron     |
| rs210194390  | 4   | 74451878 | 0,127 | 1.14099x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000003508  | <i>CFAP69</i>   | protein_coding | Intron     |
| rs132763089  | 4   | 74469493 | 0,225 | 8.79259x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000003508  | <i>CFAP69</i>   | protein_coding | Intron     |
| rs436746103  | 4   | 74493273 | 0,127 | 1.14099x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000003508  | <i>CFAP69</i>   | protein_coding | Intron     |
| rs137578523  | 4   | 74496955 | 0,127 | 8.79259x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG00000003508  | <i>CFAP69</i>   | protein_coding | Intron     |
| rs436746103  | 4   | 74493273 | 0,225 | 1.14099x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG000000052637 | <i>FAM237B</i>  | protein_coding | Intron     |
| rs137578523  | 4   | 74496955 | 0,225 | 8.79259x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG000000052637 | <i>FAM237B</i>  | protein_coding | Intron     |
| rs43405403   | 4   | 74524289 | 0,225 | 8.79259x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG000000052637 | <i>FAM237B</i>  | protein_coding | Intergenic |
| rs109558959  | 4   | 74526825 | 0,225 | 1.14099x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG000000052637 | <i>FAM237B</i>  | protein_coding | Intergenic |
| rs43405403   | 4   | 74524289 | 0,127 | 8.79259x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG000000032166 | <i>GTPBP10</i>  | protein_coding | Intergenic |
| rs109558959  | 4   | 74526825 | 0,127 | 1.14099x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG000000032166 | <i>GTPBP10</i>  | protein_coding | Intergenic |
| rs5413665846 | 4   | 74557877 | 0,228 | 6.67755x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG000000032166 | <i>GTPBP10</i>  | protein_coding | Intron     |
| rs5413665846 | 4   | 74557877 | 0,228 | 6.67755x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG000000013226 | <i>HUS1</i>     | protein_coding | Intron     |
| rs109612411  | 4   | 74583437 | 0,225 | 8.79259x10 <sup>-6</sup> | ENSBTAG000000013226 | <i>HUS1</i>     | protein_coding | Intron     |
| rs211298346  | 4   | 74867978 | 0,128 | 1.22163x10 <sup>-5</sup> | ENSBTAG00000009655  | <i>TNS3</i>     | protein_coding | Intron     |

(Continua)

**Tabela 4** - SNPs associados com dias aberto (DA) em vacas Holandês, incluindo cromossomo (BTA), posição (bp), menor frequência alélica (MAF), probabilidade do teste de associação (p-valor), identificação do gene no Ensembl (Gene), código do gene (Nome), tipo de gene e região dentro do genoma.

| (Continuação) |    |          |       |                          |                    |               |                |             |
|---------------|----|----------|-------|--------------------------|--------------------|---------------|----------------|-------------|
| rs451133107   | 4  | 74987436 | 0,128 | $1.22163 \times 10^{-5}$ | ENSBTAG00000009655 | <i>TNS3</i>   | protein_coding | Intron      |
| rs382588473   | 11 | 44487239 | 0,050 | $1.54564 \times 10^{-6}$ | ENSBTAG00000038011 | <i>SH3RF3</i> | protein_coding | Intron      |
| rs108970427   | 11 | 44559853 | 0,080 | $1.77134 \times 10^{-5}$ | ENSBTAG00000019628 | <i>EDAR</i>   | protein_coding | Intron      |
| rs133888931   | 11 | 45881999 | 0,071 | $3.55721 \times 10^{-6}$ | ENSBTAG00000034555 | -             | protein_coding | Intergenica |

Fonte: Elaboração própria

Entre os genes candidatos para DA tem-se o *DHCR24* (24-dehydrocholesterol reductase), também conhecido como *DCE*, *Nbla03646*, *SELADINI* ou *seladina-1*, que foi associado à resposta apoptótica distinta aos análogos da somatostatina (LUCIANI et al., 2005) e à resposta ao estresse oxidativo celular por meio da regulação do colesterol (KUEHNLE et al., 2023). Também há relato de associação deste gene com a secreção de esteroides na glândula adrenal (BATTISTA et al., 2007) e sua expressão foi identificada tanto em ovário normal quanto em cistoadenocarcinomas ovarianos (FULLER et al., 2005). Outro gene candidato para DA é o *SHISAL2A* (shisa like 2A), também conhecido como *FAM159A*, *PRO7171* ou *WWLS2783*. Este gene pode estar relacionado com atividade reprodutiva de cabras, pois An et al. (2020) observaram que a superexpressão do microRNA miR-101-3p no ovário de cabras positivamente regulou a expressão de *FAM159A*.

O gene *GPX7* (glutathione peroxidase 7), também conhecido como *GPX6*, *CL683*, *GPx-7*, *NPGPx* e *GSHPx-7*, está relacionado ao sistema antioxidante da glutathione. Del Vesco et al. (2014) observaram aumento da expressão de *GPX7* em resposta à suplementação dietética de selênio e ao estresse térmico, sugerindo que a suplementação de selênio pode potencializar a resposta antioxidante das aves sob estresse térmico. A deficiência de *GPX7* intensifica danos provocados pelo estresse oxidativo induzido por paraquat em fibroblastos diploides humanos (HDFs), enquanto sua superexpressão confere maior resistência celular à toxicidade oxidativa (FANG et al., 2018). Nos achados de Mehmeti et al. (2017), observou-se que a expressão de *GPX7* está diretamente relacionada ao estresse oxidativo, sendo que sua expressão seletiva melhora a capacidade antioxidante do retículo endoplasmático das células  $\beta$  de ratos, sem comprometer a produção de insulina ou a maquinaria de enovelamento oxidativo de proteínas. O estresse oxidativo no fluido folicular está associado à redução da qualidade do oócito e das taxas de fertilização, possivelmente devido a danos no DNA, alterações no microambiente folicular e menor disponibilidade de antioxidantes, o que pode comprometer a fertilidade (ZAHA et al., 2023).

No ovário, o estresse oxidativo pode estar relacionado a condições como endometriose e síndrome dos ovários policísticos, afetando a função mitocondrial, a integridade do DNA e a fertilização. Essas alterações comprometem a maturação do oócito e podem resultar em embriões de baixa qualidade, menor taxa de implantação,

aborto espontâneo e problemas placentários (ZAHA et al., 2023). Além disso, o estresse oxidativo tem sido relacionado aos efeitos negativos da estimulação ovariana repetida sobre a capacidade reprodutiva (CHAO et al., 2005). Fatores como baixa qualidade oocitária, menor taxa de fertilização e falhas embrionárias precoces, todos influenciados pelo estresse oxidativo, atrasam a concepção e, portanto, podem aumentar os dias em aberto nas vacas leiteiras.

Segundo Chang et al. (2013), o aumento de peso observado em camundongos com deficiência de *NPGPx*, parece estar associado ao aumento no número e tamanho dos adipócitos, indicando um possível papel de *GPX7* na regulação da adipogênese. Wei et al. (2012) reportaram que camundongos deficientes em *NPGPx* apresentaram acúmulo progressivo de estresse oxidativo com o avanço da idade, contribuindo para danos ao DNA, apoptose, envelhecimento e formação de tumores, os autores sugerem ainda que *NPGPx* pode modular diretamente outras enzimas metabólicas importantes ou reguladores transcricionais e contribuir para doenças. Utomo et al. (2004) descreveram que a expressão do gene *NPGPx* foi detectada em diversos tecidos, incluindo as glândulas mamárias em desenvolvimento. Embora sua expressão nas células de câncer de mama tenha sido baixa, o *NPGPx* demonstrou exercer um papel essencial no alívio do estresse oxidativo gerado pelo metabolismo de ácidos graxos poli-insaturados, indicando sua importância funcional mesmo em baixos níveis de expressão. O *GPX7* foi associado à formação e regulação do sistema imune em ovinos da raça Lacaune (SELIONOVA et al., 2024), a qual é especializada em produção de leite.

O gene *STEAP2* (*STEAP2* metalloreductase) atua como uma redutase de ferro e cobre, promovendo a captação celular desses metais *in vitro* (OHGAMI et al., 2006). Além disso, sua expressiva presença no fígado fetal, estômago, duodeno e plexo coroide de camundongos indica uma função fisiológica relevante na homeostase de metais durante o desenvolvimento. A deficiência de micronutrientes como selênio, cobre, zinco, iodo e vitamina A tem sido associada à redução da fertilidade e ao aumento da incidência de perdas gestacionais (YADAV et al., 2021).

O gene *CFAP69* (proteína 69 associada a cílios e flagelos) está relacionado a anormalidades morfológicas da síndrome do flagelo espermático. Zhen et al. (2020), estudando características reprodutivas em cabras e os genes associados à síndrome do flagelo espermático (MMAF), identificaram três mutações indel polimórficas no gene

*CFAP69* (P4, P6 e P7). Tang et al. (2023) identificaram uma mutação no gene *CFAP69* associada à MMAF, com impacto na estrutura e motilidade dos espermatozoides. He et al. (2018) demonstraram que mutações homozigóticas de perda de função em *CFAP69* podem levar à astenoteratospermia com MMAF em humanos e camundongos. Hagiya et al. (2018), analisando a correlação genética entre motilidade espermática em touros e dias em aberto em vacas, demonstrou-se que maior motilidade está associada à redução do número de dias em aberto, indicando potencial para melhorar a fertilidade por meio da seleção. Reforçando que as características relacionadas à qualidade do sêmen influenciam diretamente o desempenho reprodutivo dos machos, afetando a taxa de concepção e, conseqüentemente, apresentando impacto econômico significativo (HAGIYA et al., 2018).

O gene *FAM237B* (family with sequence similarity 237 member B) é uma microproteína (MP) recentemente identificada, com expressão em diversos tecidos como cérebro, olhos, tecido adiposo e órgãos reprodutivos, cuja função ainda não está completamente elucidada (WADDING-LEE e MAKAREWICH, 2025). Martinez et al. (2023) identificaram diversas MPs, incluindo a *Gm8773* que é homóloga ao gene *FAM237B*, envolvidas na regulação dos sinais saciedade, sugerindo um papel regulador no metabolismo e comportamento alimentar. Além disso, *FAM237B* foi identificado como um gene candidato à obesidade, com variantes entre linhagens de camundongos obesos e magros (SIMON et al., 2024). É reconhecido que a obesidade e o baixo peso em mulheres afetam negativamente a fertilidade, devido a alterações nos padrões hormonais e no ciclo menstrual (RUDER et al., 2009).

O gene *HUS1* (HUS1 checkpoint clamp component) desempenha um papel importante na manutenção da estabilidade genômica, sendo fundamental para a resposta à danos no DNA (VOLKMER e KARNITZ, 1999), com conseqüente efeito sobre o controle do ciclo celular. Sua inativação em camundongos levou à letalidade embrionária (WEISS et al., 2000). A mortalidade embrionária pode gerar perdas econômicas significativas para os produtores de leite, uma vez que o atraso na gestação compromete tanto a produção de leite quanto o nascimento de bezerros (KUMMERFELD et al., 1978; SANTOS et al., 2004).

Os termos da ontologia genética (GO) nos quais os genes estão envolvidos são apresentados no anexo 6. Em resumo, foram encontrados 23 termos sendo 3 para IPPS e 20 para DA ( $p < 0,05$ ), mas nenhum termo significativo foi encontrado para a característica de IPS. Para alguns dos termos, a associação com as características analisadas é mais evidente, enquanto para outros, essa relação é menos clara.

A análise de ontologia genética identificou termos significativos para DA ( $p < 0,05$ ). Os termos mais relevantes incluem Delta24(2-1) sterol reductase activity (GO:0000246,  $p = 9.60 \times 10^{-03}$ ) e Cholesterol biosynthesis via desmosterol (GO:0033489  $p = 4.75 \times 10^{-02}$ ), sugerindo envolvimento na biossíntese de colesterol. O colesterol desempenha papel essencial na integridade celular dos mamíferos, atuando como componente estrutural das membranas e mantendo sua permeabilidade e fluidez. Sua homeostase é rigorosamente regulada em nível celular, sendo também precursor fundamental para a síntese de hormônios esteroides e outros compostos biologicamente ativos, como os oxisteróis (SÈDES et al. 2018). Esses resultados sugerem que variações nessas vias e a biossíntese de colesterol podem afetar a eficiência reprodutiva.

Os resultados revelaram QTLs associados ao período de dias em aberto em vacas leiteiras, com destaque a QTLs diretamente relacionados à eficiência reprodutiva. Entre eles encontram-se os QTLs (anexo 9) para facilidade de parto (QTL IDs 40116 e 40123) e natimortalidade (QTL ID 40125), localizados no cromossomo 3 (posição ~91Mb), que podem influenciar o tempo de recuperação pós-parto e, conseqüentemente, o intervalo até a ovulação. Além disso, os QTLs para taxa de prenhez (QTL ID 40118) e atividade luteal (QTL ID 120458), também foram identificados próximos a regiões de SNPs significativos. Vale destacar que tais regiões podem contribuir como possíveis marcadores genéticos para a seleção e melhoria da eficiência reprodutiva. A retomada da fertilidade após o parto depende de uma ação integrada entre hipotálamo, hipófise, ovários e útero, favorecendo a involução uterina e o reinício da atividade ovariana. Associada a isso, a eficiência na detecção do cio, as decisões de manejo reprodutivo e a taxa de concepção influenciam diretamente o intervalo até a nova concepção em vacas (TEMESGEN et al., 2022).

A ausência de marcadores significativos no cromossomo X pode ser explicada por fatores metodológicos e biológicos. Primeiramente, o número de marcadores presentes nos painéis de baixa densidade é relativamente pequeno (GORLOV e AMOS, 2023), o

que compromete a qualidade da imputação e pode deixar regiões importantes do cromossomo sem representação. Somado a isso, os modelos estatísticos utilizados no GWAS podem não ser suficiente para detectar associações no cromossomo X, outras abordagens podem aumentar a capacidade de identificação de marcadores relevantes.

Os genótipos predominantes em populações particulares podem mascarar as verdadeiras associações de um estudo GWAS (GHAVI HOSSEIN-ZADEH, 2024). Partindo desse princípio, a ausência de associações significativas no cromossomo X neste estudo pode ser atribuída a uma combinação de fatores metodológicos e biológicos. Mesmo com um painel de marcadores de posição conhecida, à medida que o número de marcadores aumenta, tende a aumentar o desequilíbrio de ligação, um grau de autocorrelação é introduzido, o que potencialmente resulta em inferências equivocadas (HAHN, 2006). A própria natureza das características escolhidas, muitas vezes altamente poligênicas, também dificulta a detecção de efeitos individuais (BARTON, 1999), particularmente em uma população de referência de tamanho reduzido, que limita o poder estatístico (MITT et al., 2017).

Além disso, a ausência de associação significativa não implica que o cromossomo X não desempenhe papel relevante. Evidências sugerem que a seleção natural age mais fortemente contra mutações missense no X devido à sua exposição em hemizigose em machos e inativação parcial em fêmeas (GORLOV e AMOS, 2023), resultando em uma menor proporção de sítios segregantes e variantes funcionais comparado aos autossomos. Gorlov e Amos, (2023) propuseram a hipótese de que a notável diferença na densidade de SNPs detectados em GWAS entre o cromossomo X e os autossomos resulta diretamente de uma densidade mais baixa de polimorfismos funcionais no cromossomo X. Portanto, estudos futuros que considerem a avaliação de outras características, podem contribuir para revelar associações relevantes e ampliar o entendimento sobre a contribuição do cromossomo X.

## CONCLUSÕES

Os resultados demonstram a relevância de abordagens genéticas para a compreensão da fertilidade em vacas leiteiras, uma característica de importância econômica para os sistemas de produção animal. O estudo foi realizado exclusivamente em fêmeas e utilizando fenótipos de fertilidade, não identificou marcadores ou genes significativos no cromossomo X associados às características analisadas. Foram identificados 88, 19 e 33 SNPs significativamente associados às características IPS, IPPS e DA, respectivamente. Os SNPs foram localizados em regiões genômicas distintas, sugerindo que cada característica possui uma arquitetura genética relativamente independente e de natureza poligênica. Genes candidatos foram identificados próximos dos SNPs significativos, incluindo *PID1*, *NELL2*, *CCDC182*, *SRSF1*, *DYNLL2*, *HSF5*, *DHCR24*, *SHISAL2A*, *GPX7*, *STEAP2* e *FAM237B*, os quais estão envolvidos em processos biológicos para a função reprodutiva. Esses resultados reforçam não apenas a complexidade das características de fertilidade em bovinos, mas também ampliam o conhecimento sobre os mecanismos moleculares envolvidos. No conjunto, os resultados obtidos auxiliam na compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos nas características de fertilidade analisadas, visando maior eficiência reprodutiva em rebanhos leiteiros, podendo contribuir para aprimorar as estratégias de seleção genômica em bovinos da raça Holandesa.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AN, X.; MA, H.; LIU, Y.; LI, F.; SONG, Y.; LI, G.; BAI, Y.; CAO, B. Effects of miR-101-3p on goat granulosa cells in vitro and ovarian development in vivo via STC1. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 11, n. 1, p. 102, 14 dez. 2020.
- BACANU, S.-A.; DEVLIN, B.; ROEDER, K. The Power of Genomic Control. **The American Journal of Human Genetics**, v. 66, n. 6, p. 1933–1944, jun. 2000.
- BARTH, A. D. Review: The use of bull breeding soundness evaluation to identify subfertile and infertile bulls. **Animal**, v. 12, p. s158–s164, 2018.

- BARTON, N. H. Clines in polygenic traits. **Genetical Research**, v. 74, n. 3, p. 223–236, 1 dez. 1999.
- BATES, D.; MÄCHLER, M.; BOLKER, B.; WALKER, S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using **lme4**. **Journal of Statistical Software**, v. 67, n. 1, 2015.
- BATTISTA, M.-C.; ROBERGE, C.; OTIS, M.; GALLO-PAYET, N. Seladin-1 expression in rat adrenal gland: effect of adrenocorticotropic hormone treatment. **Journal of Endocrinology**, v. 192, n. 1, p. 53–66, jan. 2007.
- BENEDET, A.; MANUELIAN, C. L.; ZIDI, A.; PENASA, M.; DE MARCHI, M. Invited review:  $\beta$ -hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. **animal**, v. 13, n. 8, p. 1676–1689, 2019.
- BERRY, D. P.; WALL, E.; PRYCE, J. E. Genetics and genomics of reproductive performance in dairy and beef cattle. **Animal**, v. 8, p. 105–121, 2014.
- BO, D.; JIANG, X.; LIU, G.; XU, F.; HU, R.; WASSIE, T.; CHONG, Y.; AHMED, S.; LIU, C.; GIRIMAY, S. Multipathway synergy promotes testicular transition from growth to spermatogenesis in early-puberty goats. **BMC Genomics**, v. 21, n. 1, p. 372, 25 dez. 2020.
- BRADY, E. L.; PIERCE, K. M.; LYNCH, M. B.; FAHEY, A. G.; MULLIGAN, F. J. The effect of nutritional management in early lactation and dairy cow genotype on milk production, metabolic status, and uterine recovery in a pasture-based system. **Journal of Dairy Science**, v. 104, n. 5, p. 5522–5538, maio 2021.
- BUZANSKAS, M. E.; PIRES, P. S.; CHUD, T. C. S.; BERNARDES, P. A.; ROLA, L. D.; SAVEGNAGO, R. P.; LÔBO, R. B.; MUNARI, D. P. Parameter estimates for reproductive and carcass traits in Nelore beef cattle. **Theriogenology**, v. 92, p. 204–209, abr. 2017.
- CAI, Z.; GULDBRANDTSEN, B.; LUND, M. S.; SAHANA, G. Prioritizing candidate genes for fertility in dairy cows using gene-based analysis, functional annotation and differential gene expression. **BMC genomics**, v. 20, n. 1, p. 255, 29 mar. 2019.

CHANG, H.; LU, Y.; YAMAMOTO, K.; SUN, J.; SHIMADA, K.; HIRADATE, Y.; FUJIHARA, Y.; IKAWA, M. Mouse genome engineering uncovers 18 genes dispensable for male reproduction. **Andrology**, 26 jun. 2025.

CHANG, Y.; YU, Y.; SHEW, J.; LEE, W.; HWANG, J.; CHEN, Y.; CHEN, Y.; WEI, P.; CHUANG, L.; LEE, W. Deficiency of *NPGP*, an oxidative stress sensor, leads to obesity in mice and human. **EMBO Molecular Medicine**, v. 5, n. 8, p. 1165–1179, 4 ago. 2013.

CHAO, H.; LEE, S.; LEE, H.; LIAO, T.; WEI, Y.; KAO, S. Repeated Ovarian Stimulations Induce Oxidative Damage and Mitochondrial DNA Mutations in Mouse Ovaries. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1042, n. 1, p. 148–156, 9 maio 2005.

CHEN, S.-Y.; SCHENKEL, F. S.; MELO, A. L. P.; OLIVEIRA, H. R.; PEDROSA, V. B.; ARAUJO, A. C.; MELKA, M. G.; BRITO, L. F. Identifying pleiotropic variants and candidate genes for fertility and reproduction traits in Holstein cattle via association studies based on imputed whole-genome sequence genotypes. **BMC Genomics**, v. 23, n. 1, p. 331, 28 dez. 2022.

CHEN, S.-Y.; SCHENKEL, F. S.; MELO, A. L. P.; OLIVEIRA, H. R.; PEDROSA, V. B.; ARAUJO, A. C.; MELKA, M. G.; BRITO, L. F. Identifying pleiotropic variants and candidate genes for fertility and reproduction traits in Holstein cattle via association studies based on imputed whole-genome sequence genotypes. **BMC Genomics**, v. 23, n. 1, p. 331, 28 dez. 2022.

CHEN, Z.; BRITO, L. F.; LUO, H.; SHI, R.; CHANG, Y.; LIU, L.; GUO, G.; WANG, Y. Genetic and Genomic Analyses of Service Sire Effect on Female Reproductive Traits in Holstein Cattle. **Frontiers in Genetics**, v. 12, 3 set. 2021.

DAETWYLER, H. D.; CAPITAN, A.; PAUSCH, H.; STOTHARD, P.; VAN BINSBERGEN, R.; BRØNDUM, R. F.; LIAO, X.; DJARI, A.; RODRIGUEZ, S. C.; GROHS, C.; ESQUERRÉ, D.; BOUCHEZ, O.; ROSSIGNOL, M.-N.; KLOPP, C.; ROCHA, D.; FRITZ, S.; EGGEN, A.; BOWMAN, P. J.; COOTE, D.; CHAMBERLAIN, A. J.; ANDERSON, C.; VANTASSELL, C. P.; HULSEGGE, I.; GODDARD, M. E.; GULDBRANDTSEN, B.; LUND, M. S.; VEERKAMP, R. F.;

BOICHARD, D. A.; FRIES, R.; HAYES, B. J. Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle. **Nature Genetics**, v. 46, n. 8, p. 858–865, 13 ago. 2014.

DAS, A.; PANITZ, F.; GREGERSEN, V. R.; BENDIXEN, C.; HOLM, L.-E. Deep sequencing of Danish Holstein dairy cattle for variant detection and insight into potential loss-of-function variants in protein coding genes. **BMC Genomics**, v. 16, n. 1, p. 1043, 9 dez. 2015.

DAS, A.; PANITZ, F.; GREGERSEN, V. R.; BENDIXEN, C.; HOLM, L.-E. Deep sequencing of Danish Holstein dairy cattle for variant detection and insight into potential loss-of-function variants in protein coding genes. **BMC Genomics**, v. 16, n. 1, p. 1043, 9 dez. 2015.

DEL PILAR SOLAR DIAZ, I.; DE CAMARGO, G. M. F.; ROCHA DA CRUZ, V. A.; DA COSTA HERMISDORFF, I.; CARVALHO, C. V. D.; DE ALBUQUERQUE, L. G.; COSTA, R. B. Effect of the X chromosome in genomic evaluations of reproductive traits in beef cattle. **Animal Reproduction Science**, v. 225, p. 106682, fev. 2021.

DEL VESCO, A. P.; GASPARINO, E.; ZANCANELA, V.; GRIESER, D. O.; STANQUEVIS, C. E.; POZZA, P. C.; OLIVEIRA NETO, A. R. Effects of selenium supplementation on the oxidative state of acute heat stress-exposed quails. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 101, n. 1, p. 170–179, 5 fev. 2017.

DO, D. N.; BISSONNETTE, N.; LACASSE, P.; MIGLIOR, F.; SARGOLZAEI, M.; ZHAO, X.; IBEAGHA-AWEMU, E. M. Genome-wide association analysis and pathways enrichment for lactation persistency in Canadian Holstein cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 3, p. 1955–1970, mar. 2017.

EASTHAM, N. T.; COATES, A.; CRIPPS, P.; RICHARDSON, H.; SMITH, R.; OIKONOMOU, G. Associations between age at first calving and subsequent lactation performance in UK Holstein and Holstein-Friesian dairy cows. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, p. e0197764, 13 jun. 2018.

ETTEMA, J. F.; SANTOS, J. E. P. Impact of Age at Calving on Lactation, Reproduction, Health, and Income in First-Parity Holsteins on Commercial Farms. **Journal of Dairy Science**, v. 87, n. 8, p. 2730–2742, ago. 2004.

- FANG, J.; YANG, J.; WU, X.; ZHANG, G.; LI, T.; WANG, X.; ZHANG, H.; WANG, C.; LIU, G.; WANG, L. Metformin alleviates human cellular aging by upregulating the endoplasmic reticulum glutathione peroxidase 7. **Aging Cell**, v. 17, n. 4, 16 ago. 2018.
- FONSECA, P. A. S.; SUÁREZ-VEGA, A.; MARRAS, G.; CÁNOVAS, Á. GALLO: An R package for genomic annotation and integration of multiple data sources in livestock for positional candidate loci. **GigaScience**, v. 9, n. 12, 30 dez. 2020.
- FULLER, P. J.; ALEXIADIS, M.; JOBLING, T.; MCNEILAGE, J. Seladin-1/DHCR24 expression in normal ovary, ovarian epithelial and granulosa tumours. **Clinical Endocrinology**, v. 63, n. 1, p. 111–115, 11 jul. 2005.
- GAO, Y.; LI, S.; LAI, Z.; ZHOU, Z.; WU, F.; HUANG, Y.; LAN, X.; LEI, C.; CHEN, H.; DANG, R. Analysis of Long Non-Coding RNA and mRNA Expression Profiling in Immature and Mature Bovine (*Bos taurus*) Testes. **Frontiers in Genetics**, v. 10, 5 jul. 2019.
- GHAVI HOSSEIN-ZADEH, N. An overview of recent technological developments in bovine genomics. **Veterinary and Animal Science**, v. 25, p. 100382, set. 2024.
- GODDARD, M. E.; HAYES, B. J.; MEUWISSEN, T. H. E. Using the genomic relationship matrix to predict the accuracy of genomic selection. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 128, n. 6, p. 409–421, 7 dez. 2011.
- GORLOV, I. P.; AMOS, C. I. Why does the X chromosome lag behind autosomes in GWAS findings? **PLOS Genetics**, v. 19, n. 2, p. e1010472, 27 fev. 2023.
- HAGIYA, K.; HANAMURE, T.; HAYAKAWA, H.; ABE, H.; BABA, T.; MURANISHI, Y.; TERAWAKI, Y. Genetic correlations between yield traits or days open measured in cows and semen production traits measured in bulls. **Animal**, v. 12, n. 10, p. 2027–2031, 2018.
- HAHN, M. W. Accurate Inference and Estimation in Population Genomics. **Molecular Biology and Evolution**, v. 23, n. 5, p. 911–918, 22 fev. 2006.
- HANDCOCK, R. C.; LOPEZ-VILLALOBOS, N.; MCNAUGHTON, L. R.; BACK, P. J.; EDWARDS, G. R.; HICKSON, R. E. Body weight of dairy heifers is positively

associated with reproduction and stayability. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 5, p. 4466–4474, maio 2020.

HARMAN, J. L.; CASELLA, G.; GRÖHN, Y. T. The application of event-time regression techniques to the study of dairy cow interval-to-conception. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 26, n. 3–4, p. 263–274, abr. 1996.

HAYES, B. J.; DAETWYLER, H. D. 1000 Bull Genomes Project to Map Simple and Complex Genetic Traits in Cattle: Applications and Outcomes. **Annual Review of Animal Biosciences**, v. 7, n. 1, p. 89–102, 15 fev. 2019.

HE, X.; LI, W.; WU, H.; LV, M.; LIU, W.; LIU, C.; ZHU, F.; LI, C.; FANG, Y.; YANG, C.; CHENG, H.; ZHANG, J.; TAN, J.; CHEN, T.; TANG, D.; SONG, B.; WANG, X.; ZHA, X.; WANG, H.; WEI, Z.; YANG, S.; SAIYIN, H.; ZHOU, P.; JIN, L.; WANG, J.; ZHANG, Z.; ZHANG, F.; CAO, Y. Novel homozygous *CFAP69* mutations in humans and mice cause severe asthenoteratospermia with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. **Journal of Medical Genetics**, v. 56, n. 2, p. 96–103, fev. 2019.

HUANG, D. W.; SHERMAN, B. T.; TAN, Q.; COLLINS, J. R.; ALVORD, W. G.; ROAYAEI, J.; STEPHENS, R.; BASELER, M. W.; LANE, H. C.; LEMPICKI, R. A. The DAVID Gene Functional Classification Tool: a novel biological module-centric algorithm to functionally analyze large gene lists. **Genome Biology**, v. 8, n. 9, p. R183, 4 set. 2007.

JAMROZIK, J.; FATEHI, J.; KISTEMAKER, G. J.; SCHAEFFER, L. R. Estimates of Genetic Parameters for Canadian Holstein Female Reproduction Traits. **Journal of Dairy Science**, v. 88, n. 6, p. 2199–2208, jun. 2005.

JOHNSON, R. C.; NELSON, G. W.; TROYER, J. L.; LAUTENBERGER, J. A.; KESSING, B. D.; WINKLER, C. A.; O'BRIEN, S. J. Accounting for multiple comparisons in a genome-wide association study (GWAS). **BMC Genomics**, v. 11, n. 1, p. 724, 22 dez. 2010.

KIM, D. Y.; KIM, H. R.; KIM, K. K.; PARK, J. W.; LEE, B. J. NELL2 Function in the Protection of Cells against Endoplasmic Reticulum Stress. **Molecules and Cells**, v. 38, n. 2, p. 145–150, fev. 2015.

KIYOZUMI, D. Expression of NELL2/NICOL-ROS1 lumicrine signaling-related molecules in the human male reproductive tract. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 22, n. 1, p. 3, 2 jan. 2024.

KUEHNLE, K.; CRAMERI, A.; KÄLIN, R. E.; LUCIANI, P.; BENVENUTI, S.; PERI, A.; RATTI, F.; RODOLFO, M.; KULIC, L.; HEPPNER, F. L.; NITSCH, R. M.; MOHAJERI, M. H. Prosurvival Effect of DHCR24/Seladin-1 in Acute and Chronic Responses to Oxidative Stress. **Molecular and Cellular Biology**, v. 28, n. 2, p. 539–550, 1 jan. 2008.

KUMMERFELD, H. L.; OLTENACU, E. A. B.; FOOTE, R. H. Embryonic Mortality in Dairy Cows Estimated by Nonreturns to Service, Estrus, and Cyclic Milk Progesterone Patterns. **Journal of Dairy Science**, v. 61, n. 12, p. 1773–1777, dez. 1978.

LASKOWSKI, D.; SJUNNESSON, Y.; HUMBLLOT, P.; ANDERSSON, G.; GUSTAFSSON, H.; BÅGE, R. The functional role of insulin in fertility and embryonic development—What can we learn from the bovine model? **Theriogenology**, v. 86, n. 1, p. 457–464, jul. 2016.

LI, X.; BUITENHUIS, A. J.; LUND, M. S.; LI, C.; SUN, D.; ZHANG, Q.; POULSEN, N. A.; SU, G. Joint genome-wide association study for milk fatty acid traits in Chinese and Danish Holstein populations. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 11, p. 8152–8163, nov. 2015.

LI, Y.; YUAN, P.; FAN, S.; ZHAI, B.; JIN, W.; LI, D.; LI, H.; SUN, G.; HAN, R.; LIU, X.; TIAN, Y.; LI, G.; KANG, X. Weighted gene co-expression network indicates that the DYNLL2 is an important regulator of chicken breast muscle development and is regulated by miR-148a-3p. **BMC Genomics**, v. 23, n. 1, p. 258, 4 abr. 2022.

LIU, M.; WANG, L.; LI, Y.; ZHI, E.; SHEN, G.; JIANG, X.; LI, D.; ZHAO, X.; RUAN, T.; JIANG, C.; WANG, X.; ZHANG, X.; ZHENG, Y.; WU, B.; OU, N.; ZHAO, G.; DAI, S.; ZHOU, R.; YANG, L.; YANG, Y.; LIU, H.; SHEN, Y. HSF5 Deficiency Causes Male Infertility Involving Spermatogenic Arrest at Meiotic Prophase I in Humans and Mice. **Advanced Science**, v. 11, n. 33, 3 set. 2024.

LUCIANI, P.; GELMINI, S.; FERRANTE, E.; LANIA, A.; BENVENUTI, S.; BAGLIONI, S.; MANTOVANI, G.; CELLAI, I.; AMMANNATI, F.; SPADA, A.;

SERIO, M.; PERI, A. Expression of the Antiapoptotic Gene Seladin-1 and Octreotide-Induced Apoptosis in Growth Hormone-Secreting and Nonfunctioning Pituitary Adenomas. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 11, p. 6156–6161, nov. 2005.

LUO, C.; XU, H.; YU, Z.; LIU, D.; ZHONG, D.; ZHOU, S.; ZHANG, B.; ZHAN, J.; SUN, F. Meiotic chromatin-associated HSF5 is indispensable for pachynema progression and male fertility. **Nucleic Acids Research**, v. 52, n. 17, p. 10255–10275, 23 set. 2024.

MA, L.; COLE, J. B.; DA, Y.; VANRADEN, P. M. Symposium review: Genetics, genome-wide association study, and genetic improvement of dairy fertility traits. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 4, p. 3735–3743, abr. 2019.

MA, P.; BRØNDUM, R. F.; ZHANG, Q.; LUND, M. S.; SU, G. Comparison of different methods for imputing genome-wide marker genotypes in Swedish and Finnish Red Cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 7, p. 4666–4677, jul. 2013.

MACHADO, P. C.; BRITO, L. F.; MARTINS, R.; PINTO, L. F. B.; SILVA, M. R.; PEDROSA, V. B. Genome-Wide Association Analysis Reveals Novel Loci Related with Visual Score Traits in Nellore Cattle Raised in Pasture-Based Systems. **Animals**, v. 12, n. 24, p. 3526, 13 dez. 2022.

MAKANJUOLA, B. O.; MIGLIOR, F.; ABDALLA, E. A.; MALTECCA, C.; SCHENKEL, F. S.; BAES, C. F. Effect of genomic selection on rate of inbreeding and coancestry and effective population size of Holstein and Jersey cattle populations. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 6, p. 5183–5199, jun. 2020.

MAN, C.; LI, X.; ZHAO, D. Cloning, sequence identification, and tissue expression analysis of novel chicken NYGGF4 gene. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 346, n. 1–2, p. 117–124, 30 jan. 2011.

MARCHINI, J.; HOWIE, B. Genotype imputation for genome-wide association studies. **Nature Reviews Genetics**, v. 11, n. 7, p. 499–511, 2 jul. 2010.

MARTINEZ, T. F.; LYONS-ABBOTT, S.; BOOKOUT, A. L.; DE SOUZA, E. V.; DONALDSON, C.; VAUGHAN, J. M.; LAU, C.; ABRAMOV, A.; BAQUERO, A. F.;

BAQUERO, K.; FRIEDRICH, D.; HUARD, J.; DAVIS, R.; KIM, B.; KOCH, T.; MERCER, A. J.; MISQUITH, A.; MURRAY, S. A.; PERRY, S.; PINO, L. K.; SANFORD, C.; SIMON, A.; ZHANG, Y.; ZIPP, G.; BIZARRO, C. V.; SHOKHIREV, M. N.; WHITTLE, A. J.; SEARLE, B. C.; MACCOSS, M. J.; SAGHATELIAN, A.; BARNES, C. A. Profiling mouse brown and white adipocytes to identify metabolically relevant small ORFs and functional microproteins. **Cell Metabolism**, v. 35, n. 1, p. 166–183.e11, jan. 2023.

MEHMETI, I.; LORTZ, S.; AVEZOV, E.; JÖRNS, A.; LENZEN, S. ER-resident antioxidative GPx7 and GPx8 enzyme isoforms protect insulin-secreting INS-1E  $\beta$ -cells against lipotoxicity by improving the ER antioxidative capacity. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 112, p. 121–130, nov. 2017.

MESBAH-UDDIN, M.; GULDBRANDTSEN, B.; CAPITAN, A.; LUND, M. S.; BOICHARD, D.; SAHANA, G. Genome-wide association study with imputed whole-genome sequence variants including large deletions for female fertility in 3 Nordic dairy cattle breeds. **Journal of Dairy Science**, v. 105, n. 2, p. 1298–1313, fev. 2022.

MIGLIOR, F.; FLEMING, A.; MALCHIODI, F.; BRITO, L. F.; MARTIN, P.; BAES, C. F. A 100-Year Review: Identification and genetic selection of economically important traits in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 12, p. 10251–10271, dez. 2017.

MITT, M.; KALS, M.; PÄRN, K.; GABRIEL, S. B.; LANDER, E. S.; PALOTIE, A.; RIPATTI, S.; MORRIS, A. P.; METSPALU, A.; ESKO, T.; MÄGI, R.; PALTA, P. Improved imputation accuracy of rare and low-frequency variants using population-specific high-coverage WGS-based imputation reference panel. **European Journal of Human Genetics**, v. 25, n. 7, p. 869–876, 12 jul. 2017.

MU, Q.; ZHU, J.; SI, Y.; CHEN, X.; DUAN, G.; SUN, S.; FANG, G.; ZENG, Y.; YANG, N. Overexpression of PID1 reduces high density lipoprotein level and functionality in swine. **IUBMB Life**, v. 71, n. 12, p. 1946–1951, 24 dez. 2019.

MU, Y.; VANDER VOORT, G.; ABO-ISMAIL, M. K.; VENTURA, R.; JAMROZIK, J.; MILLER, S. P. Genetic correlations between female fertility and postweaning growth

and feed efficiency traits in multibreed beef cattle. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 96, n. 3, p. 448–455, 1 set. 2016.

NAYERI, S.; SARGOLZAEI, M.; ABO-ISMAIL, M. K.; MAY, N.; MILLER, S. P.; SCHENKEL, F.; MOORE, S. S.; STOTHARD, P. Genome-wide association for milk production and female fertility traits in Canadian dairy Holstein cattle. **BMC genetics**, v. 17, n. 1, p. 75, 10 jun. 2016.

OHGAMI, R. S.; CAMPAGNA, D. R.; MCDONALD, A.; FLEMING, M. D. The Steap proteins are metalloreductases. **Blood**, v. 108, n. 4, p. 1388–1394, 15 ago. 2006.

PARKER GADDIS, K. L.; NULL, D. J.; COLE, J. B. Explorations in genome-wide association studies and network analyses with dairy cattle fertility traits. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 8, p. 6420–6435, ago. 2016.

PIRLO, G.; MIGLIOR, F.; SPERONI, M. Effect of Age at First Calving on Production Traits and on Difference Between Milk Yield Returns and Rearing Costs in Italian Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 83, n. 3, p. 603–608, mar. 2000.

PRIVÉ, F.; ASCHARD, H.; ZIYATDINOV, A.; BLUM, M. G. B. Efficient analysis of large-scale genome-wide data with two R packages: bigstatsr and bigsnpr. **Bioinformatics**, v. 34, n. 16, p. 2781–2787, 15 ago. 2018.

QIAO, K.; JIANG, R.; CONTRERAS, G. A.; XIE, L.; PASCOTTINI, O. B.; OPSOMER, G.; DONG, Q. The Complex Interplay of Insulin Resistance and Metabolic Inflammation in Transition Dairy Cows. **Animals**, v. 14, n. 6, p. 832, 8 mar. 2024.

QIU, J.; WANG, Y.; SHI, C.; YUE, H.; QIN, Z.-Y.; ZHU, G.; CAO, X.; JI, C.; CUI, Y.; GUO, X. NYGGF4 (PID1) effects on insulin resistance are reversed by metformin in 3T3-L1 adipocytes. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v. 44, n. 6, p. 665–671, 12 dez. 2012.

R CORE TEAM. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2025. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

RANDEL, R. D. Nutrition and postpartum rebreeding in cattle. **Journal of Animal Science**, v. 68, n. 3, p. 853, 1990.

RUDER, E. H.; HARTMAN, T. J.; GOLDMAN, M. B. Impact of oxidative stress on female fertility. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, v. 21, n. 3, p. 219–222, jun. 2009.

RYU, B. J.; KIM, H. R.; JEONG, J. K.; LEE, B. J. Regulation of the Female Rat Estrous Cycle by a Neural Cell-Specific Epidermal Growth Factor-like Repeat Domain Containing Protein, NELL2. **Molecules and Cells**, v. 32, n. 2, p. 203–208, ago. 2011.

SANTOS, J. E. P.; THATCHER, W. W.; CHEBEL, R. C.; CERRI, R. L. A.; GALVÃO, K. N. The effect of embryonic death rates in cattle on the efficacy of estrus synchronization programs. **Animal Reproduction Science**, v. 82–83, p. 513–535, jul. 2004.

SCHURZ, H.; MÜLLER, S. J.; VAN HELDEN, P. D.; TROMP, G.; HOAL, E. G.; KINNEAR, C. J.; MÖLLER, M. Evaluating the Accuracy of Imputation Methods in a Five-Way Admixed Population. **Frontiers in genetics**, v. 10, p. 34, 2019.

SCHWARZ, L.; KRIŽANAC, A.-M.; SCHNEIDER, H.; FALKER-GIESKE, C.; HEISE, J.; LIU, Z.; BENNEWITZ, J.; THALLER, G.; TETENS, J. Genetic and genomic analysis of reproduction traits in holstein cattle using SNP chip data and imputed sequence level genotypes. **BMC genomics**, v. 25, n. 1, p. 880, 19 set. 2024.

SÈDES, L.; THIROUARD, L.; MAQDASY, S.; GARCIA, M.; CAIRA, F.; LOBACCARO, J.-M. A.; BEAUDOIN, C.; VOLLE, D. H. Cholesterol: A Gatekeeper of Male Fertility? **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 19 jul. 2018.

SELIONOVA, M. I. SEARCH FOR GENOME-WIDE ASSOCIATIONS OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS WITH MILK QUALITY TRAITS IN SHEEP (*Ovis aries* L.) OF LACON BREED. **Sel'skokhozyaistvennaya Biologiya**, v. 59, n. 4, p. 735–748, set. 2024.

SHI, C.-M.; WANG, Y.-M.; ZHANG, C.-M.; QIU, J.; SHEN, Y.-H.; ZHU, J.-G.; CHEN, L.; XU, G.-F.; ZHAO, Y.-P.; JI, C.-B.; GUO, X.-R. Knockdown of NYGGF4 (PID1) rescues insulin resistance and mitochondrial dysfunction induced by FCCP in 3T3-L1 adipocytes. **Mitochondrion**, v. 12, n. 6, p. 600–606, nov. 2012.

ŠIMON, M.; MIKEC, Š.; ATANUR, S. S.; KONC, J.; MORTON, N. M.; HORVAT, S.; KUNEJ, T. Whole genome sequencing of mouse lines divergently selected for fatness (FLI) and leanness (FHI) revealed several genetic variants as candidates for novel obesity genes. **Genes & Genomics**, v. 46, n. 5, p. 557–575, 14 maio 2024.

SNELLING, W. M.; CUSHMAN, R. A.; KEELE, J. W.; MALTECCA, C.; THOMAS, M. G.; FORTES, M. R. S.; REVERTER, A. BREEDING AND GENETICS SYMPOSIUM: Networks and pathways to guide genomic selection1–3. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 2, p. 537–552, 1 fev. 2013.

SUN, L.; LV, Z.; CHEN, X.; WANG, C.; LV, P.; YAN, L.; TIAN, S.; XIE, X.; YAO, X.; LIU, J.; WANG, Z.; LUO, H.; CUI, S.; LIU, J. SRSF1 regulates primordial follicle formation and number determination during meiotic prophase I. **BMC Biology**, v. 21, n. 1, p. 49, 8 mar. 2023.

TANG, X.; MA, J.; WANG, X.; LONG, S.; WAN, L.; YU, H.; YANG, J.; HUANG, G.; LIN, T. A novel variant in CFAP69 causes asthenoteratozoospermia with treatable ART outcomes and a literature review. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 40, n. 9, p. 2175–2184, 1 set. 2023.

TEMESGEN, M. Y.; ASSEN, A. A.; GIZAW, T. T.; MINALU, B. A.; MERSHA, A. Y. Factors affecting calving to conception interval (days open) in dairy cows located at Dessie and Kombolcha towns, Ethiopia. **PLOS ONE**, v. 17, n. 2, p. e0264029, 17 fev. 2022.

UTOMO, A.; JIANG, X.; FURUTA, S.; YUN, J.; LEVIN, D. S.; WANG, Y.-C. J.; DESAI, K. V.; GREEN, J. E.; CHEN, P.-L.; LEE, W.-H. Identification of a Novel Putative Non-selenocysteine Containing Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase (NPGPx) Essential for Alleviating Oxidative Stress Generated from Polyunsaturated Fatty Acids in Breast Cancer Cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 42, p. 43522–43529, out. 2004.

VANRADEN, , Paul M; O'CONNELL, , Jeffrey R; WIGGANS, G. R.; WEIGEL, K. A. Genomic evaluations with many more genotypes. **Genetics Selection Evolution**, v. 43, n. 1, p. 10, 2 dez. 2011.

- VELAZQUEZ, M. A.; SPICER, L. J.; WATHES, D. C. The role of endocrine insulin-like growth factor-I (IGF-I) in female bovine reproduction. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 35, n. 4, p. 325–342, nov. 2008.
- VOLKMER, E.; KARNITZ, L. M. Human Homologs of *Schizosaccharomyces pombe* Rad1, Hus1, and Rad9 Form a DNA Damage-responsive Protein Complex. **Journal of Biological Chemistry**, v. 274, n. 2, p. 567–570, jan. 1999.
- WADDING-LEE, C. A.; MAKAREWICH, C. A. Microproteins in Metabolism. **Cells**, v. 14, n. 12, p. 859, 7 jun. 2025.
- WANG, J.; LIU, Z.; CAO, D.; LIU, J.; LI, F.; HAN, H.; HAN, H.; LEI, Q.; LIU, W.; LI, D.; WANG, J.; ZHOU, Y. Elucidation of the genetic determination of clutch traits in Chinese local chickens of the Laiwu Black breed. **BMC Genomics**, v. 24, n. 1, p. 686, 16 nov. 2023.
- WANG, Z.; CHATTERJEE, N. Increasing mapping precision of genome-wide association studies: to genotype and impute, sequence, or both? **Genome Biology**, v. 18, n. 1, p. 118, 19 dez. 2017.
- WANG, Z.; PAN, Y.; HE, L.; SONG, X.; CHEN, H.; PAN, C.; QU, L.; ZHU, H.; LAN, X. Multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF)-associated genes: The relationships between genetic variation and litter size in goats. **Gene**, v. 753, p. 144778, ago. 2020.
- WANG, Z.; SHEN, B.; JIANG, J.; LI, J.; MA, L. Effect of sex, age and genetics on crossover interference in cattle. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 37698, 28 nov. 2016.
- WEI, P.-C.; HSIEH, Y.-H.; SU, M.-I.; JIANG, X.; HSU, P.-H.; LO, W.-T.; WENG, J.-Y.; JENG, Y.-M.; WANG, J.-M.; CHEN, P.; CHANG, Y.-C.; LEE, K.-F.; TSAI, M.-D.; SHEW, J.-Y.; LEE, W.-H. Loss of the Oxidative Stress Sensor NPGPx Compromises GRP78 Chaperone Activity and Induces Systemic Disease. **Molecular Cell**, v. 48, n. 5, p. 747–759, dez. 2012.
- WEISS, R. S.; ENOCH, T.; LEDER, P. Inactivation of mouse Hus1 results in genomic instability and impaired responses to genotoxic stress. **Genes & development**, v. 14, n. 15, p. 1886–98, 1 ago. 2000.

WOLF, M. J.; YIN, T.; NEUMANN, G. B.; KORKUĆ, P.; BROCKMANN, G. A.; KÖNIG, S.; MAY, K. Genome-Wide Association Study Using Whole-Genome Sequence Data for Fertility, Health Indicator, and Endoparasite Infection Traits in German Black Pied Cattle. **Genes**, v. 12, n. 8, p. 1163, 28 jul. 2021.

YADAV, Rishipal *et al.* Non Infectious Causes of Abortion in Livestock Animals - A Review. *International Journal of Livestock Research*, n. 0, p. 1, 2021.

YANG, J.; ZAITLEN, N. A.; GODDARD, M. E.; VISSCHER, P. M.; PRICE, A. L. Advantages and pitfalls in the application of mixed-model association methods. **Nature Genetics**, v. 46, n. 2, p. 100–106, 29 fev. 2014.

YANG, Y.; PEI, X.; JIN, Y.; WANG, Y.; ZHANG, C. The roles of endoplasmic reticulum stress response in female mammalian reproduction. **Cell and Tissue Research**, v. 363, n. 3, p. 589–597, 30 mar. 2016.

YONEKURA, S. The role of endoplasmic reticulum stress in metabolic diseases and mammary epithelial cell homeostasis in dairy cows. **Animal Science Journal**, v. 95, n. 1, 12 jan. 2024.

YOSHIMURA, S.; SHIMADA, R.; KIKUCHI, K.; KAWAGOE, S.; ABE, H.; IISAKA, S.; FUJIMURA, S.; YASUNAGA, K.; USUKI, S.; TANI, N.; OHBA, T.; KONDOH, E.; SAIO, T.; ARAKI, K.; ISHIGURO, K. Atypical heat shock transcription factor HSF5 is critical for male meiotic prophase under non-stress conditions. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 3330, 29 abr. 2024.

ZAHA, I.; MURESAN, M.; TULCAN, C.; HUNIADI, A.; NAGHI, P.; SANDOR, M.; TRIPON, R.; GASPAR, C.; KLAUDIA-MELINDA, M.; SACHELARIE, L.; STEFAN, L. The Role of Oxidative Stress in Infertility. **Journal of Personalized Medicine**, v. 13, n. 8, p. 1264, 15 ago. 2023.

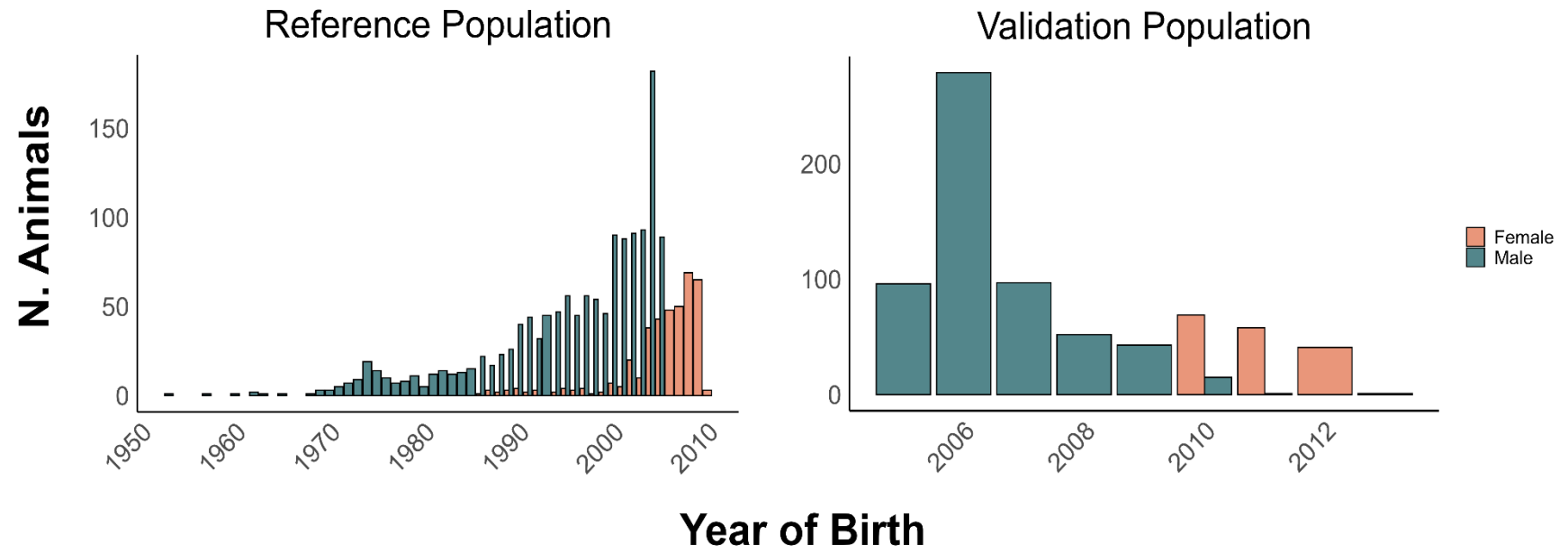
ZENG, X.-Q.; ZHANG, C.-M.; TONG, M.-L.; CHI, X.; LI, X.-L.; JI, C.-B.; ZHANG, R.; GUO, X.-R. Knockdown of NYGGF4 increases glucose transport in C2C12 mice skeletal myocytes by activation IRS-1/PI3K/AKT insulin pathway. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v. 44, n. 3, p. 351–355, 18 jun. 2012.

ZHOU, S. S.; LI, P. Effects of NELL2 on the regulation of GnRH expression and puberty in female rats. **Genetics and Molecular Research**, v. 13, n. 3, p. 6672–6682, 2014.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta tese evidenciam que a imputação genotípica no cromossomo X pode ser realizada com alta acurácia em bovinos da raça Holandesa, especialmente quando utilizada a combinação Eagle/Minimac, que apresentou maior consistência em diferentes cenários em comparação ao FindHap. Além disso, a inclusão de machos e fêmeas nas populações de referência e validação contribuiu para melhorar a acurácia, ressaltando a importância da escolha criteriosa de softwares e da composição populacional em análises de imputação. Paralelamente, a investigação genética da fertilidade em vacas leiteiras confirmou a natureza complexa e poligênica dessa característica, com a identificação de SNPs associados a diferentes fenótipos (IPS, IPPS e DA) e genes candidatos relevantes, como *PIDI*, *NELL2*, *CCDC182*, *SRSF1*, *DYNLL2*, *HSF5*, *DHCR24*, *SHISAL2A*, *GPX7*, *STEAP2* e *FAM237B*. Esses achados reforçam a relevância do uso de abordagens genômicas para compreender os mecanismos moleculares que influenciam a fertilidade, oferecendo subsídios para aprimorar programas de seleção genômica e aumentar a eficiência reprodutiva em rebanhos leiteiros da raça Holandês. Os resultados obtidos não evidenciaram marcadores significativos no cromossomo X, o que pode estar relacionado tanto a limitações metodológicas quanto a particularidades biológicas desse cromossomo. A menor densidade de variantes funcionais no X, em comparação aos autossomos, também pode explicar parte dessa ausência. Assim, análises futuras que explorem diferentes fenótipos e utilizem metodologias mais sensíveis são fundamentais para aprofundar o entendimento sobre a contribuição do cromossomo X em características complexas.

## ANEXOS



Anexo 1 - Distribuição de idades por sexo entre animais de referência e validação

**Anexo 2** - Médias das métricas utilizadas para avaliar a acurácia da imputação (CR e R), tanto no nível do animal quanto no nível dos SNPs por painel na imputação de média densidade

|                     |  | PASSO_1  |                     |      |      |      |        |      |      |      |                          |        |        |       |        |        |        |       |
|---------------------|--|----------|---------------------|------|------|------|--------|------|------|------|--------------------------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|
| Scenarios           | Chip                                     | Software | Allelic correlation |      |      |      |        |      |      |      | Genotype Concordance (%) |        |        |       |        |        |        |       |
|                     |  |          | Animal              |      |      |      | Marker |      |      |      | Animal                   |        |        |       | Marker |        |        |       |
|                     |  |          | Min                 | Max  | Mean | SD   | Min    | Max  | Mean | SD   | Min                      | Max    | Mean   | SD    | Min    | Max    | Mean   | SD    |
| S1 <sup>X</sup>     | Illumina BovineSNP50 BeadChip, Version 1 | FindHap  | 0,59                | 1,00 | 0,95 | 0,05 | 0,04   | 1,00 | 0,92 | 0,08 | 61,14                    | 100,00 | 94,21  | 5,54  | 43,20  | 100,00 | 94,21  | 5,96  |
|                     | Illumina BovineSNP50 BeadChip, Version 2 | FindHap  | 0,64                | 1,00 | 0,95 | 0,05 | 0,23   | 1,00 | 0,92 | 0,08 | 63,23                    | 100,00 | 94,22  | 5,36  | 40,83  | 100,00 | 94,22  | 5,91  |
|                     | Axiom STGen100 GenVis Medium Density V2  | FindHap  | 0,72                | 1,00 | 0,95 | 0,04 | -0,01  | 1,00 | 0,92 | 0,10 | 72,35                    | 100,00 | 94,12  | 4,74  | 46,15  | 100,00 | 94,12  | 6,70  |
|                     | Zoetis ZBU Medium Density                | FindHap  | 0,79                | 1,00 | 0,95 | 0,04 | 0,32   | 1,00 | 0,93 | 0,08 | 74,75                    | 100,00 | 94,15  | 4,62  | 43,20  | 100,00 | 94,15  | 6,46  |
|                     | Zoetis ZBM Medium Density                | FindHap  | 0,81                | 1,00 | 0,95 | 0,04 | 0,35   | 1,00 | 0,92 | 0,08 | 76,59                    | 100,00 | 93,91  | 4,61  | 38,46  | 100,00 | 93,91  | 6,49  |
|                     | Mean                                     |          |                     | 0,71 | 1,00 | 0,95 | 0,04   | 0,18 | 1,00 | 0,92 | 0,08                     | 69,61  | 100,00 | 94,12 | 4,97   | 42,37  | 100,00 | 94,12 |
| S1 <sup>X-PAR</sup> | Illumina BovineSNP50 BeadChip, Version 1 | FindHap  | 0,68                | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 0,75   | 1,00 | 0,91 | 0,05 | 67,11                    | 100,00 | 93,56  | 8,01  | 78,70  | 100,00 | 93,56  | 3,60  |
|                     |  | Minimac  | 0,71                | 1,00 | 0,97 | 0,05 | 0,82   | 1,00 | 0,95 | 0,04 | 71,05                    | 100,00 | 96,51  | 5,62  | 86,39  | 100,00 | 96,51  | 2,62  |

|                       |                                 |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |      |       |        |       |       |
|-----------------------|---------------------------------|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-------|-------|
| S1 <sup>X-NoPAR</sup> | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,65 | 1,00 | 0,95 | 0,07 | 0,70  | 1,00 | 0,92 | 0,05 | 63,52 | 100,00 | 93,87 | 7,95 | 78,11 | 100,00 | 93,87 | 3,77  |
|                       | BeadChip,<br>Version 2          | Minimac | 0,70 | 1,00 | 0,97 | 0,06 | 0,83  | 1,00 | 0,95 | 0,03 | 67,30 | 100,00 | 96,15 | 6,28 | 85,80 | 100,00 | 96,15 | 2,49  |
|                       | Axiom<br>STGen100               | FindHap | 0,71 | 1,00 | 0,95 | 0,07 | 0,84  | 1,00 | 0,93 | 0,03 | 63,16 | 100,00 | 94,23 | 8,40 | 86,39 | 100,00 | 94,23 | 3,20  |
|                       | GenVis<br>Medium<br>Density V2  | Minimac | 0,68 | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 0,89  | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 70,18 | 100,00 | 98,38 | 4,68 | 88,17 | 100,00 | 98,38 | 1,98  |
|                       | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,68 | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 0,74  | 1,00 | 0,91 | 0,04 | 67,35 | 100,00 | 93,33 | 8,06 | 79,88 | 100,00 | 93,33 | 3,54  |
|                       |                                 | Minimac | 0,78 | 1,00 | 0,98 | 0,04 | 0,87  | 1,00 | 0,97 | 0,02 | 76,53 | 100,00 | 98,12 | 4,04 | 91,12 | 100,00 | 98,12 | 1,57  |
|                       | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,67 | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 0,76  | 1,00 | 0,92 | 0,04 | 66,34 | 100,00 | 93,55 | 8,05 | 81,07 | 100,00 | 93,55 | 3,62  |
|                       |                                 | Minimac | 0,81 | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,84  | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 79,21 | 100,00 | 98,23 | 3,75 | 91,72 | 100,00 | 98,23 | 1,54  |
|                       | Mean                            |         | 0,71 | 1,00 | 0,96 | 0,06 | 0,80  | 1,00 | 0,94 | 0,04 | 69,18 | 100,00 | 95,59 | 6,48 | 84,74 | 100,00 | 95,59 | 2,79  |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,57 | 1,00 | 0,95 | 0,05 | -0,02 | 1,00 | 0,93 | 0,08 | 58,59 | 100,00 | 94,62 | 5,44 | 41,42 | 100,00 | 94,62 | 6,22  |
|                       | BeadChip,<br>Version 1          | Minimac | 0,70 | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,07  | 1,00 | 0,96 | 0,08 | 75,13 | 100,00 | 97,36 | 3,02 | 34,91 | 100,00 | 97,36 | 5,44  |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,69 | 1,00 | 0,95 | 0,05 | 0,01  | 1,00 | 0,93 | 0,08 | 68,66 | 100,00 | 94,88 | 5,18 | 43,20 | 100,00 | 94,88 | 5,67  |
|                       | BeadChip,<br>Version 2          | Minimac | 0,79 | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,06  | 1,00 | 0,96 | 0,08 | 80,64 | 99,85  | 97,26 | 2,74 | 34,91 | 100,00 | 97,26 | 5,81  |
|                       | Axiom<br>STGen100               | FindHap | 0,56 | 1,00 | 0,90 | 0,07 | 0,01  | 1,00 | 0,85 | 0,12 | 57,80 | 100,00 | 87,62 | 7,56 | 46,75 | 100,00 | 87,62 | 10,25 |
|                       | GenVis<br>Medium<br>Density V2  | Minimac | 0,88 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,19  | 1,00 | 0,97 | 0,09 | 89,40 | 100,00 | 98,39 | 1,52 | 40,24 | 100,00 | 98,39 | 5,32  |
|                       | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,81 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | 0,32  | 1,00 | 0,94 | 0,08 | 77,93 | 100,00 | 94,95 | 4,61 | 42,60 | 100,00 | 94,95 | 6,11  |
|                       |                                 | Minimac | 0,89 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,18  | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 88,40 | 100,00 | 98,30 | 1,77 | 37,28 | 100,00 | 98,30 | 5,32  |

|              |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |      |       |        |       |      |
|--------------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| S1_Chr2      | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,67 | 1,00 | 0,90 | 0,07 | 0,23  | 1,00 | 0,85 | 0,10 | 62,86 | 100,00 | 87,79 | 8,04 | 40,24 | 100,00 | 87,79 | 8,74 |
|              |   | Minimac | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,25  | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 89,90 | 100,00 | 98,40 | 1,80 | 36,09 | 100,00 | 98,40 | 4,78 |
|              | Mean  |         | 0,75 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | 0,13  | 1,00 | 0,93 | 0,08 | 74,93 | 99,99  | 94,96 | 4,17 | 39,76 | 100,00 | 94,96 | 6,37 |
|              | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,84 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,25  | 1,00 | 0,95 | 0,06 | 81,49 | 99,92  | 96,66 | 3,15 | 39,64 | 100,00 | 96,66 | 3,79 |
|              |   | Minimac | 0,91 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,30  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 89,36 | 100,00 | 99,26 | 1,09 | 54,44 | 100,00 | 99,26 | 2,28 |
|              | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,84 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,13  | 1,00 | 0,95 | 0,06 | 81,90 | 99,92  | 96,71 | 3,18 | 42,60 | 100,00 | 96,71 | 3,88 |
|              |   | Minimac | 0,91 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,13  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 89,24 | 100,00 | 99,19 | 1,16 | 45,56 | 100,00 | 99,19 | 2,75 |
|              | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,87 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,04 | 1,00 | 0,95 | 0,07 | 82,49 | 100,00 | 97,22 | 2,55 | 65,68 | 100,00 | 97,22 | 3,13 |
|              |   | Minimac | 0,95 | 1,00 | 1,00 | 0,01 | 0,31  | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 93,25 | 100,00 | 99,55 | 0,85 | 73,96 | 100,00 | 99,55 | 1,32 |
|              | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,85 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,19  | 1,00 | 0,95 | 0,06 | 81,78 | 99,91  | 96,63 | 3,24 | 44,38 | 100,00 | 96,63 | 3,82 |
|              |   | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,30  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 90,47 | 100,00 | 99,34 | 1,05 | 55,03 | 100,00 | 99,34 | 2,35 |
|              | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,86 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,18  | 1,00 | 0,95 | 0,06 | 82,32 | 99,91  | 96,73 | 3,20 | 44,38 | 100,00 | 96,73 | 3,74 |
|              |   | Minimac | 0,91 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,33  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 88,86 | 100,00 | 99,28 | 1,18 | 55,62 | 100,00 | 99,28 | 2,37 |
|              | Mean  |         | 0,88 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,21  | 1,00 | 0,97 | 0,05 | 86,12 | 99,97  | 98,06 | 2,06 | 52,13 | 100,00 | 98,06 | 2,94 |
| S1_autosomes | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,88 | 0,99 | 0,96 | 0,02 | -0,15 | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 86,15 | 99,30  | 95,28 | 2,68 | 33,14 | 100,00 | 95,28 | 4,88 |
|              |   | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,01 | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 94,78 | 99,74  | 98,69 | 0,79 | 30,18 | 100,00 | 98,69 | 3,64 |
|              | Illumina<br>BovineSNP50                             | FindHap | 0,88 | 0,99 | 0,96 | 0,02 | -0,14 | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 86,15 | 99,26  | 95,29 | 2,68 | 30,77 | 100,00 | 95,29 | 4,92 |

|                 |                           |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |      |       |        |       |      |
|-----------------|---------------------------|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| S2 <sup>x</sup> | BeadChip, Version 2       | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,10 | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 94,75 | 99,67  | 98,66 | 0,80 | 31,36 | 100,00 | 98,66 | 3,74 |
|                 | Axiom STGen100            | FindHap | 0,92 | 1,00 | 0,97 | 0,01 | -0,02 | 1,00 | 0,94 | 0,09 | 90,02 | 99,40  | 96,39 | 1,95 | 34,91 | 100,00 | 96,39 | 4,86 |
|                 | GenVis Medium Density V2  | Minimac | 0,97 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,05 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 96,23 | 99,76  | 99,12 | 0,51 | 31,36 | 100,00 | 99,12 | 3,62 |
|                 | Zoetis ZBU Medium Density | FindHap | 0,88 | 0,99 | 0,96 | 0,02 | -0,06 | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 86,01 | 99,28  | 95,33 | 2,65 | 28,40 | 100,00 | 95,33 | 4,95 |
|                 |                           | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,06 | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 94,88 | 99,70  | 98,75 | 0,76 | 33,14 | 100,00 | 98,75 | 3,69 |
|                 | Zoetis ZBM Medium Density | FindHap | 0,88 | 0,99 | 0,96 | 0,02 | -0,16 | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 86,13 | 99,28  | 95,36 | 2,64 | 28,99 | 100,00 | 95,36 | 4,91 |
|                 |                           | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,02 | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 94,83 | 99,70  | 98,75 | 0,76 | 29,59 | 100,00 | 98,75 | 3,65 |
|                 | Mean                      |         | 0,92 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,08 | 1,00 | 0,96 | 0,07 | 90,99 | 99,51  | 97,16 | 1,62 | 31,18 | 100,00 | 97,16 | 4,29 |
|                 | Illumina BovineSNP50      | FindHap | 0,58 | 1,00 | 0,93 | 0,05 | 0,08  | 1,00 | 0,90 | 0,10 | 58,65 | 99,93  | 92,61 | 5,55 | 38,46 | 100,00 | 92,61 | 6,67 |
|                 | Illumina BovineSNP50      | FindHap | 0,62 | 1,00 | 0,93 | 0,05 | 0,11  | 1,00 | 0,90 | 0,09 | 61,04 | 99,93  | 92,75 | 5,33 | 40,24 | 100,00 | 92,75 | 6,56 |
|                 | Axiom STGen100            | FindHap | 0,65 | 1,00 | 0,94 | 0,04 | 0,08  | 1,00 | 0,90 | 0,10 | 64,09 | 100,00 | 92,78 | 5,01 | 44,97 | 100,00 | 92,78 | 7,20 |
|                 | GenVis Medium Density V2  | FindHap | 0,77 | 1,00 | 0,94 | 0,04 | 0,18  | 1,00 | 0,91 | 0,09 | 70,71 | 100,00 | 92,66 | 4,75 | 44,97 | 100,00 | 92,66 | 7,08 |
|                 | Zoetis ZBU Medium Density | FindHap | 0,75 | 1,00 | 0,94 | 0,04 | 0,12  | 1,00 | 0,91 | 0,09 | 70,34 | 100,00 | 92,58 | 4,74 | 42,60 | 100,00 | 92,58 | 7,11 |
|                 | Zoetis ZBM Medium Density | FindHap | 0,75 | 1,00 | 0,94 | 0,04 | 0,12  | 1,00 | 0,91 | 0,09 | 70,34 | 100,00 | 92,58 | 4,74 | 42,60 | 100,00 | 92,58 | 7,11 |

|                       |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |      |       |        |       |      |
|-----------------------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-------|------|
|                       | Mean  |         | 0,68 | 1,00 | 0,94 | 0,05 | 0,11  | 1,00 | 0,90 | 0,10 | 64,97 | 99,97  | 92,68 | 5,08 | 42,25 | 100,00 | 92,68 | 6,92 |
| S2 <sup>X-PAR</sup>   | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,67 | 1,00 | 0,92 | 0,08 | 0,70  | 1,00 | 0,88 | 0,05 | 65,79 | 100,00 | 91,60 | 8,27 | 76,92 | 100,00 | 91,60 | 4,04 |
|                       |   | Minimac | 0,78 | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 0,72  | 1,00 | 0,96 | 0,04 | 81,58 | 100,00 | 96,97 | 3,88 | 82,25 | 100,00 | 96,97 | 2,92 |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,65 | 1,00 | 0,92 | 0,09 | 0,71  | 0,97 | 0,87 | 0,06 | 64,78 | 100,00 | 90,87 | 9,08 | 73,37 | 99,41  | 90,87 | 4,46 |
|                       |   | Minimac | 0,69 | 1,00 | 0,97 | 0,05 | 0,74  | 1,00 | 0,95 | 0,04 | 66,67 | 100,00 | 96,11 | 5,27 | 83,43 | 100,00 | 96,11 | 3,11 |
|                       | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,75 | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 0,73  | 1,00 | 0,90 | 0,05 | 68,42 | 100,00 | 92,21 | 8,62 | 82,25 | 100,00 | 92,21 | 4,61 |
|                       |   | Minimac | 0,80 | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,89  | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 77,19 | 100,00 | 98,80 | 2,68 | 88,17 | 100,00 | 98,80 | 1,79 |
|                       | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,57 | 1,00 | 0,92 | 0,08 | 0,77  | 0,97 | 0,88 | 0,05 | 54,08 | 100,00 | 91,34 | 8,93 | 81,07 | 98,82  | 91,34 | 4,06 |
|                       |   | Minimac | 0,81 | 1,00 | 0,99 | 0,03 | 0,85  | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 82,65 | 100,00 | 98,72 | 2,53 | 90,53 | 100,00 | 98,72 | 1,40 |
|                       | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,62 | 1,00 | 0,92 | 0,08 | 0,67  | 0,97 | 0,88 | 0,06 | 66,34 | 100,00 | 91,25 | 8,54 | 72,19 | 99,41  | 91,25 | 4,77 |
|                       |   | Minimac | 0,85 | 1,00 | 0,99 | 0,03 | 0,86  | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 83,17 | 100,00 | 98,78 | 2,60 | 91,12 | 100,00 | 98,78 | 1,33 |
|                       | Mean  |         | 0,72 | 1,00 | 0,95 | 0,06 | 0,76  | 0,99 | 0,93 | 0,04 | 71,07 | 100,00 | 94,67 | 6,04 | 82,13 | 99,76  | 94,67 | 3,25 |
| S2 <sup>X-NoPAR</sup> | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,66 | 1,00 | 0,94 | 0,05 | -0,03 | 1,00 | 0,92 | 0,10 | 64,18 | 99,93  | 93,90 | 5,22 | 34,32 | 100,00 | 93,90 | 6,21 |
|                       |   | Minimac | 0,73 | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,06  | 1,00 | 0,96 | 0,08 | 75,13 | 99,93  | 97,36 | 2,78 | 37,28 | 100,00 | 97,36 | 5,43 |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,66 | 1,00 | 0,94 | 0,05 | 0,16  | 1,00 | 0,91 | 0,09 | 64,60 | 99,93  | 93,67 | 5,30 | 39,05 | 100,00 | 93,67 | 6,32 |
|                       |   | Minimac | 0,79 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,05  | 1,00 | 0,96 | 0,08 | 79,75 | 99,78  | 97,43 | 2,54 | 40,24 | 100,00 | 97,43 | 5,58 |
|                       | Axiom<br>STGen100                                   | FindHap | 0,65 | 1,00 | 0,95 | 0,05 | 0,07  | 1,00 | 0,91 | 0,11 | 64,00 | 100,00 | 93,56 | 5,28 | 43,20 | 100,00 | 93,56 | 6,89 |

|         |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |      |       |        |       |      |
|---------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| S2_Chr2 | GenVis<br>Medium<br>Density V2                      | Minimac | 0,88 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,19  | 1,00 | 0,97 | 0,09 | 89,40 | 100,00 | 98,39 | 1,52 | 40,24 | 100,00 | 98,39 | 5,32 |
|         | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,77 | 1,00 | 0,94 | 0,04 | 0,14  | 1,00 | 0,92 | 0,09 | 71,75 | 99,87  | 93,41 | 4,84 | 42,60 | 100,00 | 93,41 | 7,20 |
|         |   | Minimac | 0,86 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,14  | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 84,36 | 99,87  | 98,21 | 1,78 | 44,97 | 100,00 | 98,21 | 5,28 |
|         | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,75 | 1,00 | 0,94 | 0,04 | 0,12  | 1,00 | 0,91 | 0,09 | 69,82 | 99,87  | 93,22 | 4,92 | 39,64 | 100,00 | 93,22 | 7,13 |
|         |   | Minimac | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,20  | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 88,32 | 100,00 | 98,44 | 1,64 | 45,56 | 100,00 | 98,44 | 4,74 |
|         | Mean  |         | 0,76 | 1,00 | 0,96 | 0,03 | 0,11  | 1,00 | 0,94 | 0,09 | 75,13 | 99,92  | 95,76 | 3,58 | 40,71 | 100,00 | 95,76 | 6,01 |
|         | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,82 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,15  | 1,00 | 0,94 | 0,06 | 80,46 | 99,92  | 95,88 | 3,61 | 47,93 | 100,00 | 95,88 | 3,68 |
|         |   | Minimac | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,20  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 89,12 | 100,00 | 99,29 | 1,10 | 43,20 | 100,00 | 99,29 | 2,70 |
|         | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,83 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,06  | 1,00 | 0,94 | 0,06 | 80,73 | 99,84  | 95,91 | 3,55 | 40,83 | 100,00 | 95,91 | 3,98 |
|         |   | Minimac | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,16  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 87,75 | 100,00 | 99,24 | 1,21 | 41,42 | 100,00 | 99,24 | 2,88 |
|         | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,86 | 1,00 | 0,97 | 0,02 | -0,04 | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 81,55 | 100,00 | 96,57 | 2,84 | 65,68 | 100,00 | 96,57 | 3,47 |
|         |   | Minimac | 0,94 | 1,00 | 1,00 | 0,01 | 0,36  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 93,94 | 100,00 | 99,59 | 0,77 | 76,33 | 100,00 | 99,59 | 1,28 |
|         | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,81 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,22  | 1,00 | 0,94 | 0,05 | 80,37 | 99,81  | 95,88 | 3,62 | 42,01 | 100,00 | 95,88 | 3,88 |
|         |   | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,20  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 91,03 | 100,00 | 99,36 | 0,96 | 45,56 | 100,00 | 99,36 | 2,90 |
|         | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,81 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,21  | 1,00 | 0,94 | 0,06 | 79,75 | 99,82  | 95,92 | 3,62 | 42,01 | 100,00 | 95,92 | 3,84 |
|         |   | Minimac | 0,91 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,21  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 89,57 | 100,00 | 99,35 | 1,05 | 47,93 | 100,00 | 99,35 | 2,76 |
|         | Mean  |         | 0,87 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,17  | 1,00 | 0,97 | 0,05 | 85,43 | 99,94  | 97,70 | 2,23 | 49,29 | 100,00 | 97,70 | 3,14 |

|   |   |   |         |      |      |      |       |       |      |      |       |        |       |       |       |        |        |       |      |
|---|---|---|---------|------|------|------|-------|-------|------|------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|
| S2_autosomes  | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap   | 0,88    | 0,99 | 0,95 | 0,02 | -0,10 | 1,00  | 0,93 | 0,07 | 85,98 | 98,86  | 94,65 | 2,41  | 35,50 | 100,00 | 94,65  | 4,98  |      |
|   |   | Minimac   | 0,96    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,04 | 1,00  | 0,98 | 0,06 | 95,13 | 99,66  | 98,92 | 0,73  | 26,04 | 100,00 | 98,92  | 3,69  |      |
|   | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap   | 0,88    | 0,99 | 0,95 | 0,02 | -0,11 | 1,00  | 0,93 | 0,07 | 86,09 | 98,84  | 94,65 | 2,40  | 34,32 | 100,00 | 94,65  | 5,03  |      |
|   |   | Minimac   | 0,95    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,12 | 1,00  | 0,98 | 0,06 | 95,00 | 99,66  | 98,89 | 0,74  | 27,22 | 100,00 | 98,89  | 3,78  |      |
|   | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap   | 0,92    | 0,99 | 0,97 | 0,01 | -0,07 | 1,00  | 0,93 | 0,09 | 89,30 | 99,00  | 95,87 | 1,78  | 29,59 | 100,00 | 95,87  | 5,11  |      |
|   |   | Minimac   | 0,97    | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,05 | 1,00  | 0,98 | 0,07 | 96,86 | 99,66  | 99,25 | 0,48  | 34,91 | 100,00 | 99,25  | 3,64  |      |
|   | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,88    | 0,99 | 0,95 | 0,02 | -0,10 | 1,00  | 0,93 | 0,07 | 86,46 | 98,80  | 94,69 | 2,38  | 31,36 | 100,00 | 94,69  | 5,05  |      |
|   |   | Minimac   | 0,96    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,08 | 1,00  | 0,99 | 0,06 | 95,35 | 99,66  | 98,97 | 0,70  | 30,18 | 100,00 | 98,97  | 3,73  |      |
|   | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,88    | 0,99 | 0,95 | 0,02 | -0,11 | 1,00  | 0,93 | 0,07 | 86,35 | 98,88  | 94,72 | 2,38  | 33,73 | 100,00 | 94,72  | 5,02  |      |
|   |   | Minimac   | 0,96    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,09 | 1,00  | 0,99 | 0,06 | 95,42 | 99,64  | 98,97 | 0,71  | 24,85 | 100,00 | 98,97  | 3,68  |      |
|   |   | Mean  |         | 0,92 | 0,99 | 0,97 | 0,01  | -0,09 | 1,00 | 0,96 | 0,07  | 91,19  | 99,27 | 96,96 | 1,47  | 30,77  | 100,00 | 96,96 | 4,37 |
|   | S3 <sup>x</sup>                                     | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1 | FindHap | 0,84 | 1,00 | 0,97 | 0,03  | 0,16  | 1,00 | 0,95 | 0,07  | 83,80  | 99,93 | 96,66 | 3,36  | 51,48  | 100,00 | 96,66 | 4,50 |
| Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   |   | FindHap   | 0,84    | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,17  | 1,00  | 0,95 | 0,07 | 82,54 | 99,93  | 96,65 | 3,42  | 51,48 | 100,00 | 96,65  | 4,50  |      |
| Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 |   | FindHap   | 0,85    | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,23  | 1,00  | 0,96 | 0,07 | 82,94 | 100,00 | 97,12 | 3,02  | 48,52 | 100,00 | 97,12  | 4,89  |      |

|                       |                                 |         |      |      |      |      |      |      |      |      |       |        |       |      |       |        |       |      |
|-----------------------|---------------------------------|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| S3 <sup>X-PAR</sup>   | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,88 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,15 | 1,00 | 0,96 | 0,07 | 85,63 | 100,00 | 97,00 | 3,00 | 38,46 | 100,00 | 97,00 | 4,78 |
|                       | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,87 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,28 | 1,00 | 0,96 | 0,06 | 85,17 | 100,00 | 96,93 | 3,07 | 43,79 | 100,00 | 96,93 | 4,60 |
|                       | Mean                            |         | 0,85 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,20 | 1,00 | 0,96 | 0,07 | 84,02 | 99,97  | 96,87 | 3,18 | 46,75 | 100,00 | 96,87 | 4,66 |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,67 | 1,00 | 0,96 | 0,06 | 0,81 | 1,00 | 0,95 | 0,04 | 71,05 | 100,00 | 96,10 | 5,59 | 85,80 | 100,00 | 96,10 | 2,64 |
|                       | BeadChip,<br>Version 1          | Minimac | 0,80 | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,81 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 81,58 | 100,00 | 97,97 | 3,01 | 85,80 | 100,00 | 97,97 | 2,42 |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,66 | 1,00 | 0,96 | 0,06 | 0,76 | 1,00 | 0,94 | 0,04 | 62,89 | 100,00 | 95,95 | 6,11 | 81,66 | 100,00 | 95,95 | 3,20 |
|                       | BeadChip,<br>Version 2          | Minimac | 0,71 | 1,00 | 0,98 | 0,05 | 0,82 | 1,00 | 0,96 | 0,03 | 68,55 | 100,00 | 97,29 | 4,74 | 86,39 | 100,00 | 97,29 | 2,51 |
|                       | Axiom<br>STGen100               | FindHap | 0,73 | 1,00 | 0,97 | 0,05 | 0,89 | 1,00 | 0,96 | 0,03 | 61,40 | 100,00 | 96,66 | 5,99 | 88,17 | 100,00 | 96,66 | 2,57 |
|                       | GenVis<br>Medium<br>Density V2  | Minimac | 0,85 | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 82,46 | 100,00 | 99,21 | 1,88 | 89,35 | 100,00 | 99,21 | 1,56 |
|                       | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,74 | 1,00 | 0,97 | 0,05 | 0,88 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | 73,47 | 100,00 | 96,49 | 5,57 | 90,53 | 100,00 | 96,49 | 2,04 |
|                       |                                 | Minimac | 0,86 | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 84,69 | 100,00 | 99,23 | 1,93 | 94,08 | 100,00 | 99,23 | 0,95 |
|                       | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,73 | 1,00 | 0,97 | 0,05 | 0,88 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | 74,26 | 100,00 | 96,59 | 5,42 | 90,53 | 100,00 | 96,59 | 2,02 |
|                       |                                 | Minimac | 0,85 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 88,12 | 100,00 | 99,43 | 1,29 | 95,27 | 100,00 | 99,43 | 0,82 |
|                       | Mean                            |         | 0,76 | 1,00 | 0,98 | 0,04 | 0,86 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 74,85 | 100,00 | 97,49 | 4,15 | 88,76 | 100,00 | 97,49 | 2,07 |
| S3 <sup>X-NoPAR</sup> | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,82 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,23 | 1,00 | 0,96 | 0,07 | 82,02 | 100,00 | 97,00 | 3,30 | 50,30 | 100,00 | 97,00 | 4,72 |
|                       | BeadChip,<br>Version 1          | Minimac | 0,87 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,10 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 88,32 | 99,93  | 98,60 | 1,43 | 47,34 | 100,00 | 98,60 | 4,58 |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,85 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,16 | 1,00 | 0,96 | 0,07 | 84,33 | 100,00 | 97,03 | 3,43 | 49,11 | 100,00 | 97,03 | 4,75 |



|   |   |   |         |      |      |      |       |      |      |      |       |        |        |       |       |        |       |       |
|---|---|---|---------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|
| S3_autosomes                                      | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | Minimac   | 0,92    | 1,00 | 1,00 | 0,01 | 0,25  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 91,25 | 100,00 | 99,60  | 0,72  | 53,85 | 100,00 | 99,60 | 2,24  |
|   | Mean  |   | 0,92    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,21  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 90,57 | 100,00 | 99,06  | 1,30  | 54,44 | 100,00 | 99,06 | 2,38  |
|   | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap   | 0,91    | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,09 | 1,00 | 0,97 | 0,06 | 89,65 | 99,60  | 97,91  | 1,77  | 31,36 | 100,00 | 97,91 | 3,55  |
|   |   | Minimac   | 0,97    | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,09 | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 96,38 | 99,75  | 99,36  | 0,44  | 31,36 | 100,00 | 99,36 | 3,16  |
|   | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap   | 0,91    | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,06 | 1,00 | 0,97 | 0,06 | 89,54 | 99,61  | 97,91  | 1,77  | 32,54 | 100,00 | 97,91 | 3,61  |
|   |   | Minimac   | 0,97    | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,09 | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 96,29 | 99,74  | 99,34  | 0,44  | 35,50 | 100,00 | 99,34 | 3,23  |
|   | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap   | 0,94    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,03 | 1,00 | 0,97 | 0,07 | 92,36 | 99,63  | 98,33  | 1,33  | 39,05 | 100,00 | 98,33 | 3,65  |
|   |   | Minimac   | 0,98    | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,04 | 1,00 | 0,99 | 0,06 | 97,34 | 99,76  | 99,51  | 0,29  | 33,73 | 100,00 | 99,51 | 3,15  |
|   | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,91    | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,07 | 1,00 | 0,97 | 0,06 | 89,59 | 99,62  | 97,92  | 1,77  | 33,73 | 100,00 | 97,92 | 3,64  |
|   |   | Minimac   | 0,97    | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,05 | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 96,33 | 99,75  | 99,37  | 0,43  | 34,32 | 100,00 | 99,37 | 3,24  |
|   | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,91    | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,08 | 1,00 | 0,97 | 0,06 | 89,59 | 99,61  | 97,95  | 1,75  | 33,73 | 100,00 | 97,95 | 3,58  |
|   |   | Minimac   | 0,97    | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,10 | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 96,41 | 99,76  | 99,38  | 0,42  | 33,14 | 100,00 | 99,38 | 3,18  |
|   | Mean  |   | 0,94    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,07 | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 93,35 | 99,68  | 98,70  | 1,04  | 33,85 | 100,00 | 98,70 | 3,40  |
|   | S4 <sup>x</sup>                                     | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1 | FindHap | 0,49 | 1,00 | 0,88 | 0,10  | 0,02 | 0,99 | 0,83 | 0,13  | 56,76  | 100,00 | 88,86 | 7,76  | 36,30  | 99,73 | 88,86 |
| Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2 |   | FindHap   | 0,49    | 1,00 | 0,88 | 0,09 | 0,05  | 1,00 | 0,83 | 0,14 | 55,42 | 100,00 | 88,75  | 7,68  | 36,17 | 100,00 | 88,75 | 9,20  |

|                     |   |         |      |      |      |      |      |      |      |      |       |        |       |       |       |        |       |       |
|---------------------|---|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| S4 <sup>X-PAR</sup> | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,48 | 1,00 | 0,89 | 0,09 | 0,02 | 1,00 | 0,83 | 0,14 | 52,42 | 100,00 | 87,72 | 8,69  | 34,18 | 100,00 | 87,72 | 10,31 |
|                     | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,47 | 1,00 | 0,89 | 0,09 | 0,06 | 1,00 | 0,83 | 0,14 | 52,08 | 100,00 | 87,59 | 8,36  | 37,10 | 100,00 | 87,59 | 10,66 |
|                     | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,44 | 1,00 | 0,88 | 0,09 | 0,04 | 1,00 | 0,82 | 0,14 | 50,41 | 100,00 | 87,31 | 8,48  | 36,97 | 99,87  | 87,31 | 10,59 |
|                     | Mean  |         | 0,48 | 1,00 | 0,88 | 0,09 | 0,04 | 1,00 | 0,83 | 0,14 | 53,42 | 100,00 | 88,05 | 8,19  | 36,14 | 99,92  | 88,05 | 9,93  |
|                     | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,45 | 1,00 | 0,85 | 0,12 | 0,28 | 0,93 | 0,77 | 0,13 | 50,00 | 100,00 | 83,59 | 11,76 | 48,40 | 99,34  | 83,59 | 9,16  |
|                     |   | Minimac | 0,60 | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 0,59 | 1,00 | 0,92 | 0,07 | 59,21 | 100,00 | 93,95 | 7,84  | 63,43 | 99,87  | 93,95 | 5,31  |
|                     | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,28 | 1,00 | 0,84 | 0,13 | 0,29 | 0,92 | 0,75 | 0,13 | 44,65 | 100,00 | 82,76 | 12,57 | 51,33 | 98,67  | 82,76 | 9,08  |
|                     |   | Minimac | 0,46 | 1,00 | 0,94 | 0,08 | 0,59 | 1,00 | 0,91 | 0,07 | 57,86 | 100,00 | 93,50 | 8,34  | 63,03 | 100,00 | 93,50 | 5,15  |
|                     | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,42 | 1,00 | 0,91 | 0,10 | 0,56 | 0,98 | 0,85 | 0,07 | 47,37 | 100,00 | 89,04 | 11,17 | 75,80 | 99,60  | 89,04 | 5,42  |
|                     |   | Minimac | 0,57 | 1,00 | 0,97 | 0,05 | 0,87 | 1,00 | 0,96 | 0,03 | 63,16 | 100,00 | 97,06 | 5,92  | 89,10 | 99,87  | 97,06 | 2,23  |
|                     | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,38 | 1,00 | 0,85 | 0,12 | 0,37 | 0,93 | 0,78 | 0,10 | 46,94 | 100,00 | 84,36 | 11,75 | 51,60 | 96,81  | 84,36 | 7,50  |
|                     |   | Minimac | 0,52 | 1,00 | 0,95 | 0,08 | 0,49 | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 55,10 | 100,00 | 95,22 | 7,55  | 59,04 | 99,73  | 95,22 | 5,04  |
|                     | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,38 | 1,00 | 0,86 | 0,12 | 0,49 | 0,93 | 0,80 | 0,09 | 45,54 | 100,00 | 85,21 | 12,14 | 55,45 | 96,81  | 85,21 | 6,87  |
|                     |   | Minimac | 0,54 | 1,00 | 0,96 | 0,08 | 0,49 | 1,00 | 0,93 | 0,08 | 56,44 | 100,00 | 95,22 | 7,70  | 58,64 | 99,87  | 95,22 | 4,94  |
|                     | Mean  |         | 0,46 | 1,00 | 0,91 | 0,09 | 0,50 | 0,97 | 0,86 | 0,08 | 52,63 | 100,00 | 89,99 | 9,67  | 61,58 | 99,06  | 89,99 | 6,07  |

|                       |                                 |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |      |       |        |       |      |
|-----------------------|---------------------------------|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| S4 <sup>X-NoPAR</sup> | llumina<br>BovineSNP50          | FindHap | 0,47 | 1,00 | 0,90 | 0,09 | 0,00  | 0,99 | 0,87 | 0,10 | 56,20 | 100,00 | 91,48 | 7,51 | 34,84 | 99,87  | 91,48 | 6,15 |
|                       | BeadChip,<br>Version 1          | Minimac | 0,60 | 1,00 | 0,95 | 0,06 | -0,01 | 1,00 | 0,93 | 0,10 | 79,33 | 100,00 | 96,93 | 3,25 | 33,64 | 100,00 | 96,93 | 4,82 |
|                       | llumina<br>BovineSNP50          | FindHap | 0,47 | 1,00 | 0,90 | 0,09 | -0,05 | 1,00 | 0,87 | 0,10 | 54,32 | 100,00 | 91,37 | 7,69 | 34,57 | 99,87  | 91,37 | 6,27 |
|                       | BeadChip,<br>Version 2          | Minimac | 0,57 | 1,00 | 0,95 | 0,06 | -0,03 | 1,00 | 0,93 | 0,10 | 78,27 | 100,00 | 96,98 | 3,18 | 34,18 | 100,00 | 96,98 | 4,93 |
|                       | Axiom<br>STGen100               | FindHap | 0,53 | 1,00 | 0,90 | 0,09 | 0,02  | 0,99 | 0,86 | 0,12 | 55,80 | 100,00 | 89,90 | 9,17 | 33,91 | 99,87  | 89,90 | 8,01 |
|                       | GenVis<br>Medium<br>Density V2  | Minimac | 0,72 | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 0,03  | 1,00 | 0,95 | 0,11 | 85,40 | 100,00 | 98,13 | 1,95 | 31,65 | 100,00 | 98,13 | 5,18 |
|                       | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,48 | 1,00 | 0,90 | 0,09 | 0,09  | 1,00 | 0,87 | 0,10 | 51,83 | 100,00 | 90,06 | 8,60 | 38,56 | 100,00 | 90,06 | 8,29 |
|                       |                                 | Minimac | 0,73 | 1,00 | 0,96 | 0,05 | 0,04  | 1,00 | 0,95 | 0,08 | 86,38 | 100,00 | 97,88 | 2,46 | 43,35 | 100,00 | 97,88 | 4,37 |
|                       | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,45 | 1,00 | 0,90 | 0,09 | 0,04  | 0,99 | 0,86 | 0,10 | 50,13 | 100,00 | 89,86 | 8,71 | 36,44 | 99,87  | 89,86 | 8,35 |
|                       |                                 | Minimac | 0,68 | 1,00 | 0,96 | 0,05 | 0,07  | 1,00 | 0,95 | 0,08 | 83,86 | 100,00 | 97,92 | 2,43 | 48,94 | 100,00 | 97,92 | 4,17 |
|                       | Mean                            |         | 0,57 | 1,00 | 0,93 | 0,07 | 0,02  | 1,00 | 0,90 | 0,10 | 68,15 | 100,00 | 94,05 | 5,50 | 37,01 | 99,95  | 94,05 | 6,05 |
| S4_Chr2               | llumina<br>BovineSNP50          | FindHap | 0,63 | 1,00 | 0,94 | 0,05 | 0,08  | 1,00 | 0,90 | 0,08 | 62,27 | 100,00 | 92,67 | 5,48 | 44,41 | 100,00 | 92,67 | 5,29 |
|                       | BeadChip,<br>Version 1          | Minimac | 0,82 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,18  | 1,00 | 0,98 | 0,05 | 81,10 | 100,00 | 98,27 | 1,88 | 46,41 | 100,00 | 98,27 | 3,39 |
|                       | llumina<br>BovineSNP50          | FindHap | 0,62 | 1,00 | 0,94 | 0,05 | 0,08  | 1,00 | 0,90 | 0,08 | 60,45 | 99,92  | 92,64 | 5,56 | 40,03 | 100,00 | 92,64 | 5,36 |
|                       | BeadChip,<br>Version 2          | Minimac | 0,81 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,06  | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 79,72 | 100,00 | 98,25 | 1,92 | 43,35 | 100,00 | 98,25 | 3,63 |
|                       | Axiom<br>STGen100               | FindHap | 0,70 | 1,00 | 0,96 | 0,03 | 0,12  | 1,00 | 0,91 | 0,10 | 68,05 | 100,00 | 94,37 | 4,03 | 61,70 | 100,00 | 94,37 | 4,87 |
|                       | GenVis<br>Medium<br>Density V2  | Minimac | 0,87 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,16  | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 84,89 | 100,00 | 98,96 | 1,28 | 70,21 | 100,00 | 98,96 | 2,19 |

|              |   |   |         |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |       |       |        |       |       |      |
|--------------|---|---|---------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|------|
| S4_autosomes | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,63    | 1,00 | 0,94 | 0,05 | 0,12  | 1,00 | 0,90 | 0,08 | 62,06 | 99,91  | 92,58 | 5,51  | 42,02 | 100,00 | 92,58 | 5,48  |      |
|              |   | Minimac   | 0,84    | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,20  | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 83,74 | 100,00 | 98,37 | 1,85  | 47,87 | 100,00 | 98,37 | 3,51  |      |
|              | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,65    | 1,00 | 0,94 | 0,05 | 0,14  | 1,00 | 0,90 | 0,08 | 62,78 | 99,91  | 92,65 | 5,54  | 42,55 | 100,00 | 92,65 | 5,45  |      |
|              |   | Minimac   | 0,82    | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,19  | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 81,96 | 100,00 | 98,33 | 1,89  | 47,61 | 100,00 | 98,33 | 3,48  |      |
|              | Mean  |   | 0,74    | 1,00 | 0,96 | 0,03 | 0,13  | 1,00 | 0,94 | 0,07 | 72,70 | 99,97  | 95,71 | 3,49  | 48,62 | 100,00 | 95,71 | 4,26  |      |
|              | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap   | 0,80    | 0,99 | 0,93 | 0,03 | -0,13 | 1,00 | 0,90 | 0,08 | 76,86 | 99,22  | 92,19 | 3,03  | 32,31 | 100,00 | 92,19 | 5,80  |      |
|              |   | Minimac   | 0,93    | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,07 | 1,00 | 0,97 | 0,07 | 92,62 | 99,76  | 98,02 | 0,96  | 24,20 | 100,00 | 98,02 | 4,19  |      |
|              | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap   | 0,80    | 0,99 | 0,93 | 0,03 | -0,14 | 1,00 | 0,90 | 0,08 | 76,97 | 99,28  | 92,17 | 3,05  | 33,91 | 100,00 | 92,17 | 5,83  |      |
|              |   | Minimac   | 0,93    | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,07 | 1,00 | 0,97 | 0,07 | 92,68 | 99,73  | 97,99 | 0,98  | 24,87 | 100,00 | 97,99 | 4,26  |      |
|              | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap   | 0,87    | 0,99 | 0,96 | 0,02 | -0,06 | 1,00 | 0,90 | 0,11 | 81,97 | 99,32  | 94,17 | 2,23  | 35,11 | 100,00 | 94,17 | 5,79  |      |
|              |   | Minimac   | 0,96    | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,01 | 1,00 | 0,97 | 0,09 | 94,83 | 99,75  | 98,72 | 0,58  | 33,78 | 100,00 | 98,72 | 3,99  |      |
|              | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,80    | 0,99 | 0,93 | 0,03 | -0,13 | 1,00 | 0,90 | 0,08 | 77,07 | 99,28  | 92,26 | 3,01  | 28,99 | 100,00 | 92,26 | 5,83  |      |
|              |   | Minimac   | 0,94    | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,17 | 1,00 | 0,97 | 0,07 | 92,72 | 99,58  | 97,80 | 1,06  | 26,63 | 100,00 | 97,80 | 4,41  |      |
|              | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,80    | 0,99 | 0,93 | 0,03 | -0,13 | 1,00 | 0,90 | 0,08 | 77,21 | 99,24  | 92,32 | 2,99  | 30,19 | 100,00 | 92,32 | 5,78  |      |
|              |   | Minimac   | 0,93    | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,05 | 1,00 | 0,97 | 0,07 | 92,48 | 99,71  | 98,09 | 0,93  | 26,46 | 100,00 | 98,09 | 4,16  |      |
|              | Mean  |   | 0,88    | 1,00 | 0,96 | 0,02 | -0,10 | 1,00 | 0,94 | 0,08 | 85,54 | 99,49  | 95,37 | 1,88  | 29,65 | 100,00 | 95,37 | 5,00  |      |
|              | S5 <sup>x</sup>                                     | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1 | FindHap | 0,56 | 1,00 | 0,90 | 0,07  | 0,06 | 1,00 | 0,85 | 0,13  | 62,12  | 99,74 | 90,15 | 6,09  | 36,57  | 99,87 | 90,15 | 8,28 |

|                      |   |         |      |      |      |      |      |      |      |      |       |        |       |       |       |        |       |       |
|----------------------|---|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| S5 <sup>X</sup> -PAR | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,53 | 1,00 | 0,90 | 0,07 | 0,07 | 1,00 | 0,85 | 0,13 | 59,99 | 99,74  | 89,90 | 6,20  | 35,77 | 100,00 | 89,90 | 8,40  |
|                      | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,50 | 1,00 | 0,90 | 0,07 | 0,00 | 1,00 | 0,84 | 0,14 | 52,60 | 100,00 | 88,48 | 7,43  | 34,57 | 100,00 | 88,48 | 9,60  |
|                      | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,52 | 1,00 | 0,90 | 0,07 | 0,09 | 1,00 | 0,85 | 0,13 | 55,89 | 99,89  | 88,52 | 6,98  | 38,16 | 100,00 | 88,52 | 10,21 |
|                      | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,48 | 1,00 | 0,90 | 0,07 | 0,12 | 1,00 | 0,84 | 0,13 | 53,07 | 99,88  | 88,37 | 7,02  | 37,50 | 100,00 | 88,37 | 9,86  |
|                      | Mean  |         | 0,52 | 1,00 | 0,90 | 0,07 | 0,07 | 1,00 | 0,85 | 0,13 | 56,73 | 99,85  | 89,08 | 6,75  | 36,51 | 99,97  | 89,08 | 9,27  |
|                      | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,41 | 1,00 | 0,89 | 0,11 | 0,59 | 0,93 | 0,83 | 0,06 | 49,34 | 100,00 | 87,74 | 11,01 | 71,14 | 99,20  | 87,74 | 4,83  |
|                      | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | Minimac | 0,62 | 1,00 | 0,96 | 0,06 | 0,65 | 1,00 | 0,94 | 0,05 | 61,84 | 100,00 | 95,67 | 6,88  | 73,27 | 100,00 | 95,67 | 3,95  |
|                      | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,37 | 1,00 | 0,88 | 0,12 | 0,46 | 0,92 | 0,81 | 0,07 | 48,43 | 100,00 | 87,11 | 11,60 | 70,21 | 98,94  | 87,11 | 4,90  |
|                      | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | Minimac | 0,64 | 1,00 | 0,96 | 0,06 | 0,71 | 1,00 | 0,93 | 0,05 | 61,64 | 100,00 | 95,17 | 6,66  | 76,06 | 100,00 | 95,17 | 3,71  |
|                      | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,44 | 1,00 | 0,91 | 0,09 | 0,73 | 0,94 | 0,86 | 0,05 | 50,88 | 100,00 | 89,57 | 10,45 | 75,27 | 99,34  | 89,57 | 5,02  |
|                      | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | Minimac | 0,75 | 1,00 | 0,99 | 0,03 | 0,93 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 68,42 | 100,00 | 98,28 | 4,09  | 93,62 | 100,00 | 98,28 | 1,46  |
|                      | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,46 | 1,00 | 0,89 | 0,11 | 0,70 | 0,92 | 0,84 | 0,04 | 52,04 | 100,00 | 88,41 | 10,96 | 74,34 | 96,68  | 88,41 | 3,86  |
|                      | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | Minimac | 0,61 | 1,00 | 0,97 | 0,06 | 0,71 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | 65,31 | 100,00 | 96,85 | 5,93  | 76,73 | 99,73  | 96,85 | 3,05  |
|                      | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,48 | 1,00 | 0,89 | 0,11 | 0,68 | 0,92 | 0,84 | 0,05 | 51,49 | 100,00 | 88,11 | 11,01 | 73,80 | 97,07  | 88,11 | 4,25  |

|                       |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |      |       |        |       |      |
|-----------------------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| S5 <sup>X-NoPAR</sup> | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | Minimac | 0,64 | 1,00 | 0,97 | 0,06 | 0,72  | 1,00 | 0,96 | 0,04 | 61,39 | 100,00 | 96,94 | 5,80 | 76,46 | 100,00 | 96,94 | 2,93 |
|                       | Mean  |         | 0,54 | 1,00 | 0,93 | 0,08 | 0,69  | 0,96 | 0,89 | 0,05 | 57,08 | 100,00 | 92,39 | 8,44 | 76,09 | 99,10  | 92,39 | 3,80 |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,55 | 1,00 | 0,92 | 0,07 | 0,08  | 0,99 | 0,89 | 0,10 | 61,71 | 100,00 | 92,40 | 6,22 | 35,90 | 99,73  | 92,40 | 5,93 |
|                       |   | Minimac | 0,65 | 1,00 | 0,96 | 0,05 | 0,04  | 1,00 | 0,95 | 0,09 | 79,41 | 100,00 | 97,64 | 2,53 | 33,51 | 100,00 | 97,64 | 4,32 |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,51 | 1,00 | 0,92 | 0,07 | 0,06  | 0,99 | 0,89 | 0,09 | 59,13 | 100,00 | 92,16 | 6,26 | 34,71 | 99,87  | 92,16 | 6,04 |
|                       |   | Minimac | 0,64 | 1,00 | 0,96 | 0,05 | 0,03  | 1,00 | 0,95 | 0,09 | 80,49 | 100,00 | 97,73 | 2,46 | 32,71 | 100,00 | 97,73 | 4,39 |
|                       | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,53 | 1,00 | 0,91 | 0,07 | 0,03  | 0,99 | 0,87 | 0,11 | 54,60 | 100,00 | 90,50 | 7,61 | 34,71 | 99,87  | 90,50 | 8,18 |
|                       |   | Minimac | 0,74 | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,01  | 1,00 | 0,97 | 0,10 | 86,80 | 100,00 | 98,57 | 1,48 | 29,92 | 100,00 | 98,57 | 5,18 |
|                       | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,51 | 1,00 | 0,91 | 0,07 | 0,09  | 1,00 | 0,88 | 0,10 | 54,73 | 100,00 | 90,67 | 7,03 | 38,03 | 100,00 | 90,67 | 8,72 |
|                       |   | Minimac | 0,75 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | 0,08  | 1,00 | 0,96 | 0,08 | 85,88 | 100,00 | 98,38 | 1,86 | 48,27 | 100,00 | 98,38 | 4,18 |
| S5_Chr2               | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,47 | 1,00 | 0,91 | 0,07 | 0,07  | 1,00 | 0,88 | 0,10 | 50,79 | 100,00 | 90,41 | 7,21 | 38,16 | 100,00 | 90,41 | 8,66 |
|                       |   | Minimac | 0,75 | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,10  | 1,00 | 0,97 | 0,07 | 87,01 | 100,00 | 98,55 | 1,69 | 49,07 | 100,00 | 98,55 | 3,96 |
|                       | Mean  |         | 0,61 | 1,00 | 0,94 | 0,05 | 0,06  | 1,00 | 0,92 | 0,09 | 70,06 | 100,00 | 94,70 | 4,44 | 37,50 | 99,95  | 94,70 | 5,96 |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,79 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | -0,01 | 1,00 | 0,92 | 0,06 | 75,06 | 99,84  | 94,26 | 3,52 | 41,62 | 100,00 | 94,26 | 3,82 |
|                       |   | Minimac | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,15  | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 89,04 | 100,00 | 99,13 | 1,03 | 42,29 | 100,00 | 99,13 | 2,85 |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,80 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | 0,06  | 1,00 | 0,92 | 0,06 | 74,80 | 99,92  | 94,26 | 3,54 | 40,43 | 100,00 | 94,26 | 4,06 |
|                       |   | Minimac | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,93  | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 89,52 | 100,00 | 99,34 | 1,20 | 94,95 | 100,00 | 99,34 | 0,78 |

|              |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |      |       |        |       |      |
|--------------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| S5_autosomes | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,82 | 1,00 | 0,96 | 0,02 | 0,09  | 1,00 | 0,92 | 0,07 | 76,34 | 100,00 | 95,27 | 3,00 | 55,45 | 100,00 | 95,27 | 3,65 |
|              |   | Minimac | 0,94 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,32  | 1,00 | 0,99 | 0,03 | 93,26 | 100,00 | 99,53 | 0,61 | 78,59 | 100,00 | 99,53 | 1,17 |
|              | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,79 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | 0,13  | 1,00 | 0,92 | 0,06 | 75,98 | 99,81  | 94,22 | 3,59 | 41,62 | 100,00 | 94,22 | 3,97 |
|              |   | Minimac | 0,91 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,18  | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 90,65 | 100,00 | 99,27 | 0,88 | 45,88 | 100,00 | 99,27 | 2,90 |
|              | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,79 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | 0,12  | 0,99 | 0,92 | 0,06 | 76,13 | 99,82  | 94,32 | 3,52 | 41,62 | 100,00 | 94,32 | 3,89 |
|              |   | Minimac | 0,91 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,18  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 89,92 | 100,00 | 99,24 | 0,91 | 45,88 | 100,00 | 99,24 | 2,85 |
|              | Mean  |         | 0,86 | 1,00 | 0,97 | 0,02 | 0,22  | 1,00 | 0,96 | 0,05 | 83,07 | 99,94  | 96,88 | 2,18 | 52,83 | 100,00 | 96,88 | 2,99 |
|              | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,81 | 0,99 | 0,94 | 0,02 | -0,13 | 1,00 | 0,92 | 0,07 | 77,64 | 98,85  | 93,37 | 2,02 | 34,04 | 100,00 | 93,37 | 4,99 |
|              |   | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,06 | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 93,02 | 99,68  | 98,85 | 0,52 | 27,39 | 100,00 | 98,85 | 3,78 |
|              | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,81 | 0,99 | 0,94 | 0,02 | -0,14 | 1,00 | 0,92 | 0,07 | 77,81 | 98,84  | 93,36 | 2,02 | 32,45 | 100,00 | 93,36 | 5,03 |
|              |   | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,07 | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 92,79 | 99,68  | 98,83 | 0,53 | 29,52 | 100,00 | 98,83 | 3,83 |
|              | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,87 | 0,99 | 0,96 | 0,01 | -0,04 | 1,00 | 0,91 | 0,10 | 82,44 | 99,09  | 94,88 | 1,56 | 36,30 | 100,00 | 94,88 | 5,27 |
|              |   | Minimac | 0,96 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,02 | 1,00 | 0,98 | 0,08 | 95,23 | 99,69  | 99,21 | 0,33 | 37,90 | 100,00 | 99,21 | 3,73 |
|              | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,81 | 0,99 | 0,94 | 0,02 | -0,14 | 1,00 | 0,92 | 0,07 | 77,62 | 98,88  | 93,40 | 2,01 | 34,31 | 100,00 | 93,40 | 5,06 |
|              |   | Minimac | 0,96 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,15 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 95,86 | 99,49  | 98,74 | 0,65 | 26,04 | 100,00 | 98,74 | 3,94 |
|              | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,81 | 0,99 | 0,94 | 0,02 | -0,14 | 1,00 | 0,92 | 0,07 | 77,94 | 98,89  | 93,45 | 2,00 | 34,18 | 100,00 | 93,45 | 5,03 |
|              |   | Minimac | 0,94 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,05 | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 93,13 | 99,66  | 98,89 | 0,51 | 25,53 | 100,00 | 98,89 | 3,75 |

|                     |         |      |      |      |      |      |       |      |      |       |        |       |       |       |        |        |       |      |
|---------------------|---------|------|------|------|------|------|-------|------|------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|
|                     | Mean    |      | 0,88 | 0,99 | 0,97 | 0,01 | -0,09 | 1,00 | 0,95 | 0,07  | 86,35  | 99,28 | 96,30 | 1,22  | 31,77  | 100,00 | 96,30 | 4,44 |
| S6 <sup>X</sup>     | FindHap | 0,77 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | 0,05 | 1,00  | 0,93 | 0,11 | 75,38 | 99,93  | 94,87 | 3,35  | 39,49 | 100,00 | 94,87  | 7,24  |      |
|                     | FindHap | 0,75 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | 0,08 | 1,00  | 0,92 | 0,11 | 75,33 | 99,93  | 94,71 | 3,37  | 39,36 | 100,00 | 94,71  | 7,43  |      |
|                     | FindHap | 0,74 | 1,00 | 0,95 | 0,04 | 0,06 | 1,00  | 0,92 | 0,12 | 66,61 | 100,00 | 94,18 | 4,24  | 35,77 | 100,00 | 94,18  | 7,31  |      |
|                     | FindHap | 0,72 | 1,00 | 0,95 | 0,04 | 0,13 | 1,00  | 0,92 | 0,11 | 72,50 | 100,00 | 94,14 | 3,85  | 48,27 | 100,00 | 94,14  | 7,87  |      |
|                     | FindHap | 0,68 | 1,00 | 0,95 | 0,04 | 0,10 | 1,00  | 0,92 | 0,11 | 68,83 | 100,00 | 93,91 | 3,99  | 47,21 | 100,00 | 93,91  | 7,95  |      |
|                     | Mean    |      | 0,73 | 1,00 | 0,95 | 0,04 | 0,08  | 1,00 | 0,92 | 0,11  | 71,73  | 99,97 | 94,36 | 3,76  | 42,02  | 100,00 | 94,36 | 7,56 |
|                     | FindHap | 0,55 | 1,00 | 0,96 | 0,06 | 0,83 | 0,97  | 0,93 | 0,03 | 67,11 | 100,00 | 95,06 | 6,24  | 86,84 | 99,60  | 95,06  | 2,22  |      |
| S6 <sup>X-PAR</sup> | Minimac | 0,59 | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,83 | 1,00  | 0,97 | 0,03 | 66,45 | 100,00 | 98,11 | 3,18  | 87,63 | 100,00 | 98,11  | 2,11  |      |
|                     | FindHap | 0,52 | 1,00 | 0,95 | 0,07 | 0,82 | 0,98  | 0,92 | 0,04 | 62,89 | 100,00 | 94,12 | 7,24  | 85,37 | 99,47  | 94,12  | 2,99  |      |
|                     | Minimac | 0,72 | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,83 | 1,00  | 0,97 | 0,03 | 70,44 | 100,00 | 97,84 | 3,23  | 87,50 | 100,00 | 97,84  | 2,14  |      |
|                     | FindHap | 0,70 | 1,00 | 0,96 | 0,06 | 0,89 | 0,99  | 0,94 | 0,02 | 61,40 | 100,00 | 95,43 | 6,98  | 90,03 | 99,87  | 95,43  | 2,24  |      |
|                     | Minimac | 0,88 | 1,00 | 1,00 | 0,01 | 0,94 | 1,00  | 0,99 | 0,01 | 84,21 | 100,00 | 99,47 | 1,44  | 94,68 | 100,00 | 99,47  | 0,77  |      |

|                       |   |                         |         |      |      |      |      |      |      |      |       |        |        |       |       |        |        |       |      |
|-----------------------|---|-------------------------|---------|------|------|------|------|------|------|------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|------|
| S6 <sup>X-NoPAR</sup> | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap                 | 0,67    | 1,00 | 0,96 | 0,06 | 0,89 | 0,98 | 0,94 | 0,02 | 64,29 | 100,00 | 95,67  | 6,03  | 92,15 | 99,20  | 95,67  | 1,59  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,73    | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 76,53 | 100,00 | 98,95  | 2,27  | 91,49 | 100,00 | 98,95  | 1,30  |      |
|                       | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap                 | 0,64    | 1,00 | 0,96 | 0,06 | 0,88 | 0,98 | 0,94 | 0,02 | 61,39 | 100,00 | 95,61  | 6,19  | 92,02 | 99,20  | 95,61  | 1,69  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,75    | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 78,22 | 100,00 | 99,05  | 2,17  | 91,36 | 100,00 | 99,05  | 1,20  |      |
|                       | Mean  |                         | 0,67    | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 0,87 | 0,99 | 0,96 | 0,02 | 69,29 | 100,00 | 96,93  | 4,50  | 89,91 | 99,73  | 96,93  | 1,82  |      |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap                 | 0,76    | 1,00 | 0,96 | 0,04 | 0,06 | 1,00 | 0,95 | 0,07 | 76,00 | 100,00 | 96,75  | 3,34  | 37,90 | 100,00 | 96,75  | 4,05  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,85    | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,01 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 91,81 | 100,00 | 99,00  | 1,04  | 36,70 | 100,00 | 99,00  | 3,67  |      |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap                 | 0,72    | 1,00 | 0,96 | 0,04 | 0,00 | 1,00 | 0,95 | 0,07 | 74,72 | 100,00 | 96,72  | 3,37  | 36,97 | 100,00 | 96,72  | 4,12  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,86    | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,00 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 91,43 | 100,00 | 99,01  | 1,02  | 36,57 | 100,00 | 99,01  | 3,71  |      |
|                       | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap                 | 0,73    | 1,00 | 0,96 | 0,04 | 0,06 | 1,00 | 0,94 | 0,08 | 70,00 | 100,00 | 95,77  | 4,15  | 35,11 | 100,00 | 95,77  | 5,28  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,92    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,00 | 1,00 | 0,99 | 0,08 | 94,40 | 100,00 | 99,30  | 0,56  | 34,97 | 100,00 | 99,30  | 4,42  |      |
|                       | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap                 | 0,74    | 1,00 | 0,96 | 0,04 | 0,13 | 1,00 | 0,95 | 0,06 | 73,27 | 100,00 | 96,13  | 3,87  | 46,94 | 100,00 | 96,13  | 4,69  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,88    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,16 | 1,00 | 0,99 | 0,06 | 93,82 | 100,00 | 99,37  | 0,70  | 51,33 | 100,00 | 99,37  | 3,17  |      |
|                       | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap                 | 0,72    | 1,00 | 0,96 | 0,04 | 0,13 | 1,00 | 0,95 | 0,06 | 72,05 | 100,00 | 96,04  | 3,94  | 47,74 | 100,00 | 96,04  | 4,63  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,89    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,19 | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 94,09 | 100,00 | 99,40  | 0,67  | 53,19 | 100,00 | 99,40  | 3,02  |      |
|                       | Mean  |                         | 0,81    | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,07 | 1,00 | 0,97 | 0,07 | 83,16 | 100,00 | 97,75  | 2,27  | 41,74 | 100,00 | 97,75  | 4,08  |      |
|                       | S6_Chr2   | Illumina<br>BovineSNP50 | FindHap | 0,87 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,25 | 1,00 | 0,97 | 0,04  | 84,67  | 100,00 | 97,77 | 1,90  | 47,07  | 100,00 | 97,77 | 2,73 |

|              |                                 |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |      |       |        |       |      |
|--------------|---------------------------------|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-------|------|
|              | BeadChip,<br>Version 1          | Minimac | 0,92 | 1,00 | 1,00 | 0,01 | 0,29  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 90,79 | 100,00 | 99,59 | 0,53 | 50,00 | 100,00 | 99,59 | 2,40 |
|              | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,86 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,20  | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 83,54 | 100,00 | 97,75 | 1,91 | 46,41 | 100,00 | 97,75 | 2,88 |
|              | BeadChip,<br>Version 2          | Minimac | 0,90 | 1,00 | 1,00 | 0,01 | 0,27  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 90,56 | 100,00 | 99,58 | 0,56 | 48,67 | 100,00 | 99,58 | 2,53 |
|              | Axiom<br>STGen100               | FindHap | 0,88 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,11  | 1,00 | 0,97 | 0,05 | 83,56 | 100,00 | 98,19 | 1,66 | 69,95 | 100,00 | 98,19 | 1,73 |
|              | GenVis<br>Medium<br>Density V2  | Minimac | 0,95 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,22  | 1,00 | 1,00 | 0,03 | 94,20 | 100,00 | 99,79 | 0,37 | 83,64 | 100,00 | 99,79 | 0,72 |
|              | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,87 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,29  | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 84,30 | 100,00 | 97,80 | 1,94 | 48,80 | 100,00 | 97,80 | 2,74 |
|              |                                 | Minimac | 0,92 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,28  | 1,00 | 0,99 | 0,04 | 92,06 | 100,00 | 99,63 | 0,50 | 51,06 | 100,00 | 99,63 | 2,50 |
|              | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,88 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,29  | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 84,62 | 100,00 | 97,80 | 1,90 | 48,27 | 100,00 | 97,80 | 2,70 |
|              |                                 | Minimac | 0,92 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,31  | 1,00 | 0,99 | 0,03 | 91,95 | 100,00 | 99,62 | 0,51 | 51,73 | 100,00 | 99,62 | 2,45 |
|              | Mean                            |         | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,25  | 1,00 | 0,98 | 0,04 | 88,03 | 100,00 | 98,75 | 1,18 | 54,56 | 100,00 | 98,75 | 2,34 |
|              | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,83 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | 0,02  | 1,00 | 0,97 | 0,06 | 80,20 | 99,60  | 97,33 | 1,47 | 39,10 | 100,00 | 97,33 | 3,51 |
|              | BeadChip,<br>Version 1          | Minimac | 0,94 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | 0,00  | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 93,67 | 99,76  | 99,42 | 0,33 | 32,98 | 100,00 | 99,42 | 3,15 |
|              | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,82 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | 0,01  | 1,00 | 0,97 | 0,06 | 80,12 | 99,64  | 97,32 | 1,48 | 37,10 | 100,00 | 97,32 | 3,56 |
|              | BeadChip,<br>Version 2          | Minimac | 0,94 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | 0,01  | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 93,49 | 99,76  | 99,40 | 0,34 | 34,31 | 100,00 | 99,40 | 3,21 |
| S6_autosomes | Axiom<br>STGen100               | FindHap | 0,88 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,04 | 1,00 | 0,96 | 0,07 | 83,68 | 99,63  | 97,84 | 1,17 | 38,56 | 100,00 | 97,84 | 3,67 |
|              | GenVis<br>Medium<br>Density V2  | Minimac | 0,96 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00  | 1,00 | 0,99 | 0,06 | 95,49 | 99,77  | 99,53 | 0,23 | 40,16 | 100,00 | 99,53 | 3,17 |
|              |                                 | FindHap | 0,83 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,03 | 1,00 | 0,97 | 0,06 | 80,25 | 99,65  | 97,33 | 1,47 | 37,37 | 100,00 | 97,33 | 3,57 |

|                                 |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |        |       |      |
|---------------------------------|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density | Minimac | 0,97 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,05 | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 96,37 | 99,67 | 99,36 | 0,41 | 30,77 | 100,00 | 99,36 | 3,29 |
| Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,83 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | 0,00  | 1,00 | 0,97 | 0,06 | 80,54 | 99,66 | 97,36 | 1,46 | 37,90 | 100,00 | 97,36 | 3,52 |
|                                 | Minimac | 0,94 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | 0,02  | 1,00 | 0,99 | 0,05 | 93,61 | 99,76 | 99,43 | 0,33 | 33,64 | 100,00 | 99,43 | 3,14 |
| Mean                            |         | 0,89 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,01 | 1,00 | 0,98 | 0,06 | 87,74 | 99,69 | 98,43 | 0,87 | 36,19 | 100,00 | 98,43 | 3,38 |

X: Cromossomo sexual; PAR: Região pseudo-autossômica; X-NoPAR: Cromossomo sexual sem a região PAR; A: Autossômico; S1<sup>X</sup>, S1<sup>X-PAR</sup>, S1<sup>X-NoPAR</sup>: Cenário 1 com apenas fêmeas na referência e na validação; S2<sup>X</sup>, S2<sup>X-PAR</sup>, S2<sup>X-NoPAR</sup>, S3<sup>X</sup>, S3<sup>X-PAR</sup>, S3<sup>X-NoPAR</sup>: Cenários 2 e 3 com machos e fêmeas na referência, mas apenas fêmeas na validação; S4<sup>X</sup>, S4<sup>X-PAR</sup>, S4<sup>X-NoPAR</sup>: Cenário 4 com apenas fêmeas na referência e machos e fêmeas na validação; S5<sup>X</sup>, S5<sup>X-PAR</sup>, S5<sup>X-NoPAR</sup>, S6<sup>X</sup>, S6<sup>X-PAR</sup>, S6<sup>X-NoPAR</sup>: Cenários 5 e 6 com machos e fêmeas tanto na referência quanto na validação; S1<sup>A</sup>, S2<sup>A</sup>, S3<sup>A</sup>, S4<sup>A</sup>, S5<sup>A</sup> e S6<sup>A</sup>: Mesmos que S1<sup>X</sup>, S2<sup>X</sup>, S3<sup>X</sup>, S4<sup>X</sup>, S5<sup>X</sup> e S6<sup>X</sup>, respectivamente, mas para marcadores autossômicos.

Fonte: Elaboração própria

**Anexo 3** - Médias das métricas utilizadas para avaliar a acurácia da imputação (CR e R), tanto no nível do animal quanto no nível dos SNPs por painel na imputação de média densidade para HD

| PASSO_2   |      |          | Genotype Concordance (%) |        |
|-----------|------|----------|--------------------------|--------|
| Scenarios | Chip | Software | Animal                   | Marker |
|           |      |          |                          |        |

|   |   | Min   | Max     | Mean | SD   | Min  | Max  | Mean | SD   | Min   | Max    | Mean   | SD     | Min   | Max    | Mean   | SD     |       |
|---|---|---|---------|------|------|------|------|------|------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|
| S1 <sup>X</sup>                                     | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap   | 0,75    | 1,00 | 0,93 | 0,05 | 0,07 | 1,00 | 0,87 | 0,10  | 69,49  | 99,95  | 91,27  | 6,05  | 41,42  | 100,00 | 91,27  | 7,13  |
|   | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap   | 0,75    | 1,00 | 0,93 | 0,05 | 0,11 | 1,00 | 0,87 | 0,10  | 71,42  | 99,95  | 91,26  | 6,06  | 42,01  | 100,00 | 91,26  | 6,99  |
|   | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap   | 0,79    | 1,00 | 0,93 | 0,04 | 0,05 | 1,00 | 0,88 | 0,10  | 73,29  | 99,92  | 91,53  | 5,33  | 41,42  | 100,00 | 91,53  | 7,41  |
|   | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,78    | 1,00 | 0,93 | 0,04 | 0,06 | 1,00 | 0,87 | 0,10  | 71,87  | 99,92  | 91,23  | 5,57  | 36,69  | 100,00 | 91,23  | 7,58  |
|   | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,77    | 1,00 | 0,93 | 0,05 | 0,06 | 1,00 | 0,87 | 0,10  | 71,79  | 99,92  | 91,19  | 5,65  | 39,05  | 100,00 | 91,19  | 7,65  |
|   | Mean  |   | 0,77    | 1,00 | 0,93 | 0,05 | 0,07 | 1,00 | 0,87 | 0,10  | 71,57  | 99,93  | 91,30  | 5,73  | 40,12  | 100,00 | 91,30  | 7,35  |
|   | S1 <sup>X-PAR</sup>                                 | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1 | FindHap | 0,76 | 1,00 | 0,95 | 0,05 | 0,03 | 1,00 | 0,90  | 0,07   | 68,30  | 100,00 | 94,06 | 6,86   | 69,82  | 100,00 | 94,06 |
| Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   |   | Minimac   | 0,81    | 1,00 | 0,98 | 0,04 | 0,07 | 1,00 | 0,95 | 0,05  | 79,41  | 100,00 | 97,26  | 4,28  | 67,46  | 100,00 | 97,26  | 2,39  |
| Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 |   | FindHap   | 0,71    | 1,00 | 0,95 | 0,06 | 0,11 | 1,00 | 0,90 | 0,07  | 66,22  | 100,00 | 94,07  | 7,01  | 68,05  | 100,00 | 94,07  | 4,57  |
|   |   | Minimac   | 0,77    | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 0,08 | 1,00 | 0,94 | 0,06  | 72,00  | 100,00 | 96,81  | 5,22  | 65,09  | 100,00 | 96,81  | 2,54  |
|   |   | FindHap   | 0,78    | 1,00 | 0,96 | 0,05 | 0,33 | 1,00 | 0,91 | 0,05  | 69,85  | 100,00 | 94,31  | 6,61  | 73,37  | 100,00 | 94,31  | 4,04  |
|   | Minimac   | 0,88  | 1,00    | 0,99 | 0,02 | 0,11 | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 85,26 | 100,00 | 98,70  | 2,72   | 66,27 | 100,00 | 98,70  | 1,75   |       |

|                       |   |                         |         |      |      |      |       |       |      |      |       |        |       |       |       |        |        |       |      |
|-----------------------|---|-------------------------|---------|------|------|------|-------|-------|------|------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|
| S1 <sup>X-NoPAR</sup> | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap                 | 0,75    | 1,00 | 0,95 | 0,05 | 0,21  | 1,00  | 0,90 | 0,06 | 66,07 | 100,00 | 93,86 | 6,88  | 69,23 | 100,00 | 93,86  | 4,59  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,85    | 1,00 | 0,99 | 0,03 | -0,01 | 1,00  | 0,97 | 0,05 | 81,56 | 100,00 | 98,37 | 3,15  | 66,86 | 100,00 | 98,37  | 1,93  |      |
|                       | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap                 | 0,75    | 1,00 | 0,95 | 0,05 | 0,21  | 1,00  | 0,90 | 0,06 | 65,93 | 100,00 | 93,80 | 6,89  | 69,82 | 100,00 | 93,80  | 4,76  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,85    | 1,00 | 0,99 | 0,02 | -0,01 | 1,00  | 0,97 | 0,06 | 81,41 | 100,00 | 98,38 | 3,05  | 66,27 | 100,00 | 98,38  | 1,95  |      |
|                       | Mean  |                         | 0,79    | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 0,12  | 1,00  | 0,93 | 0,06 | 73,60 | 100,00 | 95,96 | 5,27  | 68,22 | 100,00 | 95,96  | 3,30  |      |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap                 | 0,64    | 1,00 | 0,93 | 0,05 | 0,10  | 1,00  | 0,88 | 0,11 | 62,03 | 99,80  | 91,37 | 6,33  | 42,60 | 100,00 | 91,37  | 8,12  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,81    | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,20 | 1,00  | 0,96 | 0,12 | 80,48 | 99,47  | 97,37 | 2,46  | 34,32 | 100,00 | 97,37  | 6,64  |      |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap                 | 0,71    | 1,00 | 0,93 | 0,05 | 0,08  | 1,00  | 0,88 | 0,11 | 66,99 | 99,71  | 91,74 | 6,39  | 42,60 | 100,00 | 91,74  | 7,37  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,85    | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,20 | 1,00  | 0,96 | 0,12 | 83,56 | 99,47  | 97,21 | 2,40  | 31,95 | 100,00 | 97,21  | 6,71  |      |
|                       | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap                 | 0,71    | 1,00 | 0,89 | 0,06 | 0,04  | 1,00  | 0,81 | 0,14 | 64,45 | 99,67  | 86,11 | 7,29  | 41,42 | 100,00 | 86,11  | 10,58 |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,93    | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,17 | 1,00  | 0,97 | 0,11 | 92,09 | 99,67  | 98,28 | 1,29  | 34,91 | 100,00 | 98,28  | 6,11  |      |
|                       | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap                 | 0,75    | 1,00 | 0,93 | 0,05 | 0,05  | 1,00  | 0,88 | 0,11 | 68,92 | 99,71  | 91,55 | 6,00  | 36,69 | 100,00 | 91,55  | 7,89  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,92    | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,14 | 1,00  | 0,97 | 0,11 | 90,65 | 99,51  | 98,06 | 1,57  | 36,09 | 100,00 | 98,06  | 6,29  |      |
|                       | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap                 | 0,69    | 1,00 | 0,89 | 0,06 | 0,09  | 1,00  | 0,81 | 0,13 | 63,43 | 99,71  | 86,60 | 7,69  | 39,05 | 100,00 | 86,60  | 9,96  |      |
|                       |   | Minimac                 | 0,92    | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,13 | 1,00  | 0,97 | 0,11 | 90,24 | 99,59  | 98,06 | 1,60  | 36,09 | 100,00 | 98,06  | 6,16  |      |
|                       | Mean  |                         | 0,79    | 1,00 | 0,95 | 0,04 | -0,05 | 1,00  | 0,91 | 0,12 | 76,28 | 99,63  | 93,64 | 4,30  | 37,57 | 100,00 | 93,64  | 7,58  |      |
|                       | S1_Chr2   | Illumina<br>BovineSNP50 | FindHap | 0,84 | 1,00 | 0,97 | 0,02  | -0,09 | 1,00 | 0,93 | 0,10  | 79,28  | 99,57 | 96,05 | 3,22  | 30,77  | 100,00 | 96,05 | 5,54 |

|              |                           |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |        |       |      |
|--------------|---------------------------|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|--------|-------|------|
|              | BeadChip, Version 1       | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,09 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 90,00 | 99,68 | 99,07 | 0,98 | 32,54 | 100,00 | 99,07 | 4,46 |
|              | Illumina BovineSNP50      | FindHap | 0,84 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | -0,09 | 1,00 | 0,93 | 0,10 | 79,47 | 99,57 | 96,08 | 3,20 | 30,77 | 100,00 | 96,08 | 5,52 |
|              | BeadChip, Version 2       | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,07 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 89,64 | 99,67 | 99,01 | 1,05 | 31,95 | 100,00 | 99,01 | 4,57 |
|              | Axiom STGen100            | FindHap | 0,84 | 1,00 | 0,97 | 0,02 | -0,06 | 1,00 | 0,94 | 0,10 | 79,46 | 99,70 | 96,45 | 3,06 | 31,36 | 100,00 | 96,45 | 5,24 |
|              | GenVis Medium Density V2  | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,14 | 1,00 | 0,98 | 0,08 | 91,49 | 99,77 | 99,21 | 0,88 | 32,54 | 100,00 | 99,21 | 3,98 |
|              | Zoetis ZBU Medium Density | FindHap | 0,85 | 1,00 | 0,97 | 0,02 | -0,10 | 1,00 | 0,93 | 0,10 | 79,70 | 99,67 | 96,04 | 3,21 | 30,18 | 100,00 | 96,04 | 5,56 |
|              |                           | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,11 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 90,82 | 99,71 | 99,12 | 0,92 | 32,54 | 100,00 | 99,12 | 4,41 |
|              | Zoetis ZBM Medium Density | FindHap | 0,85 | 1,00 | 0,97 | 0,02 | -0,10 | 1,00 | 0,93 | 0,10 | 79,72 | 99,67 | 96,14 | 3,18 | 29,59 | 100,00 | 96,14 | 5,48 |
|              |                           | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,06 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 90,05 | 99,71 | 99,10 | 0,97 | 32,54 | 100,00 | 99,10 | 4,40 |
|              | Mean                      |         | 0,88 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,09 | 1,00 | 0,96 | 0,09 | 84,96 | 99,67 | 97,63 | 2,07 | 31,48 | 100,00 | 97,63 | 4,92 |
|              | Illumina BovineSNP50      | FindHap | 0,90 | 0,99 | 0,96 | 0,02 | -0,12 | 1,00 | 0,92 | 0,09 | 86,76 | 99,22 | 95,16 | 2,62 | 31,36 | 100,00 | 95,16 | 5,24 |
|              | BeadChip, Version 1       | Minimac | 0,96 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,13 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 95,43 | 99,70 | 98,93 | 0,65 | 30,77 | 100,00 | 98,93 | 3,54 |
|              | Illumina BovineSNP50      | FindHap | 0,90 | 0,99 | 0,96 | 0,02 | -0,15 | 1,00 | 0,92 | 0,09 | 86,75 | 99,21 | 95,16 | 2,63 | 31,36 | 100,00 | 95,16 | 5,24 |
| S1_autosomes | BeadChip, Version 2       | Minimac | 0,96 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,12 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 95,42 | 99,71 | 98,92 | 0,66 | 31,36 | 100,00 | 98,92 | 3,55 |
|              | Axiom STGen100            | FindHap | 0,91 | 0,99 | 0,97 | 0,02 | -0,11 | 1,00 | 0,93 | 0,09 | 88,32 | 99,30 | 95,92 | 2,31 | 30,77 | 100,00 | 95,92 | 4,89 |
|              | GenVis Medium Density V2  | Minimac | 0,97 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,14 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 96,18 | 99,75 | 99,15 | 0,53 | 30,18 | 100,00 | 99,15 | 3,39 |

|                                 |   |                                 |         |      |      |       |       |       |      |       |       |        |       |       |        |        |        |       |
|---------------------------------|---|---------------------------------|---------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|--------|--------|-------|
| S2 <sup>X</sup>                 | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                   | FindHap                         | 0,90    | 0,99 | 0,96 | 0,02  | -0,11 | 1,00  | 0,92 | 0,09  | 86,63 | 99,19  | 95,19 | 2,60  | 31,36  | 100,00 | 95,19  | 5,26  |
|                                 |   | Minimac                         | 0,96    | 1,00 | 0,99 | 0,01  | -0,13 | 1,00  | 0,98 | 0,07  | 95,57 | 99,71  | 98,97 | 0,64  | 31,36  | 100,00 | 98,97  | 3,52  |
|                                 | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                   | FindHap                         | 0,90    | 0,99 | 0,96 | 0,02  | -0,14 | 1,00  | 0,92 | 0,09  | 86,64 | 99,19  | 95,15 | 2,61  | 31,95  | 100,00 | 95,15  | 5,26  |
|                                 |   | Minimac                         | 0,96    | 1,00 | 0,99 | 0,01  | -0,16 | 1,00  | 0,98 | 0,07  | 95,39 | 99,72  | 98,94 | 0,66  | 30,77  | 100,00 | 98,94  | 3,52  |
|                                 | Mean  |                                 | 0,93    | 1,00 | 0,98 | 0,01  | -0,13 | 1,00  | 0,95 | 0,08  | 91,31 | 99,47  | 97,15 | 1,59  | 31,12  | 100,00 | 97,15  | 4,34  |
|                                 | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1 | FindHap                         | 0,73    | 0,99 | 0,91 | 0,05  | -0,04 | 1,00  | 0,83 | 0,12  | 68,86 | 99,29  | 88,65 | 5,98  | 38,46  | 100,00 | 88,65  | 8,30  |
|                                 |   | FindHap                         | 0,73    | 0,99 | 0,91 | 0,05  | -0,04 | 1,00  | 0,82 | 0,12  | 69,36 | 99,42  | 88,47 | 5,89  | 36,69  | 100,00 | 88,47  | 8,36  |
|                                 | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2 | FindHap                         | 0,73    | 0,99 | 0,91 | 0,05  | -0,04 | 1,00  | 0,82 | 0,12  | 69,36 | 99,42  | 88,47 | 5,89  | 36,69  | 100,00 | 88,47  | 8,36  |
|                                 |   | Axiom<br>STGen100<br>GenVis     | FindHap | 0,79 | 1,00 | 0,92  | 0,04  | -0,06 | 1,00 | 0,85  | 0,12  | 73,42  | 99,76 | 89,53 | 5,08   | 33,73  | 100,00 | 89,53 |
|                                 | Medium<br>Density V2                              | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,78 | 1,00 | 0,91  | 0,04  | -0,05 | 1,00 | 0,84  | 0,12  | 71,89  | 99,82 | 89,23 | 5,54   | 36,09  | 100,00 | 89,23 |
| Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density |   | FindHap                         | 0,78    | 1,00 | 0,91 | 0,04  | 0,03  | 1,00  | 0,84 | 0,12  | 72,00 | 99,82  | 88,91 | 5,49  | 36,09  | 100,00 | 88,91  | 8,76  |
| Mean                            |   | 0,76                            | 1,00    | 0,91 | 0,05 | -0,03 | 1,00  | 0,84  | 0,12 | 71,11 | 99,62 | 88,96  | 5,60  | 36,21 | 100,00 | 88,96  | 8,44   |       |
| S2 <sup>X-PAR</sup>             | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1 | FindHap                         | 0,69    | 1,00 | 0,94 | 0,06  | -0,01 | 1,00  | 0,86 | 0,08  | 64,89 | 100,00 | 91,92 | 7,37  | 65,09  | 100,00 | 91,92  | 5,75  |
|                                 |   | Minimac                         | 0,80    | 1,00 | 0,98 | 0,03  | 0,21  | 1,00  | 0,96 | 0,05  | 78,37 | 100,00 | 97,82 | 3,11  | 75,15  | 100,00 | 97,82  | 2,20  |

|                       |                                 |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |        |       |       |        |        |       |      |
|-----------------------|---------------------------------|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|------|
| S2 <sup>X-NoPAR</sup> | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,69 | 1,00 | 0,93 | 0,07 | 0,20  | 1,00 | 0,84 | 0,09 | 65,04 | 100,00 | 91,23  | 7,79  | 65,09 | 100,00 | 91,23  | 6,05  |      |
|                       | BeadChip,<br>Version 2          | Minimac | 0,78 | 1,00 | 0,98 | 0,04 | 0,22  | 1,00 | 0,94 | 0,06 | 76,52 | 100,00 | 96,93  | 4,23  | 75,15 | 100,00 | 96,93  | 2,75  |      |
|                       | Axiom<br>STGen100               | FindHap | 0,79 | 1,00 | 0,95 | 0,05 | 0,32  | 1,00 | 0,89 | 0,06 | 74,67 | 100,00 | 93,08  | 6,60  | 62,72 | 100,00 | 93,08  | 4,90  |      |
|                       | GenVis<br>Medium<br>Density V2  | Minimac | 0,88 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,20  | 1,00 | 0,98 | 0,04 | 84,52 | 100,00 | 99,03  | 1,76  | 74,56 | 100,00 | 99,03  | 1,50  |      |
|                       | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,75 | 1,00 | 0,94 | 0,06 | -0,01 | 1,00 | 0,87 | 0,07 | 66,22 | 100,00 | 91,83  | 7,43  | 67,46 | 100,00 | 91,83  | 5,57  |      |
|                       |                                 | Minimac | 0,88 | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,21  | 1,00 | 0,98 | 0,04 | 85,26 | 100,00 | 98,82  | 2,11  | 75,15 | 100,00 | 98,82  | 1,64  |      |
|                       | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,75 | 1,00 | 0,94 | 0,05 | 0,21  | 1,00 | 0,87 | 0,07 | 70,07 | 100,00 | 91,94  | 7,02  | 65,68 | 100,00 | 91,94  | 5,54  |      |
|                       |                                 | Minimac | 0,88 | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,21  | 1,00 | 0,98 | 0,04 | 85,33 | 100,00 | 98,85  | 1,98  | 75,15 | 100,00 | 98,85  | 1,65  |      |
|                       |                                 | Mean    |      | 0,79 | 1,00 | 0,96 | 0,04  | 0,17 | 1,00 | 0,92 | 0,06  | 75,09  | 100,00 | 95,15 | 4,94  | 70,12  | 100,00 | 95,15 | 3,75 |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,68 | 1,00 | 0,91 | 0,06 | -0,07 | 1,00 | 0,84 | 0,13 | 63,71 | 99,47  | 89,29  | 6,36  | 34,91 | 100,00 | 89,29  | 8,60  |      |
|                       | BeadChip,<br>Version 1          | Minimac | 0,80 | 1,00 | 0,97 | 0,02 | -0,24 | 1,00 | 0,95 | 0,12 | 77,41 | 99,71  | 97,14  | 2,60  | 35,50 | 100,00 | 97,14  | 6,77  |      |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,66 | 1,00 | 0,91 | 0,05 | -0,04 | 1,00 | 0,85 | 0,13 | 60,76 | 99,80  | 89,64  | 6,24  | 34,32 | 100,00 | 89,64  | 8,77  |      |
|                       | BeadChip,<br>Version 2          | Minimac | 0,82 | 1,00 | 0,97 | 0,02 | -0,10 | 1,00 | 0,95 | 0,12 | 80,20 | 99,55  | 97,21  | 2,32  | 36,09 | 100,00 | 97,21  | 6,97  |      |
|                       | Axiom<br>STGen100               | FindHap | 0,75 | 1,00 | 0,91 | 0,05 | -0,07 | 1,00 | 0,85 | 0,14 | 69,21 | 99,55  | 89,29  | 5,59  | 32,54 | 100,00 | 89,29  | 9,38  |      |
|                       | GenVis<br>Medium<br>Density V2  | Minimac | 0,91 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,21 | 1,00 | 0,97 | 0,11 | 89,13 | 99,63  | 98,11  | 1,38  | 35,50 | 100,00 | 98,11  | 6,50  |      |
|                       |                                 | FindHap | 0,75 | 0,98 | 0,91 | 0,05 | -0,06 | 1,00 | 0,84 | 0,14 | 68,88 | 97,95  | 89,32  | 5,79  | 35,50 | 100,00 | 89,32  | 9,32  |      |

|              |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |        |       |      |
|--------------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|--------|-------|------|
|              | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | Minimac | 0,88 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,11 | 1,00 | 0,97 | 0,11 | 85,81 | 99,71 | 97,93 | 1,64 | 34,91 | 100,00 | 97,93 | 6,63 |
|              | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,75 | 0,99 | 0,91 | 0,05 | -0,05 | 1,00 | 0,84 | 0,14 | 68,96 | 97,99 | 89,23 | 5,73 | 34,91 | 100,00 | 89,23 | 9,44 |
|              |   | Minimac | 0,90 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,09 | 1,00 | 0,97 | 0,11 | 87,70 | 99,71 | 97,94 | 1,70 | 36,69 | 100,00 | 97,94 | 6,58 |
|              | Mean  |         | 0,79 | 0,99 | 0,95 | 0,03 | -0,10 | 1,00 | 0,90 | 0,13 | 75,18 | 99,31 | 93,51 | 3,93 | 35,09 | 100,00 | 93,51 | 7,90 |
|              | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,83 | 0,99 | 0,96 | 0,03 | -0,06 | 1,00 | 0,92 | 0,10 | 80,17 | 99,33 | 95,20 | 3,55 | 28,40 | 100,00 | 95,20 | 5,68 |
|              |   | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,09 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 90,14 | 99,74 | 99,06 | 0,98 | 33,14 | 100,00 | 99,06 | 4,65 |
|              | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,83 | 1,00 | 0,96 | 0,03 | -0,09 | 1,00 | 0,92 | 0,11 | 79,68 | 99,55 | 95,19 | 3,57 | 30,77 | 100,00 | 95,19 | 5,73 |
|              |   | Minimac | 0,91 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,11 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 89,25 | 99,74 | 99,02 | 1,06 | 35,50 | 100,00 | 99,02 | 4,73 |
|              | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,86 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | -0,09 | 1,00 | 0,93 | 0,10 | 80,68 | 99,63 | 95,64 | 3,28 | 28,40 | 100,00 | 95,64 | 5,37 |
| S2_Chr2      |   | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,09 | 1,00 | 0,98 | 0,08 | 91,65 | 99,75 | 99,25 | 0,81 | 35,50 | 100,00 | 99,25 | 4,02 |
|              | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,85 | 1,00 | 0,96 | 0,03 | -0,16 | 1,00 | 0,92 | 0,10 | 79,84 | 99,57 | 95,19 | 3,42 | 28,99 | 100,00 | 95,19 | 5,80 |
|              |   | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,06 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 90,71 | 99,76 | 99,10 | 0,91 | 33,73 | 100,00 | 99,10 | 4,62 |
|              | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,84 | 1,00 | 0,96 | 0,03 | -0,10 | 1,00 | 0,92 | 0,10 | 79,84 | 99,57 | 95,16 | 3,43 | 28,99 | 100,00 | 95,16 | 5,82 |
|              |   | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,08 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 89,68 | 99,76 | 99,09 | 1,00 | 34,91 | 100,00 | 99,09 | 4,59 |
|              | Mean  |         | 0,88 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,09 | 1,00 | 0,95 | 0,10 | 85,16 | 99,64 | 97,19 | 2,20 | 31,83 | 100,00 | 97,19 | 5,10 |
| S2_autosomes | Illumina<br>BovineSNP50                             | FindHap | 0,89 | 0,99 | 0,96 | 0,02 | -0,21 | 1,00 | 0,91 | 0,09 | 85,86 | 98,74 | 94,28 | 2,38 | 30,77 | 100,00 | 94,28 | 5,52 |



|                     |   |   |         |      |      |      |      |       |      |      |       |        |       |       |       |        |        |       |      |
|---------------------|---|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|
| S3 <sup>X-PAR</sup> | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,84    | 0,96 | 1,00 | 0,03 | 0,05 | 1,00  | 0,93 | 0,09 | 79,84 | 99,89  | 94,99 | 4,36  | 37,87 | 100,00 | 94,99  | 5,51  |      |
|                     | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,83    | 0,96 | 1,00 | 0,04 | 0,08 | 1,00  | 0,93 | 0,09 | 78,17 | 99,89  | 94,90 | 4,44  | 40,83 | 100,00 | 94,90  | 5,66  |      |
|                     | Mean  |   | 0,84    | 0,96 | 1,00 | 0,03 | 0,09 | 1,00  | 0,93 | 0,09 | 79,33 | 99,91  | 94,98 | 4,28  | 40,12 | 100,00 | 94,98  | 5,48  |      |
|                     | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap   | 0,78    | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 0,15 | 1,00  | 0,94 | 0,05 | 76,07 | 100,00 | 96,40 | 5,01  | 78,70 | 100,00 | 96,40  | 2,65  |      |
|                     |   | Minimac   | 0,81    | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,30 | 1,00  | 0,97 | 0,04 | 79,19 | 100,00 | 98,59 | 2,20  | 79,88 | 100,00 | 98,59  | 1,88  |      |
|                     | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap   | 0,73    | 1,00 | 0,97 | 0,05 | 0,24 | 1,00  | 0,93 | 0,05 | 66,96 | 100,00 | 96,13 | 5,58  | 77,51 | 100,00 | 96,13  | 2,94  |      |
|                     |   | Minimac   | 0,79    | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,20 | 1,00  | 0,96 | 0,05 | 76,00 | 100,00 | 97,85 | 3,95  | 76,33 | 100,00 | 97,85  | 2,24  |      |
|                     | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap   | 0,79    | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,26 | 1,00  | 0,96 | 0,04 | 71,48 | 100,00 | 97,23 | 4,32  | 77,51 | 100,00 | 97,23  | 2,37  |      |
|                     |   | Minimac   | 0,93    | 1,00 | 1,00 | 0,01 | 0,28 | 1,00  | 0,99 | 0,03 | 91,04 | 100,00 | 99,37 | 1,08  | 79,29 | 100,00 | 99,37  | 1,28  |      |
|                     | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,78    | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 0,20 | 1,00  | 0,94 | 0,04 | 76,59 | 100,00 | 96,53 | 4,89  | 76,92 | 100,00 | 96,53  | 2,64  |      |
|                     |   | Minimac   | 0,90    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,32 | 1,00  | 0,99 | 0,03 | 88,22 | 100,00 | 99,24 | 1,52  | 79,88 | 100,00 | 99,24  | 1,26  |      |
|                     | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,82    | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 0,20 | 1,00  | 0,95 | 0,04 | 77,78 | 100,00 | 96,59 | 4,75  | 76,92 | 100,00 | 96,59  | 2,66  |      |
|                     |   | Minimac   | 0,93    | 1,00 | 1,00 | 0,01 | 0,32 | 1,00  | 0,99 | 0,03 | 92,30 | 100,00 | 99,45 | 0,88  | 79,88 | 100,00 | 99,45  | 1,22  |      |
|                     | Mean  |   | 0,83    | 1,00 | 0,98 | 0,03 | 0,25 | 1,00  | 0,96 | 0,04 | 79,56 | 100,00 | 97,74 | 3,42  | 78,28 | 100,00 | 97,74  | 2,11  |      |
|                     | S3 <sup>X-NoPAR</sup>                               | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1 | FindHap | 0,77 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | -0,04 | 1,00 | 0,92 | 0,11  | 74,42  | 99,80 | 94,76 | 5,03  | 39,64  | 100,00 | 94,76 | 6,37 |
|                     |   |   | Minimac | 0,91 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | 0,00  | 1,00 | 0,97 | 0,10  | 90,73  | 99,75 | 98,29 | 1,30  | 37,28  | 100,00 | 98,29 | 5,91 |

|         |                                 |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |        |       |      |
|---------|---------------------------------|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| S3_Chr2 | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,81 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | -0,02 | 1,00 | 0,92 | 0,10 | 78,68 | 99,80 | 94,76 | 4,96 | 43,20 | 100,00 | 94,76 | 6,39 |
|         | BeadChip,<br>Version 2          | Minimac | 0,82 | 1,00 | 0,97 | 0,02 | -0,10 | 1,00 | 0,95 | 0,12 | 80,20 | 99,55 | 97,21 | 2,32 | 36,09 | 100,00 | 97,21 | 6,97 |
|         | Axiom<br>STGen100               | FindHap | 0,81 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | 0,04  | 1,00 | 0,93 | 0,10 | 78,06 | 99,80 | 94,88 | 4,47 | 37,87 | 100,00 | 94,88 | 6,67 |
|         | GenVis<br>Medium<br>Density V2  | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,01  | 1,00 | 0,98 | 0,10 | 94,55 | 99,55 | 98,60 | 0,75 | 35,50 | 100,00 | 98,60 | 5,92 |
|         | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,81 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | -0,02 | 1,00 | 0,93 | 0,10 | 77,82 | 99,80 | 95,12 | 4,55 | 40,24 | 100,00 | 95,12 | 6,39 |
|         |                                 | Minimac | 0,96 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,00  | 1,00 | 0,98 | 0,10 | 95,04 | 99,75 | 98,72 | 0,84 | 37,87 | 100,00 | 98,72 | 5,73 |
|         | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density | FindHap | 0,81 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | -0,02 | 1,00 | 0,93 | 0,10 | 77,90 | 99,80 | 95,08 | 4,58 | 40,24 | 100,00 | 95,08 | 6,53 |
|         |                                 | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,01  | 1,00 | 0,98 | 0,10 | 93,32 | 99,75 | 98,72 | 0,87 | 39,05 | 100,00 | 98,72 | 5,63 |
|         |                                 | Mean    | 0,86 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | -0,01 | 1,00 | 0,95 | 0,10 | 84,07 | 99,74 | 96,61 | 2,97 | 38,70 | 100,00 | 96,61 | 6,25 |
|         | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,90 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,04 | 1,00 | 0,96 | 0,09 | 86,14 | 99,76 | 97,81 | 2,29 | 37,87 | 100,00 | 97,81 | 4,67 |
|         | BeadChip,<br>Version 1          | Minimac | 0,94 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,16 | 1,00 | 0,99 | 0,08 | 92,16 | 99,80 | 99,33 | 0,64 | 37,87 | 100,00 | 99,33 | 4,12 |
|         | Illumina<br>BovineSNP50         | FindHap | 0,90 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,03 | 1,00 | 0,96 | 0,09 | 86,14 | 99,76 | 97,84 | 2,25 | 37,28 | 100,00 | 97,84 | 4,74 |
|         | BeadChip,<br>Version 2          | Minimac | 0,94 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,07 | 1,00 | 0,98 | 0,08 | 92,16 | 99,80 | 99,30 | 0,65 | 37,28 | 100,00 | 99,30 | 4,18 |
|         | Axiom<br>STGen100               | FindHap | 0,90 | 1,00 | 0,99 | 0,02 | -0,04 | 1,00 | 0,97 | 0,08 | 86,69 | 99,77 | 98,13 | 2,04 | 40,83 | 100,00 | 98,13 | 4,11 |
|         | GenVis<br>Medium<br>Density V2  | Minimac | 0,94 | 1,00 | 1,00 | 0,01 | -0,09 | 1,00 | 0,99 | 0,07 | 92,63 | 99,80 | 99,42 | 0,63 | 34,91 | 100,00 | 99,42 | 3,69 |
|         |                                 | FindHap | 0,90 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,06 | 1,00 | 0,96 | 0,09 | 86,14 | 99,76 | 97,94 | 2,23 | 39,64 | 100,00 | 97,94 | 4,56 |

|                 |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |        |       |       |
|-----------------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|--------|-------|-------|
|                 | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | Minimac | 0,94 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,10 | 1,00 | 0,99 | 0,08 | 92,26 | 99,80 | 99,35 | 0,63 | 39,05 | 100,00 | 99,35 | 4,04  |
|                 | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,90 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,05 | 1,00 | 0,96 | 0,09 | 86,14 | 99,76 | 97,90 | 2,25 | 40,24 | 100,00 | 97,90 | 4,55  |
|                 |   | Minimac | 0,94 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,10 | 1,00 | 0,99 | 0,08 | 91,93 | 99,80 | 99,34 | 0,66 | 37,87 | 100,00 | 99,34 | 4,05  |
|                 | Mean  |         | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,07 | 1,00 | 0,97 | 0,08 | 89,24 | 99,78 | 98,64 | 1,43 | 38,28 | 100,00 | 98,64 | 4,27  |
|                 | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,90 | 0,99 | 0,96 | 0,02 | -0,12 | 1,00 | 0,92 | 0,09 | 86,76 | 99,22 | 95,16 | 2,62 | 31,36 | 100,00 | 95,16 | 5,24  |
|                 |   | Minimac | 0,97 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,12 | 1,00 | 0,99 | 0,06 | 96,68 | 99,71 | 99,43 | 0,39 | 31,36 | 100,00 | 99,43 | 3,15  |
|                 | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,92 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,15 | 1,00 | 0,96 | 0,07 | 89,70 | 99,50 | 97,67 | 1,84 | 29,59 | 100,00 | 97,67 | 3,75  |
|                 |   | Minimac | 0,97 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,12 | 1,00 | 0,99 | 0,06 | 96,56 | 99,70 | 99,42 | 0,40 | 26,04 | 100,00 | 99,42 | 3,17  |
|                 | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,93 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,13 | 1,00 | 0,97 | 0,07 | 91,19 | 99,65 | 98,08 | 1,60 | 28,99 | 100,00 | 98,08 | 3,59  |
| S3_autosomes    |   | Minimac | 0,98 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,11 | 1,00 | 0,99 | 0,06 | 97,18 | 99,76 | 99,54 | 0,32 | 31,36 | 100,00 | 99,54 | 3,02  |
|                 | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,92 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,13 | 1,00 | 0,96 | 0,07 | 89,86 | 99,52 | 97,71 | 1,83 | 29,59 | 100,00 | 97,71 | 3,72  |
|                 |   | Minimac | 0,97 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,10 | 1,00 | 0,99 | 0,06 | 96,74 | 99,72 | 99,44 | 0,39 | 28,99 | 100,00 | 99,44 | 3,13  |
|                 | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,92 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,13 | 1,00 | 0,96 | 0,07 | 89,78 | 99,52 | 97,69 | 1,84 | 31,36 | 100,00 | 97,69 | 3,73  |
|                 |   | Minimac | 0,97 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,10 | 1,00 | 0,99 | 0,06 | 96,63 | 99,71 | 99,43 | 0,39 | 28,99 | 100,00 | 99,43 | 3,15  |
|                 | Mean  |         | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,12 | 1,00 | 0,97 | 0,07 | 93,11 | 99,60 | 98,36 | 1,16 | 29,76 | 100,00 | 98,36 | 3,56  |
| S4 <sup>x</sup> | Illumina<br>BovineSNP50                             | FindHap | 0,51 | 1,00 | 0,82 | 0,10 | -0,04 | 0,96 | 0,65 | 0,20 | 57,27 | 99,95 | 80,45 | 8,84 | 30,19 | 100,00 | 80,45 | 13,72 |

|                     |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |       |       |        |       |       |
|---------------------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| S4 <sup>X-PAR</sup> | BeadChip,<br>Version 1<br>Illumina<br>BovineSNP50 | FindHap | 0,50 | 1,00 | 0,82 | 0,09 | -0,03 | 0,97 | 0,65 | 0,20 | 55,77 | 99,60  | 80,22 | 8,73  | 29,92 | 100,00 | 80,22 | 13,87 |
|                     | BeadChip,<br>Version 2<br>Axiom<br>STGen100       | FindHap | 0,49 | 1,00 | 0,83 | 0,10 | -0,02 | 0,96 | 0,67 | 0,17 | 55,40 | 99,89  | 80,81 | 8,97  | 29,26 | 100,00 | 80,81 | 13,60 |
|                     | GenVis<br>Medium<br>Density V2<br>Zoetis ZBU      | FindHap | 0,47 | 1,00 | 0,82 | 0,10 | -0,02 | 0,96 | 0,65 | 0,20 | 54,08 | 99,68  | 80,01 | 8,96  | 27,66 | 100,00 | 80,01 | 14,37 |
|                     | Medium<br>Density<br>Zoetis ZBM                   | FindHap | 0,47 | 1,00 | 0,82 | 0,10 | -0,04 | 0,96 | 0,65 | 0,19 | 54,58 | 99,95  | 79,81 | 9,26  | 27,26 | 100,00 | 79,81 | 14,52 |
|                     | Medium<br>Density                                 | Mean    | 0,49 | 1,00 | 0,82 | 0,10 | -0,03 | 0,96 | 0,66 | 0,19 | 55,42 | 99,81  | 80,26 | 8,95  | 28,86 | 100,00 | 80,26 | 14,01 |
|                     | Illumina<br>BovineSNP50                           | FindHap | 0,59 | 1,00 | 0,88 | 0,09 | -0,01 | 0,97 | 0,74 | 0,13 | 58,81 | 100,00 | 85,28 | 10,28 | 49,47 | 100,00 | 85,28 | 9,06  |
|                     | BeadChip,<br>Version 1                            | Minimac | 0,74 | 1,00 | 0,96 | 0,05 | -0,02 | 1,00 | 0,91 | 0,10 | 67,63 | 100,00 | 95,27 | 6,72  | 62,63 | 100,00 | 95,27 | 4,39  |
|                     | Illumina<br>BovineSNP50                           | FindHap | 0,49 | 1,00 | 0,87 | 0,09 | -0,01 | 0,96 | 0,72 | 0,13 | 50,81 | 100,00 | 84,19 | 10,47 | 47,07 | 100,00 | 84,19 | 9,48  |
|                     | BeadChip,<br>Version 2                            | Minimac | 0,62 | 1,00 | 0,96 | 0,06 | -0,02 | 1,00 | 0,90 | 0,10 | 61,11 | 100,00 | 94,90 | 7,04  | 61,97 | 100,00 | 94,90 | 4,20  |
|                     | Axiom<br>STGen100                                 | FindHap | 0,69 | 1,00 | 0,92 | 0,07 | -0,01 | 1,00 | 0,83 | 0,10 | 62,30 | 100,00 | 89,63 | 8,84  | 59,57 | 100,00 | 89,63 | 6,53  |
|                     | GenVis<br>Medium<br>Density V2                    | Minimac | 0,76 | 1,00 | 0,98 | 0,04 | 0,00  | 1,00 | 0,95 | 0,07 | 74,00 | 100,00 | 97,61 | 4,69  | 66,89 | 100,00 | 97,61 | 2,05  |
|                     | Zoetis ZBU  | FindHap | 0,63 | 1,00 | 0,89 | 0,08 | 0,00  | 0,98 | 0,76 | 0,12 | 59,11 | 100,00 | 85,44 | 9,88  | 50,80 | 100,00 | 85,44 | 9,13  |
|                     | Medium<br>Density                                 | Minimac | 0,72 | 1,00 | 0,97 | 0,05 | 0,00  | 1,00 | 0,94 | 0,08 | 69,78 | 100,00 | 96,67 | 5,69  | 59,18 | 100,00 | 96,67 | 3,54  |

|                       |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |       |       |        |       |       |
|-----------------------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| S4 <sup>X-NoPAR</sup> | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,62 | 1,00 | 0,89 | 0,08 | 0,00  | 0,98 | 0,76 | 0,11 | 60,00 | 100,00 | 85,89 | 10,02 | 52,53 | 100,00 | 85,89 | 8,40  |
|                       |   | Minimac | 0,72 | 1,00 | 0,97 | 0,05 | -0,01 | 1,00 | 0,94 | 0,08 | 68,89 | 100,00 | 96,73 | 5,77  | 59,31 | 100,00 | 96,73 | 3,47  |
|                       | Mean  |         | 0,66 | 1,00 | 0,93 | 0,07 | -0,01 | 0,99 | 0,84 | 0,10 | 63,24 | 100,00 | 91,16 | 7,94  | 56,94 | 100,00 | 91,16 | 6,02  |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,47 | 1,00 | 0,86 | 0,10 | -0,02 | 0,97 | 0,78 | 0,13 | 53,79 | 99,55  | 86,14 | 9,06  | 32,58 | 100,00 | 86,14 | 11,40 |
|                       |   | Minimac | 0,62 | 1,00 | 0,95 | 0,06 | -0,07 | 1,00 | 0,92 | 0,13 | 80,07 | 99,47  | 96,89 | 2,87  | 26,20 | 100,00 | 96,89 | 6,68  |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,47 | 1,00 | 0,86 | 0,10 | -0,02 | 0,98 | 0,78 | 0,13 | 53,71 | 99,43  | 86,28 | 9,02  | 31,78 | 100,00 | 86,28 | 11,23 |
|                       |   | Minimac | 0,66 | 1,00 | 0,95 | 0,05 | -0,06 | 1,00 | 0,92 | 0,13 | 82,82 | 99,51  | 96,94 | 2,82  | 25,80 | 100,00 | 96,94 | 6,67  |
|                       | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,47 | 1,00 | 0,85 | 0,11 | -0,07 | 0,97 | 0,77 | 0,13 | 53,55 | 99,92  | 85,59 | 9,66  | 30,85 | 100,00 | 85,59 | 12,18 |
|                       |   | Minimac | 0,76 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | -0,04 | 1,00 | 0,95 | 0,13 | 87,66 | 99,67  | 97,99 | 1,71  | 26,86 | 100,00 | 97,99 | 6,49  |
|                       | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,43 | 1,00 | 0,85 | 0,11 | -0,04 | 0,97 | 0,77 | 0,14 | 52,36 | 99,80  | 85,45 | 9,40  | 31,91 | 100,00 | 85,45 | 12,75 |
|                       |   | Minimac | 0,75 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | -0,03 | 1,00 | 0,94 | 0,13 | 86,63 | 99,67  | 97,66 | 2,14  | 26,46 | 100,00 | 97,66 | 6,56  |
|                       | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,42 | 1,00 | 0,85 | 0,11 | -0,05 | 0,97 | 0,77 | 0,14 | 52,36 | 99,84  | 85,16 | 9,56  | 31,91 | 100,00 | 85,16 | 12,96 |
|                       |   | Minimac | 0,74 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | -0,02 | 1,00 | 0,94 | 0,13 | 86,76 | 99,63  | 97,65 | 2,14  | 26,06 | 100,00 | 97,65 | 6,54  |
|                       | Mean  |         | 0,58 | 1,00 | 0,91 | 0,07 | -0,04 | 0,99 | 0,85 | 0,13 | 68,97 | 99,65  | 91,58 | 5,84  | 29,04 | 100,00 | 91,58 | 9,35  |
| S4_Chr2               | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,69 | 1,00 | 0,94 | 0,04 | -0,10 | 1,00 | 0,87 | 0,12 | 65,31 | 99,53  | 92,67 | 4,59  | 31,38 | 100,00 | 92,67 | 6,65  |
|                       |   | Minimac | 0,86 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,05 | 1,00 | 0,97 | 0,10 | 83,57 | 99,80  | 98,40 | 1,39  | 34,31 | 100,00 | 98,40 | 4,96  |
|                       | Illumina<br>BovineSNP50                             | FindHap | 0,69 | 1,00 | 0,94 | 0,04 | -0,07 | 1,00 | 0,87 | 0,12 | 64,48 | 99,55  | 92,61 | 4,61  | 32,98 | 100,00 | 92,61 | 6,74  |

|              |                           |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |        |       |      |
|--------------|---------------------------|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|--------|-------|------|
|              | BeadChip, Version 2       | Minimac | 0,85 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,05 | 1,00 | 0,97 | 0,10 | 83,03 | 99,73 | 98,34 | 1,45 | 35,90 | 100,00 | 98,34 | 5,07 |
|              | Axiom STGen100 GenVis     | FindHap | 0,70 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | -0,12 | 1,00 | 0,88 | 0,12 | 66,44 | 99,60 | 93,44 | 4,17 | 29,52 | 100,00 | 93,44 | 6,21 |
|              | Medium Density V2         | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,22 | 1,00 | 0,97 | 0,10 | 91,51 | 99,84 | 98,42 | 1,35 | 29,59 | 100,00 | 98,42 | 4,62 |
|              | Zoetis ZBU Medium Density | FindHap | 0,70 | 1,00 | 0,94 | 0,04 | -0,08 | 1,00 | 0,87 | 0,12 | 65,69 | 99,59 | 92,68 | 4,58 | 34,04 | 100,00 | 92,68 | 6,67 |
|              |                           | Minimac | 0,86 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,05 | 1,00 | 0,97 | 0,10 | 85,20 | 99,80 | 98,44 | 1,36 | 36,04 | 100,00 | 98,44 | 4,95 |
|              | Zoetis ZBM Medium Density | FindHap | 0,70 | 1,00 | 0,94 | 0,04 | -0,03 | 1,00 | 0,87 | 0,12 | 65,40 | 99,48 | 92,71 | 4,62 | 32,45 | 100,00 | 92,71 | 6,67 |
|              |                           | Minimac | 0,86 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,06 | 1,00 | 0,97 | 0,10 | 84,42 | 99,80 | 98,40 | 1,44 | 34,97 | 100,00 | 98,40 | 4,99 |
|              | Mean                      |         | 0,79 | 1,00 | 0,97 | 0,02 | -0,08 | 1,00 | 0,92 | 0,11 | 75,51 | 99,67 | 95,61 | 2,96 | 33,12 | 100,00 | 95,61 | 5,75 |
|              | Illumina BovineSNP50      | FindHap | 0,85 | 0,99 | 0,94 | 0,02 | -0,13 | 1,00 | 0,87 | 0,11 | 79,78 | 99,12 | 92,32 | 2,80 | 30,45 | 100,00 | 92,32 | 6,23 |
|              | BeadChip, Version 1       | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,09 | 1,00 | 0,97 | 0,09 | 93,96 | 99,72 | 98,45 | 0,75 | 25,40 | 100,00 | 98,45 | 3,92 |
|              | Illumina BovineSNP50      | FindHap | 0,85 | 0,99 | 0,94 | 0,02 | -0,14 | 1,00 | 0,87 | 0,11 | 79,91 | 99,15 | 92,29 | 2,82 | 27,93 | 100,00 | 92,29 | 6,26 |
|              | BeadChip, Version 2       | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,10 | 1,00 | 0,97 | 0,09 | 93,95 | 99,72 | 98,40 | 0,77 | 25,80 | 100,00 | 98,40 | 4,00 |
| S4_autosomes | Axiom STGen100 GenVis     | FindHap | 0,86 | 0,99 | 0,95 | 0,02 | -0,16 | 1,00 | 0,89 | 0,10 | 81,01 | 99,28 | 93,56 | 2,47 | 28,19 | 100,00 | 93,56 | 5,64 |
|              | Medium Density V2         | Minimac | 0,96 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,09 | 1,00 | 0,97 | 0,08 | 95,04 | 99,75 | 98,74 | 0,61 | 26,73 | 100,00 | 98,74 | 3,78 |
|              | Zoetis ZBU Medium Density | FindHap | 0,85 | 0,99 | 0,94 | 0,02 | -0,13 | 1,00 | 0,88 | 0,11 | 79,78 | 99,21 | 92,39 | 2,79 | 29,26 | 100,00 | 92,39 | 6,22 |
|              |                           | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,09 | 1,00 | 0,97 | 0,09 | 94,08 | 99,70 | 98,46 | 0,75 | 26,06 | 100,00 | 98,46 | 3,95 |

|                     |   |         |      |      |      |       |       |      |      |       |       |        |       |       |        |        |       |       |
|---------------------|---|---------|------|------|------|-------|-------|------|------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|
| S5 <sup>X</sup>     | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,85 | 0,99 | 0,94 | 0,02  | -0,13 | 1,00 | 0,87 | 0,11  | 79,87 | 99,16  | 92,36 | 2,79  | 29,65  | 100,00 | 92,36 | 6,21  |
|                     |   | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,01  | -0,12 | 1,00 | 0,97 | 0,09  | 93,95 | 99,72  | 98,43 | 0,77  | 26,99  | 100,00 | 98,43 | 3,97  |
|                     | Mean  |         | 0,90 | 1,00 | 0,97 | 0,01  | -0,12 | 1,00 | 0,92 | 0,10  | 87,13 | 99,45  | 95,54 | 1,73  | 27,65  | 100,00 | 95,54 | 5,02  |
|                     | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,56 | 0,99 | 0,83 | 0,08  | -0,06 | 0,98 | 0,66 | 0,20  | 59,17 | 98,44  | 80,64 | 7,33  | 28,86  | 100,00 | 80,64 | 13,62 |
|                     |   | FindHap | 0,55 | 0,99 | 0,83 | 0,08  | -0,06 | 0,98 | 0,66 | 0,21  | 57,85 | 98,44  | 80,48 | 7,34  | 32,85  | 100,00 | 80,48 | 13,66 |
|                     | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,55 | 0,99 | 0,83 | 0,08  | -0,06 | 0,98 | 0,66 | 0,21  | 57,85 | 98,44  | 80,48 | 7,34  | 32,85  | 100,00 | 80,48 | 13,66 |
|                     |   | FindHap | 0,55 | 0,99 | 0,83 | 0,08  | -0,01 | 0,97 | 0,68 | 0,18  | 58,49 | 99,26  | 81,08 | 7,75  | 29,65  | 100,00 | 81,08 | 13,35 |
|                     | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,55 | 0,99 | 0,83 | 0,08  | -0,01 | 0,97 | 0,68 | 0,18  | 58,49 | 99,26  | 81,08 | 7,75  | 29,65  | 100,00 | 81,08 | 13,35 |
|                     |   | FindHap | 0,56 | 1,00 | 0,83 | 0,08  | -0,06 | 0,97 | 0,67 | 0,19  | 59,38 | 99,76  | 80,57 | 7,70  | 29,52  | 100,00 | 80,57 | 13,95 |
|                     | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,56 | 1,00 | 0,83 | 0,08  | -0,06 | 0,97 | 0,67 | 0,19  | 59,38 | 99,76  | 80,57 | 7,70  | 29,52  | 100,00 | 80,57 | 13,95 |
| FindHap             |   | 0,54    | 1,00 | 0,82 | 0,08 | -0,05 | 0,97  | 0,66 | 0,19 | 58,38 | 99,79 | 80,31  | 7,85  | 30,85 | 100,00 | 80,31  | 14,19 |       |
| Mean                |   | 0,55    | 0,99 | 0,83 | 0,08 | -0,05 | 0,98  | 0,67 | 0,19 | 58,65 | 99,14 | 80,62  | 7,59  | 30,35 | 100,00 | 80,62  | 13,76 |       |
| S5 <sup>X-PAR</sup> | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,56 | 1,00 | 0,91 | 0,08  | 0,00  | 1,00 | 0,80 | 0,09  | 57,11 | 100,00 | 88,66 | 9,56  | 64,76  | 100,00 | 88,66 | 6,29  |
|                     |   | Minimac | 0,75 | 1,00 | 0,97 | 0,05  | 0,00  | 1,00 | 0,93 | 0,08  | 65,85 | 100,00 | 96,64 | 5,94  | 73,67  | 100,00 | 96,64 | 3,02  |
|                     | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,57 | 1,00 | 0,90 | 0,09  | 0,00  | 1,00 | 0,78 | 0,09  | 55,41 | 100,00 | 87,86 | 9,91  | 63,56  | 100,00 | 87,86 | 6,62  |
|                     |   | Minimac | 0,73 | 1,00 | 0,97 | 0,05  | 0,00  | 1,00 | 0,93 | 0,09  | 67,26 | 100,00 | 96,15 | 5,94  | 73,80  | 100,00 | 96,15 | 3,05  |

|                        |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |        |       |      |       |        |       |       |
|------------------------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|--------|-------|------|-------|--------|-------|-------|
| S5 <sup>X</sup> -NoPAR | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,72 | 1,00 | 0,93 | 0,06 | 0,00  | 1,00 | 0,84 | 0,08 | 64,22 | 100,00 | 90,53 | 8,05 | 71,94 | 100,00 | 90,53 | 5,39  |
|                        |   | Minimac | 0,81 | 1,00 | 0,99 | 0,03 | 0,00  | 1,00 | 0,97 | 0,07 | 77,63 | 100,00 | 98,43 | 3,65 | 83,78 | 100,00 | 98,43 | 1,34  |
|                        | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,67 | 1,00 | 0,92 | 0,07 | 0,05  | 1,00 | 0,82 | 0,08 | 61,56 | 100,00 | 89,05 | 9,06 | 67,69 | 100,00 | 89,05 | 5,97  |
|                        |   | Minimac | 0,76 | 1,00 | 0,98 | 0,04 | 0,00  | 1,00 | 0,95 | 0,07 | 71,78 | 100,00 | 97,69 | 4,71 | 78,06 | 100,00 | 97,69 | 2,24  |
|                        | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,64 | 1,00 | 0,91 | 0,07 | -0,01 | 1,00 | 0,81 | 0,08 | 58,44 | 100,00 | 88,94 | 9,11 | 67,55 | 100,00 | 88,94 | 6,02  |
|                        |   | Minimac | 0,75 | 1,00 | 0,98 | 0,04 | 0,00  | 1,00 | 0,95 | 0,07 | 69,56 | 100,00 | 97,72 | 4,71 | 78,46 | 100,00 | 97,72 | 2,24  |
|                        | Mean  |         | 0,70 | 1,00 | 0,95 | 0,06 | 0,00  | 1,00 | 0,88 | 0,08 | 64,88 | 100,00 | 93,17 | 7,06 | 72,33 | 100,00 | 93,17 | 4,22  |
|                        | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,51 | 1,00 | 0,87 | 0,08 | -0,04 | 0,99 | 0,80 | 0,12 | 56,42 | 99,43  | 86,89 | 7,78 | 30,05 | 100,00 | 86,89 | 10,76 |
|                        |   | Minimac | 0,71 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | -0,06 | 1,00 | 0,94 | 0,13 | 82,45 | 99,55  | 97,42 | 2,19 | 25,40 | 100,00 | 97,42 | 6,59  |
|                        | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,51 | 1,00 | 0,87 | 0,08 | -0,07 | 0,99 | 0,80 | 0,13 | 56,29 | 99,43  | 86,79 | 7,75 | 30,72 | 100,00 | 86,79 | 10,97 |
|                        |   | Minimac | 0,71 | 1,00 | 0,96 | 0,04 | -0,06 | 1,00 | 0,94 | 0,13 | 82,82 | 99,55  | 97,48 | 2,22 | 25,93 | 100,00 | 97,48 | 6,58  |
|                        | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,48 | 1,00 | 0,86 | 0,09 | -0,06 | 0,98 | 0,78 | 0,14 | 54,61 | 99,88  | 85,65 | 8,23 | 27,13 | 100,00 | 85,65 | 12,73 |
|                        |   | Minimac | 0,80 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,05 | 1,00 | 0,96 | 0,12 | 89,54 | 99,63  | 98,35 | 1,32 | 25,80 | 100,00 | 98,35 | 6,50  |
|                        | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,48 | 1,00 | 0,86 | 0,09 | -0,02 | 0,98 | 0,78 | 0,14 | 54,41 | 99,63  | 85,72 | 7,98 | 30,45 | 100,00 | 85,72 | 13,00 |
|                        |   | Minimac | 0,75 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | -0,04 | 1,00 | 0,95 | 0,12 | 87,25 | 99,63  | 98,05 | 1,64 | 24,73 | 100,00 | 98,05 | 6,56  |
|                        |   | FindHap | 0,48 | 1,00 | 0,85 | 0,09 | -0,03 | 0,98 | 0,78 | 0,15 | 54,57 | 99,59  | 85,46 | 8,03 | 30,85 | 100,00 | 85,46 | 13,24 |

|              |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |        |       |      |
|--------------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| S5_Chr2      | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | Minimac | 0,77 | 1,00 | 0,97 | 0,03 | -0,05 | 1,00 | 0,96 | 0,12 | 86,96 | 99,71 | 98,11 | 1,57 | 24,34 | 100,00 | 98,11 | 6,53 |
|              | Mean  |         | 0,62 | 1,00 | 0,91 | 0,06 | -0,05 | 0,99 | 0,87 | 0,13 | 70,53 | 99,60 | 91,99 | 4,87 | 27,54 | 100,00 | 91,99 | 9,35 |
|              | llumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1    | FindHap | 0,81 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | -0,08 | 1,00 | 0,89 | 0,11 | 77,09 | 99,45 | 93,64 | 3,42 | 32,18 | 100,00 | 93,64 | 5,89 |
|              |   | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,08 | 1,00 | 0,98 | 0,10 | 90,30 | 99,78 | 98,99 | 0,81 | 37,37 | 100,00 | 98,99 | 4,71 |
|              | llumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2    | FindHap | 0,81 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | -0,09 | 1,00 | 0,89 | 0,11 | 77,28 | 99,59 | 93,58 | 3,44 | 32,45 | 100,00 | 93,58 | 6,00 |
|              |   | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,06 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 90,62 | 99,81 | 99,05 | 0,77 | 34,97 | 100,00 | 99,05 | 4,55 |
|              | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,82 | 1,00 | 0,96 | 0,02 | -0,08 | 1,00 | 0,90 | 0,10 | 78,35 | 99,60 | 94,32 | 3,18 | 30,72 | 100,00 | 94,32 | 5,47 |
|              |   | Minimac | 0,94 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,14 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 91,87 | 99,78 | 99,05 | 0,87 | 34,91 | 100,00 | 99,05 | 4,13 |
|              | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,80 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | -0,10 | 1,00 | 0,89 | 0,11 | 75,97 | 99,49 | 93,61 | 3,38 | 32,58 | 100,00 | 93,61 | 5,95 |
|              |   | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,10 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 91,02 | 99,79 | 99,07 | 0,73 | 37,23 | 100,00 | 99,07 | 4,66 |
| S5_autosomes | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,80 | 1,00 | 0,95 | 0,03 | -0,10 | 1,00 | 0,89 | 0,11 | 77,12 | 99,49 | 93,58 | 3,39 | 31,65 | 100,00 | 93,58 | 5,98 |
|              |   | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,10 | 1,00 | 0,98 | 0,09 | 91,16 | 99,79 | 99,06 | 0,75 | 37,37 | 100,00 | 99,06 | 4,64 |
|              | Mean  |         | 0,87 | 1,00 | 0,97 | 0,02 | -0,09 | 1,00 | 0,94 | 0,10 | 84,08 | 99,66 | 96,40 | 2,07 | 34,14 | 100,00 | 96,40 | 5,20 |
|              | llumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1    | FindHap | 0,85 | 0,99 | 0,95 | 0,02 | -0,14 | 1,00 | 0,89 | 0,09 | 80,35 | 98,67 | 93,03 | 1,96 | 27,13 | 100,00 | 93,03 | 5,71 |
|              |   | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,10 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 94,38 | 99,66 | 99,07 | 0,43 | 22,87 | 100,00 | 99,07 | 3,63 |
|              | llumina<br>BovineSNP50                              | FindHap | 0,85 | 0,99 | 0,95 | 0,02 | -0,15 | 1,00 | 0,89 | 0,09 | 80,32 | 98,67 | 93,02 | 1,95 | 27,93 | 100,00 | 93,02 | 5,72 |

|                 |  |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |        |       |       |  |
|-----------------|--|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|--------|-------|-------|--|
| S6 <sup>x</sup> | BeadChip, Version 2                      | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,09 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 94,21 | 99,67 | 99,06 | 0,43 | 25,66 | 100,00 | 99,06 | 3,65  |  |
|                 | Axiom STGen100 GenVis                    | FindHap | 0,86 | 0,99 | 0,96 | 0,01 | -0,12 | 1,00 | 0,91 | 0,09 | 81,52 | 99,03 | 94,19 | 1,75 | 30,05 | 100,00 | 94,19 | 5,19  |  |
|                 | Medium Density V2                        | Minimac | 0,96 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,09 | 1,00 | 0,99 | 0,07 | 95,29 | 99,71 | 99,29 | 0,34 | 28,72 | 100,00 | 99,29 | 3,49  |  |
|                 | Zoetis ZBU Medium Density                | FindHap | 0,85 | 0,99 | 0,95 | 0,02 | -0,15 | 1,00 | 0,89 | 0,09 | 80,34 | 98,75 | 93,10 | 1,94 | 25,40 | 100,00 | 93,10 | 5,70  |  |
|                 |  | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,07 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 94,43 | 99,66 | 99,10 | 0,42 | 24,87 | 100,00 | 99,10 | 3,62  |  |
|                 | Zoetis ZBM Medium Density                | FindHap | 0,85 | 0,99 | 0,95 | 0,02 | -0,15 | 1,00 | 0,89 | 0,09 | 80,36 | 98,70 | 93,07 | 1,94 | 26,86 | 100,00 | 93,07 | 5,70  |  |
|                 |  | Minimac | 0,95 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,08 | 1,00 | 0,98 | 0,07 | 94,37 | 99,67 | 99,08 | 0,43 | 24,73 | 100,00 | 99,08 | 3,63  |  |
|                 | Mean                                     |         | 0,90 | 0,99 | 0,97 | 0,01 | -0,11 | 1,00 | 0,94 | 0,08 | 87,56 | 99,22 | 96,20 | 1,16 | 26,42 | 100,00 | 96,20 | 4,60  |  |
|                 | Illumina BovineSNP50 BeadChip, Version 1 | FindHap | 0,65 | 1,00 | 0,89 | 0,06 | 0,01  | 1,00 | 0,75 | 0,22 | 63,45 | 99,92 | 85,88 | 6,46 | 28,59 | 100,00 | 85,88 | 13,25 |  |
|                 | Illumina BovineSNP50 BeadChip, Version 2 | FindHap | 0,64 | 1,00 | 0,89 | 0,06 | 0,00  | 0,99 | 0,75 | 0,22 | 62,60 | 99,92 | 85,80 | 6,46 | 28,06 | 100,00 | 85,80 | 13,32 |  |
|                 | Axiom STGen100 GenVis                    | FindHap | 0,63 | 1,00 | 0,89 | 0,06 | 0,02  | 1,00 | 0,77 | 0,19 | 62,13 | 99,87 | 86,83 | 6,54 | 33,11 | 100,00 | 86,83 | 11,40 |  |
|                 | Medium Density V2                        |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |        |       |       |  |
|                 | Zoetis ZBU Medium Density                | FindHap | 0,65 | 1,00 | 0,89 | 0,06 | 0,00  | 1,00 | 0,75 | 0,21 | 62,95 | 99,87 | 85,87 | 6,68 | 32,18 | 100,00 | 85,87 | 12,69 |  |
|                 | Zoetis ZBM Medium Density                | FindHap | 0,62 | 1,00 | 0,88 | 0,06 | 0,00  | 1,00 | 0,75 | 0,21 | 61,28 | 99,84 | 85,73 | 6,78 | 32,58 | 100,00 | 85,73 | 12,69 |  |

|   |   |   |         |      |      |      |       |       |      |      |       |        |        |       |       |        |        |       |      |
|---|---|---|---------|------|------|------|-------|-------|------|------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------|------|
|   | Mean  |   | 0,64    | 1,00 | 0,89 | 0,06 | 0,00  | 1,00  | 0,75 | 0,21 | 62,48 | 99,88  | 86,02  | 6,58  | 30,90 | 100,00 | 86,02  | 12,67 |      |
| S6 <sup>X-PAR</sup>                               | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap   | 0,65    | 1,00 | 0,96 | 0,05 | 0,07  | 1,00  | 0,92 | 0,05 | 66,44 | 100,00 | 95,38  | 5,76  | 82,05 | 100,00 | 95,38  | 2,83  |      |
|   |   | Minimac   | 0,74    | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,10  | 1,00  | 0,98 | 0,04 | 71,85 | 100,00 | 98,63  | 2,43  | 85,77 | 100,00 | 98,63  | 1,60  |      |
|   | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap   | 0,63    | 1,00 | 0,96 | 0,06 | 0,00  | 1,00  | 0,91 | 0,06 | 66,30 | 100,00 | 94,46  | 6,65  | 80,59 | 100,00 | 94,46  | 3,58  |      |
|   |   | Minimac   | 0,77    | 1,00 | 0,99 | 0,02 | 0,07  | 1,00  | 0,97 | 0,04 | 75,04 | 100,00 | 98,34  | 2,61  | 85,64 | 100,00 | 98,34  | 1,77  |      |
|   | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap   | 0,79    | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 0,10  | 1,00  | 0,94 | 0,04 | 71,48 | 100,00 | 96,49  | 4,69  | 82,85 | 100,00 | 96,49  | 2,20  |      |
|   |   | Minimac   | 0,88    | 1,00 | 1,00 | 0,01 | 0,09  | 1,00  | 0,99 | 0,03 | 88,59 | 100,00 | 99,57  | 0,93  | 87,10 | 100,00 | 99,57  | 0,64  |      |
|   | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,76    | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 0,13  | 1,00  | 0,93 | 0,04 | 70,59 | 100,00 | 95,60  | 5,50  | 84,31 | 100,00 | 95,60  | 2,62  |      |
|   |   | Minimac   | 0,82    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,13  | 1,00  | 0,99 | 0,03 | 79,41 | 100,00 | 99,22  | 1,52  | 86,57 | 100,00 | 99,22  | 1,08  |      |
|   | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap   | 0,76    | 1,00 | 0,97 | 0,04 | 0,13  | 1,00  | 0,93 | 0,04 | 70,89 | 100,00 | 95,52  | 5,56  | 84,18 | 100,00 | 95,52  | 2,67  |      |
|   |   | Minimac   | 0,82    | 1,00 | 0,99 | 0,01 | 0,13  | 1,00  | 0,99 | 0,03 | 79,19 | 100,00 | 99,25  | 1,58  | 86,57 | 100,00 | 99,25  | 1,03  |      |
|   |   | Mean  |         | 0,76 | 1,00 | 0,98 | 0,03  | 0,09  | 1,00 | 0,95 | 0,04  | 73,98  | 100,00 | 97,25 | 3,72  | 84,56  | 100,00 | 97,25 | 2,00 |
|   | S6 <sup>X-NoPAR</sup>                               | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1 | FindHap | 0,62 | 1,00 | 0,94 | 0,05  | -0,02 | 1,00 | 0,90 | 0,10  | 59,78  | 99,88  | 93,41 | 5,37  | 33,24  | 100,00 | 93,41 | 7,13 |
| Minimac   |   |   | 0,86    | 1,00 | 0,98 | 0,01 | 0,02  | 1,00  | 0,97 | 0,11 | 92,25 | 99,75  | 98,63  | 0,90  | 28,19 | 100,00 | 98,63  | 6,00  |      |
| Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2 |   | FindHap   | 0,62    | 1,00 | 0,94 | 0,05 | -0,03 | 1,00  | 0,90 | 0,10 | 59,82 | 99,88  | 93,40  | 5,35  | 33,24 | 100,00 | 93,40  | 7,15  |      |
|   |   | Minimac   | 0,87    | 1,00 | 0,98 | 0,01 | 0,02  | 1,00  | 0,97 | 0,11 | 91,51 | 99,75  | 98,64  | 0,91  | 27,53 | 100,00 | 98,64  | 6,00  |      |
| Axiom<br>STGen100                                 |   | FindHap   | 0,64    | 1,00 | 0,93 | 0,06 | 0,01  | 1,00  | 0,89 | 0,10 | 62,89 | 99,88  | 92,44  | 5,96  | 32,18 | 100,00 | 92,44  | 7,97  |      |

|         |   |         |      |      |      |      |       |      |      |      |       |       |       |      |       |        |       |      |
|---------|---|---------|------|------|------|------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|--------|-------|------|
| S6_Chr2 | GenVis<br>Medium<br>Density V2                    | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,02 | 1,00 | 0,98 | 0,11 | 95,86 | 99,75 | 99,03 | 0,46 | 28,32 | 100,00 | 99,03 | 5,87 |
|         | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                   | FindHap | 0,62 | 1,00 | 0,93 | 0,06 | 0,02  | 0,99 | 0,90 | 0,11 | 59,86 | 99,84 | 92,92 | 5,73 | 32,98 | 100,00 | 92,92 | 7,69 |
|         |   | Minimac | 0,91 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,02 | 1,00 | 0,98 | 0,11 | 94,83 | 99,75 | 98,91 | 0,60 | 27,53 | 100,00 | 98,91 | 5,93 |
|         | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                   | FindHap | 0,59 | 1,00 | 0,93 | 0,06 | 0,04  | 0,99 | 0,89 | 0,10 | 57,28 | 99,84 | 92,75 | 5,83 | 33,24 | 100,00 | 92,75 | 7,80 |
|         |   | Minimac | 0,92 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,02 | 1,00 | 0,98 | 0,11 | 94,14 | 99,75 | 98,92 | 0,59 | 27,53 | 100,00 | 98,92 | 5,89 |
|         | Mean  |         | 0,76 | 1,00 | 0,96 | 0,03 | 0,00  | 1,00 | 0,94 | 0,11 | 76,82 | 99,81 | 95,91 | 3,17 | 30,40 | 100,00 | 95,91 | 6,74 |
|         | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1 | FindHap | 0,90 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,01 | 1,00 | 0,95 | 0,09 | 86,18 | 99,76 | 97,22 | 2,03 | 33,78 | 100,00 | 97,22 | 4,50 |
|         |   | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,01 | 1,00 | 0,99 | 0,08 | 92,21 | 99,87 | 99,39 | 0,44 | 39,23 | 100,00 | 99,39 | 4,16 |
|         | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2 | FindHap | 0,90 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,03  | 1,00 | 0,95 | 0,09 | 86,09 | 99,75 | 97,18 | 2,04 | 34,44 | 100,00 | 97,18 | 4,58 |
|         |   | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,01 | 1,00 | 0,99 | 0,08 | 91,73 | 99,87 | 99,39 | 0,46 | 38,96 | 100,00 | 99,39 | 4,16 |
|         | Axiom<br>STGen100                                 | FindHap | 0,89 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | 0,00  | 1,00 | 0,96 | 0,08 | 85,15 | 99,78 | 97,54 | 1,84 | 33,91 | 100,00 | 97,54 | 4,05 |
|         | GenVis<br>Medium<br>Density V2                    | Minimac | 0,94 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,05 | 1,00 | 0,99 | 0,07 | 92,81 | 99,83 | 99,47 | 0,56 | 38,46 | 100,00 | 99,47 | 3,70 |
|         | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                   | FindHap | 0,90 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | 0,04  | 1,00 | 0,95 | 0,09 | 86,19 | 99,77 | 97,26 | 2,01 | 33,38 | 100,00 | 97,26 | 4,47 |
|         |   | Minimac | 0,94 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,01 | 1,00 | 0,99 | 0,08 | 92,36 | 99,87 | 99,41 | 0,43 | 37,77 | 100,00 | 99,41 | 4,11 |
|         | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                   | FindHap | 0,90 | 1,00 | 0,98 | 0,02 | -0,01 | 1,00 | 0,95 | 0,09 | 86,18 | 99,76 | 97,24 | 1,99 | 33,51 | 100,00 | 97,24 | 4,47 |
|         |   | Minimac | 0,93 | 1,00 | 0,99 | 0,00 | -0,02 | 1,00 | 0,99 | 0,08 | 92,41 | 99,87 | 99,41 | 0,44 | 38,56 | 100,00 | 99,41 | 4,11 |

|              |   |         |      |      |      |      |       |       |      |      |       |       |       |       |       |        |        |       |      |
|--------------|---|---------|------|------|------|------|-------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|------|
|              | Mean  |         | 0,91 | 1,00 | 0,99 | 0,01 | -0,01 | 1,00  | 0,97 | 0,08 | 89,13 | 99,81 | 98,35 | 1,22  | 36,20 | 100,00 | 98,35  | 4,23  |      |
| S6_autosomes | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 1   | FindHap | 0,87 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,05 | 1,00  | 0,95 | 0,07 | 83,01 | 99,57 | 97,07 | 1,48  | 34,31 | 100,00 | 97,07  | 3,70  |      |
|              |   | Minimac | 0,96 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,04 | 1,00  | 0,99 | 0,06 | 94,88 | 99,74 | 99,50 | 0,27  | 25,13 | 100,00 | 99,50  | 3,12  |      |
|              | Illumina<br>BovineSNP50<br>BeadChip,<br>Version 2   | FindHap | 0,87 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,05 | 1,00  | 0,95 | 0,07 | 82,86 | 99,57 | 97,07 | 1,47  | 35,11 | 100,00 | 97,07  | 3,71  |      |
|              |   | Minimac | 0,96 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,02 | 1,00  | 0,99 | 0,06 | 94,73 | 99,74 | 99,49 | 0,28  | 29,92 | 100,00 | 99,49  | 3,13  |      |
|              | Axiom<br>STGen100<br>GenVis<br>Medium<br>Density V2 | FindHap | 0,87 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,05 | 1,00  | 0,96 | 0,07 | 83,14 | 99,64 | 97,56 | 1,31  | 34,18 | 100,00 | 97,56  | 3,51  |      |
|              |   | Minimac | 0,96 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,04 | 1,00  | 0,99 | 0,06 | 95,54 | 99,78 | 99,60 | 0,22  | 31,52 | 100,00 | 99,60  | 2,99  |      |
|              | Zoetis ZBU<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,87 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,05 | 1,00  | 0,95 | 0,07 | 82,93 | 99,60 | 97,10 | 1,48  | 34,31 | 100,00 | 97,10  | 3,69  |      |
|              |   | Minimac | 0,96 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,02 | 1,00  | 0,99 | 0,06 | 94,94 | 99,74 | 99,51 | 0,27  | 26,99 | 100,00 | 99,51  | 3,10  |      |
|              | Zoetis ZBM<br>Medium<br>Density                     | FindHap | 0,87 | 1,00 | 0,98 | 0,01 | -0,05 | 1,00  | 0,95 | 0,07 | 82,91 | 99,58 | 97,08 | 1,48  | 34,44 | 100,00 | 97,08  | 3,70  |      |
|              |   | Minimac | 0,96 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | -0,06 | 1,00  | 0,99 | 0,06 | 94,80 | 99,74 | 99,50 | 0,28  | 27,26 | 100,00 | 99,50  | 3,10  |      |
|              |   | Mean    |      | 0,91 | 1,00 | 0,99 | 0,01  | -0,04 | 1,00 | 0,97 | 0,06  | 88,97 | 99,67 | 98,35 | 0,85  | 31,32  | 100,00 | 98,35 | 3,38 |

X: Cromossomo sexual; PAR: Região pseudo-autossômica; X-NoPAR: Cromossomo sexual sem a região PAR; A: Autossômico; S1<sup>X</sup>, S1<sup>X-PAR</sup>, S1<sup>X-NoPAR</sup>: Cenário 1 com apenas fêmeas na referência e na validação; S2<sup>X</sup>, S2<sup>X-PAR</sup>, S2<sup>X-NoPAR</sup>, S3<sup>X</sup>, S3<sup>X-PAR</sup>, S3<sup>X-NoPAR</sup>: Cenários 2 e 3 com machos e fêmeas na referência, mas apenas fêmeas na validação; S4<sup>X</sup>, S4<sup>X-PAR</sup>, S4<sup>X-NoPAR</sup>: Cenário 4 com apenas fêmeas na referência e machos e fêmeas na validação; S5<sup>X</sup>, S5<sup>X-PAR</sup>, S5<sup>X-NoPAR</sup>, S6<sup>X</sup>, S6<sup>X-PAR</sup>, S6<sup>X-NoPAR</sup>: Cenários 5 e 6 com machos e fêmeas tanto na referência quanto na validação; S1<sup>A</sup>, S2<sup>A</sup>, S3<sup>A</sup>, S4<sup>A</sup>, S5<sup>A</sup> e S6<sup>A</sup>: Mesmos que S1<sup>X</sup>, S2<sup>X</sup>, S3<sup>X</sup>, S4<sup>X</sup>, S5<sup>X</sup> e S6<sup>X</sup>, respectivamente, mas para marcadores autossômicos.

Fonte: Elaboração própria

**Anexo 4** - Acurácia da imputação em diferentes níveis de frequência do alelo minoritário (MAF) na ETAPA 2, utilizando os softwares Findhap e Minimac,

| PASSO - 1             |           |         |   |   |  |                           |                           |            |       |   |   |  |                           |                           |
|-----------------------|-----------|---------|---|---|--|---------------------------|---------------------------|------------|-------|---|---|--|---------------------------|---------------------------|
| Scenarios             | Softwares | FindHap |   |   |  |                           |                           | Minimac    |       |   |   |  |                           |                           |
|                       |           | Panel   | Illumina BovineSN P50 BeadChip. Version 1 | Illumina BovineSN P50 BeadChip. Version 2 | Axiom STGen 100 GenVis Medium Density V2 | Zoetis ZBU Medium Density | Zoetis ZBM Medium Density | Media_M AF | Panel | Illumina BovineSN P50 BeadChip. Version 1 | Illumina BovineSN P50 BeadChip. Version 2 | Axiom STGen 100 GenVis Medium Density V2 | Zoetis ZBU Medium Density | Zoetis ZBM Medium Density |
| S1 <sup>X</sup>       | Min       | 0,003   | 0,000                                     | 0,000                                     | 0,012                                    | 0,012                     | 0,005                     | -          | -     | -   | -   | -  | -                         | -                         |
|                       | Max       | 0,500   | 0,500                                     | 0,500                                     | 0,500                                    | 0,500                     | 0,500                     | -          | -     | -   | -   | -  | -                         | -                         |
|                       | Mean      | 0,289   | 0,290                                     | 0,276                                     | 0,278                                    | 0,279                     | 0,283                     | -          | -     | -   | -   | -  | -                         | -                         |
| S1 <sup>X-PAR</sup>   | Min       | 0,041   | 0,041                                     | 0,015                                     | 0,044                                    | 0,024                     | 0,033                     | 0,047      | 0,047 | 0,018                                     | 0,062                                     | 0,024                                    | 0,040                     | 0,040                     |
|                       | Max       | 0,497   | 0,491                                     | 0,500                                     | 0,465                                    | 0,470                     | 0,485                     | 0,500      | 0,494 | 0,497                                     | 0,497                                     | 0,497                                    | 0,497                     | 0,497                     |
|                       | Mean      | 0,277   | 0,278                                     | 0,273                                     | 0,266                                    | 0,266                     | 0,272                     | 0,294      | 0,292 | 0,297                                     | 0,292                                     | 0,290                                    | 0,293                     | 0,293                     |
| S1 <sup>X-NoPAR</sup> | Min       | 0,003   | 0,000                                     | 0,000                                     | 0,012                                    | 0,012                     | 0,005                     | 0,006      | 0,000 | 0,000                                     | 0,012                                     | 0,012                                    | 0,006                     | 0,006                     |
|                       | Max       | 0,500   | 0,500                                     | 0,497                                     | 0,500                                    | 0,500                     | 0,499                     | 0,500      | 0,500 | 0,500                                     | 0,500                                     | 0,500                                    | 0,500                     | 0,500                     |
|                       | Mean      | 0,293   | 0,294                                     | 0,251                                     | 0,283                                    | 0,255                     | 0,275                     | 0,306      | 0,307 | 0,299                                     | 0,300                                     | 0,301                                    | 0,302                     | 0,302                     |
| S1_Chr2               | Min       | 0,000   | 0,000                                     | 0,000                                     | 0,000                                    | 0,000                     | 0,000                     | 0,000      | 0,000 | 0,000                                     | 0,000                                     | 0,000                                    | 0,000                     | 0,000                     |
|                       | Max       | 0,500   | 0,497                                     | 0,500                                     | 0,500                                    | 0,500                     | 0,499                     | 0,500      | 0,500 | 0,500                                     | 0,500                                     | 0,500                                    | 0,500                     | 0,500                     |
|                       | Mean      | 0,282   | 0,280                                     | 0,233                                     | 0,280                                    | 0,278                     | 0,271                     | 0,294      | 0,292 | 0,247                                     | 0,293                                     | 0,290                                    | 0,283                     | 0,283                     |

|                            |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|----------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                            | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| S1_autoso                  | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
| mes                        | Mean | 0,296 | 0,296 | 0,227 | 0,295 | 0,294 | 0,282 | 0,313 | 0,313 | 0,244 | 0,313 | 0,311 | 0,299 |
|                            | Min  | 0,006 | 0,000 | 0,000 | 0,009 | 0,009 | 0,005 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
| S2 <sup>X</sup>            | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,497 | 0,500 | 0,500 | 0,499 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
|                            | Mean | 0,286 | 0,287 | 0,272 | 0,273 | 0,274 | 0,278 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
|                            | Min  | 0,036 | 0,038 | 0,015 | 0,033 | 0,030 | 0,030 | 0,044 | 0,044 | 0,018 | 0,053 | 0,033 | 0,038 |
| S2 <sup>X</sup> -PAR       | Max  | 0,488 | 0,488 | 0,488 | 0,488 | 0,488 | 0,488 | 0,494 | 0,497 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,498 |
|                            | Mean | 0,272 | 0,273 | 0,264 | 0,262 | 0,263 | 0,267 | 0,294 | 0,293 | 0,296 | 0,292 | 0,291 | 0,293 |
|                            | Min  | 0,006 | 0,000 | 0,000 | 0,012 | 0,009 | 0,005 | 0,006 | 0,000 | 0,000 | 0,012 | 0,012 | 0,006 |
| S2 <sup>X</sup> -<br>NoPAR | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
|                            | Mean | 0,292 | 0,292 | 0,278 | 0,277 | 0,278 | 0,283 | 0,305 | 0,306 | 0,299 | 0,300 | 0,301 | 0,302 |
|                            | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| S2_Chr2                    | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
|                            | Mean | 0,280 | 0,278 | 0,231 | 0,278 | 0,276 | 0,269 | 0,294 | 0,292 | 0,246 | 0,293 | 0,290 | 0,283 |
|                            | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| S2_autoso                  | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
| mes                        | Mean | 0,295 | 0,294 | 0,226 | 0,294 | 0,292 | 0,280 | 0,314 | 0,313 | 0,244 | 0,313 | 0,311 | 0,299 |
|                            | Min  | 0,006 | 0,003 | 0,000 | 0,012 | 0,012 | 0,007 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
| S3 <sup>X</sup>            | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,497 | 0,500 | 0,500 | 0,499 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
|                            | Mean | 0,298 | 0,300 | 0,289 | 0,291 | 0,291 | 0,294 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
|                            | Min  | 0,041 | 0,041 | 0,018 | 0,050 | 0,033 | 0,037 | 0,041 | 0,044 | 0,018 | 0,053 | 0,033 | 0,038 |
| S3 <sup>X</sup> -PAR       | Max  | 0,497 | 0,497 | 0,500 | 0,491 | 0,491 | 0,495 | 0,497 | 0,500 | 0,497 | 0,497 | 0,500 | 0,498 |
|                            | Mean | 0,287 | 0,288 | 0,284 | 0,281 | 0,280 | 0,284 | 0,294 | 0,294 | 0,296 | 0,293 | 0,292 | 0,294 |
|                            | Min  | 0,006 | 0,003 | 0,000 | 0,012 | 0,012 | 0,007 | 0,006 | 0,003 | 0,000 | 0,012 | 0,012 | 0,007 |
| S3 <sup>X</sup> -<br>NoPAR | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,497 | 0,500 | 0,499 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
|                            | Mean | 0,301 | 0,303 | 0,291 | 0,293 | 0,294 | 0,296 | 0,306 | 0,308 | 0,298 | 0,301 | 0,302 | 0,303 |
|                            | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| S3_Chr2                    | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
|                            | Mean | 0,289 | 0,287 | 0,240 | 0,288 | 0,285 | 0,278 | 0,294 | 0,292 | 0,246 | 0,293 | 0,291 | 0,283 |

|                            |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|----------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                            | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| S3_autoso                  | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
| mes                        | Mean | 0,307 | 0,307 | 0,236 | 0,307 | 0,305 | 0,293 | 0,314 | 0,313 | 0,243 | 0,313 | 0,311 | 0,299 |
|                            | Min  | 0,005 | 0,001 | 0,000 | 0,008 | 0,005 | 0,004 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
| S4 <sup>X</sup>            | Max  | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,500 | 0,499 | 0,500 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
|                            | Mean | 0,282 | 0,282 | 0,270 | 0,270 | 0,272 | 0,275 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
|                            | Min  | 0,017 | 0,019 | 0,014 | 0,037 | 0,015 | 0,020 | 0,023 | 0,024 | 0,021 | 0,069 | 0,033 | 0,034 |
| S4 <sup>X</sup> -PAR       | Max  | 0,497 | 0,494 | 0,493 | 0,475 | 0,482 | 0,488 | 0,498 | 0,499 | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,499 |
|                            | Mean | 0,251 | 0,254 | 0,257 | 0,239 | 0,240 | 0,248 | 0,296 | 0,294 | 0,299 | 0,295 | 0,292 | 0,295 |
|                            | Min  | 0,009 | 0,001 | 0,000 | 0,017 | 0,005 | 0,006 | 0,024 | 0,005 | 0,000 | 0,029 | 0,008 | 0,013 |
| S4 <sup>X</sup> -<br>NoPAR | Max  | 0,499 | 0,499 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,499 |
|                            | Mean | 0,290 | 0,291 | 0,275 | 0,279 | 0,282 | 0,284 | 0,306 | 0,307 | 0,296 | 0,300 | 0,303 | 0,302 |
|                            | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| S4_Chr2                    | Max  | 0,499 | 0,500 | 0,497 | 0,500 | 0,500 | 0,499 | 0,500 | 0,500 | 0,499 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
|                            | Mean | 0,275 | 0,273 | 0,227 | 0,273 | 0,270 | 0,264 | 0,306 | 0,304 | 0,254 | 0,304 | 0,302 | 0,294 |
|                            | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| S4_autoso                  | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
| mes                        | Mean | 0,286 | 0,285 | 0,218 | 0,284 | 0,283 | 0,271 | 0,316 | 0,316 | 0,245 | 0,315 | 0,313 | 0,301 |
|                            | Min  | 0,009 | 0,005 | 0,000 | 0,012 | 0,005 | 0,006 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
| S5 <sup>X</sup>            | Max  | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,500 | 0,500 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
|                            | Mean | 0,286 | 0,286 | 0,273 | 0,273 | 0,275 | 0,279 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
|                            | Min  | 0,016 | 0,016 | 0,013 | 0,043 | 0,037 | 0,025 | 0,021 | 0,022 | 0,020 | 0,071 | 0,051 | 0,037 |
| S5 <sup>X</sup> -PAR       | Max  | 0,500 | 0,489 | 0,476 | 0,476 | 0,472 | 0,483 | 0,499 | 0,499 | 0,500 | 0,499 | 0,497 | 0,499 |
|                            | Mean | 0,257 | 0,264 | 0,254 | 0,250 | 0,250 | 0,255 | 0,295 | 0,294 | 0,298 | 0,295 | 0,293 | 0,295 |
|                            | Min  | 0,018 | 0,005 | 0,000 | 0,025 | 0,005 | 0,011 | 0,018 | 0,005 | 0,000 | 0,025 | 0,005 | 0,011 |
| S5 <sup>X</sup> -<br>NoPAR | Max  | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,500 | 0,499 | 0,499 |
|                            | Mean | 0,294 | 0,294 | 0,277 | 0,281 | 0,284 | 0,286 | 0,294 | 0,294 | 0,277 | 0,281 | 0,284 | 0,286 |
|                            | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,005 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,001 |
| S5_Chr2                    | Max  | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,500 | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,500 |
|                            | Mean | 0,282 | 0,281 | 0,231 | 0,280 | 0,278 | 0,271 | 0,306 | 0,312 | 0,254 | 0,305 | 0,302 | 0,296 |

|                       |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-----------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| S5_ autosomes         | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
|                       | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
|                       | Mean | 0,290 | 0,290 | 0,222 | 0,289 | 0,287 | 0,276 | 0,317 | 0,316 | 0,244 | 0,315 | 0,313 | 0,301 |
| S6 <sup>X</sup>       | Min  | 0,009 | 0,009 | 0,004 | 0,013 | 0,007 | 0,009 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
|                       | Max  | 0,500 | 0,499 | 0,498 | 0,500 | 0,499 | 0,499 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
|                       | Mean | 0,295 | 0,295 | 0,284 | 0,285 | 0,287 | 0,289 | -     | -     | -     | -     | -     | -     |
| S6 <sup>X-PAR</sup>   | Min  | 0,019 | 0,019 | 0,019 | 0,062 | 0,047 | 0,033 | 0,021 | 0,021 | 0,021 | 0,070 | 0,052 | 0,037 |
|                       | Max  | 0,497 | 0,500 | 0,490 | 0,490 | 0,491 | 0,493 | 0,500 | 0,499 | 0,496 | 0,499 | 0,499 | 0,499 |
|                       | Mean | 0,285 | 0,287 | 0,279 | 0,281 | 0,280 | 0,282 | 0,296 | 0,297 | 0,298 | 0,296 | 0,294 | 0,296 |
| S6 <sup>X-NoPAR</sup> | Min  | 0,028 | 0,023 | 0,005 | 0,027 | 0,013 | 0,019 | 0,028 | 0,025 | 0,007 | 0,027 | 0,016 | 0,021 |
|                       | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,500 | 0,499 | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,499 |
|                       | Mean | 0,304 | 0,304 | 0,290 | 0,294 | 0,297 | 0,298 | 0,308 | 0,308 | 0,296 | 0,301 | 0,305 | 0,304 |
| S6_Chr2               | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
|                       | Max  | 0,499 | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,500 | 0,499 | 0,500 | 0,500 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,499 |
|                       | Mean | 0,298 | 0,296 | 0,245 | 0,297 | 0,294 | 0,286 | 0,306 | 0,304 | 0,254 | 0,305 | 0,302 | 0,294 |
| S6_ autosomes         | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
|                       | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
|                       | Mean | 0,308 | 0,307 | 0,235 | 0,306 | 0,304 | 0,292 | 0,317 | 0,316 | 0,244 | 0,316 | 0,314 | 0,301 |

X: Cromossomo sexual; PAR: Região pseudo-autossômica; X-NoPAR: Cromossomo sexual sem a região PAR; A: Autossômico; S1<sup>X</sup>, S1<sup>X-PAR</sup>, S1<sup>X-NoPAR</sup>: Cenário 1 com apenas fêmeas na referência e na validação; S2<sup>X</sup>, S2<sup>X-PAR</sup>, S2<sup>X-NoPAR</sup>, S3<sup>X</sup>, S3<sup>X-PAR</sup>, S3<sup>X-NoPAR</sup>: Cenários 2 e 3 com machos e fêmeas na referência, mas apenas fêmeas na validação; S4<sup>X</sup>, S4<sup>X-PAR</sup>, S4<sup>X-NoPAR</sup>: Cenário 4 com apenas fêmeas na referência e machos e fêmeas na validação; S5<sup>X</sup>, S5<sup>X-PAR</sup>, S5<sup>X-NoPAR</sup>, S6<sup>X</sup>, S6<sup>X-PAR</sup>, S6<sup>X-NoPAR</sup>: Cenários 5 e 6 com machos e fêmeas tanto na referência quanto na validação; S1<sup>A</sup>, S2<sup>A</sup>, S3<sup>A</sup>, S4<sup>A</sup>, S5<sup>A</sup> e S6<sup>A</sup>: Mesmos que S1<sup>X</sup>, S2<sup>X</sup>, S3<sup>X</sup>, S4<sup>X</sup>, S5<sup>X</sup> e S6<sup>X</sup>, respectivamente, mas para marcadores autossômicos,

Fonte: Elaboração própria

### Anexo 5 - Acurácia da imputação em diferentes níveis de frequência do alelo minoritário (MAF) na ETAPA 2, utilizando os softwares Findhap e Minimac,

| PASSO - 2 |           |         |
|-----------|-----------|---------|
| Scenario  | Softwares | FindHap |
|           |           | Minimac |

|                            | Panels | Illumina<br>BovineS<br>NP50<br>BeadChi<br>p.<br>Version<br>1 | Illumina<br>BovineS<br>NP50<br>BeadChi<br>p.<br>Version<br>2 | Axiom<br>STGen<br>100<br>GenVi<br>s<br>Mediu<br>m<br>Densit<br>y V2 | Zoeti<br>s<br>ZBU<br>Medi<br>um<br>Dens<br>ity | Zoeti<br>s<br>ZBM<br>Medi<br>um<br>Dens<br>ity | Media_<br>MAF | Illumina<br>BovineS<br>NP50<br>BeadChi<br>p.<br>Version<br>1 | Illumina<br>BovineS<br>NP50<br>BeadChi<br>p.<br>Version<br>2 | Axiom<br>STGen<br>100<br>GenVi<br>s<br>Mediu<br>m<br>Densit<br>y V2 | Zoeti<br>s<br>ZBU<br>Medi<br>um<br>Dens<br>ity | Zoeti<br>s<br>ZBM<br>Medi<br>um<br>Dens<br>ity | Media_<br>MAF |
|----------------------------|--------|--|--|---|--|--|---------------|--|--|---|--|--|---------------|
| S1 <sup>X</sup>            | Min    | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         | -  | -  | -   | -  | -  | -             |
|                            | Max    | 0,500  | 0,500  | 0,500   | 0,500  | 0,500  | 0,498         | -  | -  | -   | -  | -  | -             |
|                            | Mean   | 0,226  | 0,227  | 0,225   | 0,224  | 0,224  | 0,225         | -  | -  | -   | -  | -  | -             |
| S1 <sup>X</sup> -<br>PAR   | Min    | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         |
|                            | Max    | 0,500  | 0,500  | 0,500   | 0,497  | 0,497  | 0,495         | 0,500  | 0,500  | 0,500   | 0,500  | 0,500  | 0,497         |
|                            | Mean   | 0,216  | 0,216  | 0,214   | 0,213  | 0,213  | 0,214         | 0,236  | 0,236  | 0,237   | 0,237  | 0,237  | 0,236         |
| S1 <sup>X</sup> -<br>NoPAR | Min    | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         |
|                            | Max    | 0,500  | 0,500  | 0,500   | 0,500  | 0,500  | 0,496         | 0,500  | 0,500  | 0,500   | 0,500  | 0,500  | 0,499         |
|                            | Mean   | 0,240  | 0,242  | 0,216   | 0,240  | 0,219  | 0,231         | 0,271  | 0,271  | 0,271   | 0,272  | 0,271  | 0,271         |
| S1_Chr2                    | Min    | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         |
|                            | Max    | 0,500  | 0,500  | 0,500   | 0,500  | 0,500  | 0,500         | 0,500  | 0,500  | 0,500   | 0,500  | 0,500  | 0,500         |
|                            | Mean   | 0,222  | 0,222  | 0,223   | 0,221  | 0,222  | 0,222         | 0,237  | 0,237  | 0,237   | 0,237  | 0,237  | 0,237         |
| S1_autos<br>omes           | Min    | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         |
|                            | Max    | 0,500  | 0,500  | 0,500   | 0,500  | 0,500  | 0,500         | 0,500  | 0,500  | 0,500   | 0,500  | 0,500  | 0,500         |
|                            | Mean   | 0,229  | 0,229  | 0,232   | 0,229  | 0,229  | 0,230         | 0,249  | 0,249  | 0,249   | 0,249  | 0,249  | 0,249         |
| S2 <sup>X</sup>            | Min    | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         | -  | -  | -   | -  | -  | -             |
|                            | Max    | 0,500  | 0,500  | 0,500   | 0,500  | 0,500  | 0,498         | -  | -  | -   | -  | -  | -             |
|                            | Mean   | 0,218  | 0,218  | 0,219   | 0,218  | 0,217  | 0,218         | -  | -  | -   | -  | -  | -             |
| S2 <sup>X</sup> -<br>PAR   | Min    | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         | 0,000  | 0,000  | 0,000   | 0,000  | 0,000  | 0,000         |
|                            | Max    | 0,500  | 0,500  | 0,497   | 0,500  | 0,500  | 0,495         | 0,500  | 0,500  | 0,500   | 0,500  | 0,500  | 0,498         |
|                            | Mean   | 0,208  | 0,208  | 0,209   | 0,205  | 0,207  | 0,207         | 0,237  | 0,236  | 0,237   | 0,237  | 0,237  | 0,237         |





|                            |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|----------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| S6 <sup>X</sup> -<br>NoPAR | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
|                            | Max  | 0,500 | 0,498 | 0,499 | 0,499 | 0,499 | 0,497 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
|                            | Mean | 0,226 | 0,224 | 0,228 | 0,225 | 0,224 | 0,225 | 0,270 | 0,270 | 0,271 | 0,271 | 0,271 | 0,271 |
| S6_Chr2                    | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
|                            | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,499 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
|                            | Mean | 0,232 | 0,232 | 0,233 | 0,232 | 0,232 | 0,232 | 0,243 | 0,243 | 0,243 | 0,243 | 0,243 | 0,243 |
| S6_ autos<br>omes          | Min  | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
|                            | Max  | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 | 0,500 |
|                            | Mean | 0,238 | 0,238 | 0,240 | 0,238 | 0,238 | 0,239 | 0,250 | 0,250 | 0,250 | 0,250 | 0,250 | 0,250 |

X: Cromossomo sexual; PAR: Região pseudo-autossômica; X-NoPAR: Cromossomo sexual sem a região PAR; A: Autossômico; S1<sup>X</sup>, S1<sup>X-PAR</sup>, S1<sup>X-NoPAR</sup>: Cenário 1 com apenas fêmeas na referência e na validação; S2<sup>X</sup>, S2<sup>X-PAR</sup>, S2<sup>X-NoPAR</sup>, S3<sup>X</sup>, S3<sup>X-PAR</sup>, S3<sup>X-NoPAR</sup>: Cenários 2 e 3 com machos e fêmeas na referência, mas apenas fêmeas na validação; S4<sup>X</sup>, S4<sup>X-PAR</sup>, S4<sup>X-NoPAR</sup>: Cenário 4 com apenas fêmeas na referência e machos e fêmeas na validação; S5<sup>X</sup>, S5<sup>X-PAR</sup>, S5<sup>X-NoPAR</sup>, S6<sup>X</sup>, S6<sup>X-PAR</sup>, S6<sup>X-NoPAR</sup>: Cenários 5 e 6 com machos e fêmeas tanto na referência quanto na validação; S1<sup>A</sup>, S2<sup>A</sup>, S3<sup>A</sup>, S4<sup>A</sup>, S5<sup>A</sup> e S6<sup>A</sup>: Mesmos que S1<sup>X</sup>, S2<sup>X</sup>, S3<sup>X</sup>, S4<sup>X</sup>, S5<sup>X</sup> e S6<sup>X</sup>, respectivamente, mas para marcadores autossômicos,

Fonte: Elaboração própria

**Anexo 6 - Termos de ontologia genética para os genes anotados para IPS, IPPS e DA bovinos holandeses da América do Norte.**

| Característica | Termo (nome)  | ID do termo | Fonte | FDR                    |
|----------------|---|-------------|-------|------------------------|
| IPPS           | unconventional myosin complex   | GO:0016461  | GO:CC | 2.74x10 <sup>-02</sup> |
| IPPS           | myosin V complex  | GO:0031475  | GO:CC | 2.74x10 <sup>-02</sup> |
| IPPS           | DNA topoisomerase binding   | GO:0044547  | GO:MF | 3.31x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | post-Golgi vesicle-mediated transport   | GO:0006892  | GO:BP | 4.75x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | plasma membrane copper ion transport  | GO:0015679  | GO:BP | 4.75x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | cholesterol biosynthetic process via desmosterol                                      | GO:0033489  | GO:BP | 4.75x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | copper ion import across plasma membrane  | GO:0098705  | GO:BP | 4.75x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | Delta24(24-1) sterol reductase activity   | GO:0000246  | GO:MF | 9.60x10 <sup>-03</sup> |
| DA             | ferric-chelate reductase activity   | GO:0000293  | GO:MF | 9.60x10 <sup>-03</sup> |
| DA             | ferric-chelate reductase (NADPH) activity   | GO:0052851  | GO:MF | 9.60x10 <sup>-03</sup> |
| DA             | catalase activity   | GO:0004096  | GO:MF | 9.60x10 <sup>-03</sup> |
| DA             | Delta24-sterol reductase activity   | GO:0050614  | GO:MF | 9.60x10 <sup>-03</sup> |
| DA             | oxidoreductase activity   | GO:0016491  | GO:MF | 9.60x10 <sup>-03</sup> |
| DA             | cupric reductase (NADH) activity  | GO:0008823  | GO:MF | 9.60x10 <sup>-03</sup> |
| DA             | oxidoreductase activity, acting on metal ions, NAD or NADP as acceptor                | GO:0016723  | GO:MF | 1.13x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | oxidoreductase activity, acting on metal ions   | GO:0016722  | GO:MF | 2.92x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | glutathione peroxidase activity   | GO:0004602  | GO:MF | 2.92x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | peptide antigen binding   | GO:0042605  | GO:MF | 3.67x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | oxidoreductase activity, acting on the CH-CH group of donors, NAD or NADP as acceptor | GO:0016628  | GO:MF | 3.74x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | FAD binding   | GO:0071949  | GO:MF | 4.31x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | oxidoreductase activity, acting on peroxide as acceptor                               | GO:0016684  | GO:MF | 4.63x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | peroxidase activity   | GO:0004601  | GO:MF | 4.63x10 <sup>-02</sup> |
| DA             | antigen binding   | GO:0003823  | GO:MF | 4.76x10 <sup>-02</sup> |

GO: Ontologia Genética; IPS, idade ao primeiro serviço; IPPS: intervalo entre parto e primeiro serviço; DA: dias em aberto

Fonte: Elaboração própria

**Anexo 7 - QTLs associados à idade ao primeiro serviço (IPS) em bovinos leiteiros**

| Característica            | BTA | BP        | database     | Tipo de QTL      | QTL_ID | Característica_ID     | PUBMED_ID |
|---------------------------|-----|-----------|--------------|------------------|--------|-----------------------|-----------|
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 105023160 | Animal QTLdb | Milk             | 157360 | Milking speed         | 29705414  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 105023160 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 224954 | Shear force           | 33101375  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 112254459 | Animal QTLdb | Health           | 170272 | Fecal larva count     | 30961534  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 112254459 | Animal QTLdb | Milk             | 25778  | Milk fat yield        | 22449276  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 112261991 | Animal QTLdb | Milk             | 25778  | Milk fat yield        | 22449276  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 112261991 | Animal QTLdb | Production       | 190145 | Metabolic body weight | 31931702  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 112261991 | Animal QTLdb | Production       | 190144 | Metabolic body weight | 31931702  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 112309087 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 224970 | Shear force           | 33101375  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 112309087 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 225209 | Shear force           | 33101375  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 112309087 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 225210 | Shear force           | 33101375  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 112309087 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 225211 | Shear force           | 33101375  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 112309087 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 224950 | Shear force           | 33101375  |
| Idade ao primeiro serviço | 2   | 112410291 | Animal QTLdb | Health           | 32374  | Somatic cell score    | 25288516  |

|                           |   |           |              |                  |        |                            |          |
|---------------------------|---|-----------|--------------|------------------|--------|----------------------------|----------|
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 112410291 | Animal QTLdb | Health           | 35986  | Somatic cell score         | 25288516 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 112410291 | Animal QTLdb | Health           | 35987  | Somatic cell score         | 25288516 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 112410291 | Animal QTLdb | Milk             | 245769 | Milk fat percentage        | 34828436 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 112410291 | Animal QTLdb | Health           | 32375  | Somatic cell score         | 25288516 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 112410291 | Animal QTLdb | Health           | 35988  | Somatic cell score         | 25288516 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 112410291 | Animal QTLdb | Health           | 170262 | Fecal larva count          | 30961534 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 112410291 | Animal QTLdb | Health           | 170263 | Fecal larva count          | 30961534 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 112410291 | Animal QTLdb | Health           | 170264 | Fecal larva count          | 30961534 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 112410291 | Animal QTLdb | Health           | 170265 | Fecal larva count          | 30961534 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 112410291 | Animal QTLdb | Health           | 170266 | Fecal larva count          | 30961534 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 113096146 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 56145  | Subcutaneous fat thickness | 26016521 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 116097109 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 228001 | Tenderness score           | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 2 | 116097109 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 233317 | Connective tissue amount   | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 5 | 35687553  | Animal QTLdb | Milk             | 174387 | Milk yield                 | 31139206 |
| Idade ao primeiro serviço | 5 | 35687553  | Animal QTLdb | Milk             | 175375 | Milk protein yield         | 31139206 |

|                           |    |          |              |              |        |                                |          |
|---------------------------|----|----------|--------------|--------------|--------|--------------------------------|----------|
| Idade ao primeiro serviço | 5  | 35687553 | Animal QTLdb | Health       | 175691 | Somatic cell score             | 31139206 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Reproduction | 48983  | Calving ease                   | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Exterior     | 48984  | Dairy form                     | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Reproduction | 48985  | Pregnancy rate                 | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Exterior     | 48986  | Foot angle                     | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Exterior     | 48987  | Feet and leg conformation      | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Milk         | 48988  | Milk fat percentage            | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Exterior     | 48989  | Udder attachment               | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Milk         | 48990  | Milk fat yield                 | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Production   | 48991  | Net merit                      | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Production   | 48992  | Length of productive life      | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Milk         | 48993  | Milk protein percentage        | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Milk         | 48994  | Milk protein yield             | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Exterior     | 48995  | Rear leg placement - rear view | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Exterior     | 48996  | Rear leg placement - side view | 21831322 |

|                           |    |          |              |                  |        |  |          |
|---------------------------|----|----------|--------------|------------------|--------|--|----------|
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Reproduction     | 48997  | Calving ease                           | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Health           | 48998  | Somatic cell score                     | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Reproduction     | 48999  | Stillbirth                             | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Exterior         | 49000  | Strength                               | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Exterior         | 49001  | Teat length                            | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 18471654 | Animal QTLdb | Exterior         | 49002  | Udder depth                            | 21831322 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 20946334 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 234243 | Connective tissue amount               | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 23959823 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 232623 | Marbling score                         | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 23959823 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 232618 | Marbling score                         | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24176700 | Animal QTLdb | Reproduction     | 30031  | Interval to first estrus after calving | 22100599 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24246659 | Animal QTLdb | Milk             | 70059  | Milk zinc content                      | 25989905 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24300468 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 232648 | Marbling score                         | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24372479 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 228961 | Tenderness score                       | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24404955 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 228961 | Tenderness score                       | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24404955 | Animal QTLdb | Milk             | 70083  | Milk zinc content                      | 25989905 |

|                           |    |          |              |                  |        |   |          |
|---------------------------|----|----------|--------------|------------------|--------|---|----------|
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24542375 | Animal QTLdb | Reproduction     | 176822 | First service conception                    | 31299913 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24542375 | Animal QTLdb | Reproduction     | 177200 | Conception rate                             | 31299913 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24542375 | Animal QTLdb | Milk             | 112336 | Milk kappa-casein percentage                | 27485317 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24568856 | Animal QTLdb | Milk             | 112336 | Milk kappa-casein percentage                | 27485317 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24542375 | Animal QTLdb | Milk             | 119409 | Milk unglycosylated kappa-casein percentage | 27485317 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24568856 | Animal QTLdb | Milk             | 119409 | Milk unglycosylated kappa-casein percentage | 27485317 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24542375 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 232617 | Marbling score                              | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24568856 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 232617 | Marbling score                              | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 24604006 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 152071 | Marbling score                              | 29163638 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 26682569 | Animal QTLdb | Reproduction     | 29851  | Age at puberty                              | 22100599 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 27742160 | Animal QTLdb | Health           | 170323 | Fecal larva count                           | 30961534 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 27767349 | Animal QTLdb | Health           | 170323 | Fecal larva count                           | 30961534 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 27902465 | Animal QTLdb | Milk             | 211169 | Milk caprylic acid content                  | 31563305 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 27902465 | Animal QTLdb | Milk             | 211168 | Milk caprylic acid content                  | 31563305 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 28063484 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 56138  | Longissimus muscle area                     | 26016521 |

|                           |    |          |              |                  |        |  |          |
|---------------------------|----|----------|--------------|------------------|--------|--|----------|
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 28134163 | Animal QTLdb | Health           | 14864  | M. paratuberculosis susceptibility     | 20618184 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 30320353 | Animal QTLdb | Milk             | 32304  | Milk conjugated linoleic acid content  | 24909189 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 30320353 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 228942 | Tenderness score                       | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 30320353 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 234253 | Connective tissue amount               | 33101375 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 30492497 | Animal QTLdb | Production       | 68930  | Body weight                            | 19966163 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 30492497 | Animal QTLdb | Production       | 68931  | Body weight gain                       | 19966163 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 30532086 | Animal QTLdb | Production       | 56543  | Dry matter intake                      | 24183684 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 30532086 | Animal QTLdb | Milk             | 32305  | Milk conjugated linoleic acid content  | 24909189 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 30557323 | Animal QTLdb | Milk             | 32305  | Milk conjugated linoleic acid content  | 24909189 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 31235961 | Animal QTLdb | Production       | 213388 | Body weight                            | 32719722 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 31235961 | Animal QTLdb | Production       | 213399 | Average daily gain                     | 32719722 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 31285387 | Animal QTLdb | Reproduction     | 29996  | Interval to first estrus after calving | 22100599 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 31285387 | Animal QTLdb | Reproduction     | 30315  | Interval to first estrus after calving | 22100599 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 31757081 | Animal QTLdb | Milk             | 163240 | Milk butyric acid content              | 29391528 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 32536188 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 232651 | Marbling score                         | 33101375 |

|                           |    |          |              |      |       |                    |          |
|---------------------------|----|----------|--------------|------|-------|--------------------|----------|
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 32588788 | Animal QTLdb | Milk | 25639 | Milk yield         | 22449276 |
| Idade ao primeiro serviço | 17 | 32588788 | Animal QTLdb | Milk | 26388 | Milk protein yield | 22449276 |

---

Fonte: Elaboração própria

**Anexo 8 - QTLs associados à intervalo entre parto e primeiro serviço (IPPS) em bovinos leiteiros**

| Característica                           | BTA | BP      | database     | Tipo de QTL  | QTL_ID | Caracteristica_ID            | PUBMED_ID |
|--|-----|---------|--------------|--------------|--------|------------------------------|-----------|
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8575071 | Animal QTLdb | Reproduction | 146016 | Stillbirth                   | 29178833  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8575071 | Animal QTLdb | Reproduction | 146150 | Stillbirth                   | 29178833  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8575071 | Animal QTLdb | Milk         | 242544 | Milk yield                   | 34828436  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8780708 | Animal QTLdb | Production   | 65293  | Body weight                  | 26445451  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8792243 | Animal QTLdb | Production   | 65293  | Body weight                  | 26445451  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8780708 | Animal QTLdb | Production   | 65541  | Maturity rate                | 26445451  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8792243 | Animal QTLdb | Production   | 65541  | Maturity rate                | 26445451  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8780708 | Animal QTLdb | Reproduction | 181363 | Conception rate              | 31718557  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8792243 | Animal QTLdb | Reproduction | 181363 | Conception rate              | 31718557  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8780708 | Animal QTLdb | Reproduction | 181533 | Inseminations per conception | 31718557  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8792243 | Animal QTLdb | Reproduction | 181533 | Inseminations per conception | 31718557  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146120 | Stillbirth                   | 29178833  |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19  | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146119 | Stillbirth                   | 29178833  |

|  |    |         |              |              |        |            |          |
|--|----|---------|--------------|--------------|--------|------------|----------|
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146116 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146115 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 146115 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146113 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 146113 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146114 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 146114 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146118 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 146118 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146110 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 146110 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146111 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 146111 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146112 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 146112 | Stillbirth | 29178833 |

|  |    |         |              |              |        |            |          |
|--|----|---------|--------------|--------------|--------|------------|----------|
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146117 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 146117 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146122 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 146122 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146109 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 146109 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8835903 | Animal QTLdb | Reproduction | 146098 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 146098 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8843675 | Animal QTLdb | Reproduction | 145997 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8876045 | Animal QTLdb | Reproduction | 145997 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8882380 | Animal QTLdb | Reproduction | 145997 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8883038 | Animal QTLdb | Reproduction | 145997 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8876045 | Animal QTLdb | Reproduction | 146099 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8882380 | Animal QTLdb | Reproduction | 146099 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8883038 | Animal QTLdb | Reproduction | 146099 | Stillbirth | 29178833 |

|  |    |         |              |                    |        |                |          |
|--|----|---------|--------------|--------------------|--------|----------------|----------|
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8876045 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146097 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8882380 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146097 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8883038 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146097 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8876045 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146096 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8882380 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146096 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8883038 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146096 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 8985717 | Animal QTLdb | Meat_and_Car<br>ss | 232730 | Marbling score | 33101375 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146238 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146238 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146237 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146237 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146236 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146236 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146012 | Stillbirth     | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction       | 146012 | Stillbirth     | 29178833 |

|  |    |         |              |              |        |            |          |
|--|----|---------|--------------|--------------|--------|------------|----------|
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146087 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146087 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146088 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146088 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146009 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146009 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146007 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146007 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146072 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146072 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146071 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146071 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146073 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146073 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146074 | Stillbirth | 29178833 |

|  |    |         |              |              |        |            |          |
|--|----|---------|--------------|--------------|--------|------------|----------|
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146074 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146076 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146076 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146077 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146077 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146078 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146078 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146079 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146079 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146080 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146080 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146081 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146081 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146083 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146083 | Stillbirth | 29178833 |

|  |    |         |              |              |        |            |          |
|--|----|---------|--------------|--------------|--------|------------|----------|
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146084 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146084 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 145995 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 145995 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146010 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146010 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 145991 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 145991 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146004 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146004 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146005 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146005 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146006 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397 | Animal QTLdb | Reproduction | 146006 | Stillbirth | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380367 | Animal QTLdb | Reproduction | 146008 | Stillbirth | 29178833 |

|  |    |          |              |              |        |                  |          |
|--|----|----------|--------------|--------------|--------|------------------|----------|
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 19 | 9380397  | Animal QTLdb | Reproduction | 146008 | Stillbirth       | 29178833 |
| Intervalo entre parto e primeiro serviço | 29 | 11016012 | Animal QTLdb | Production   | 69463  | Body weight gain | 19966163 |

---

Fonte: Elaboração própria

**Anexo 9 - QTLs associados à dias em aberto (DA) em bovinos leiteiros**

| Característica | BTA | BP       | database     | Tipo de QTL      | QTL_ID | Característica_ID         | PUBMED_ID |
|----------------|-----|----------|--------------|------------------|--------|---------------------------|-----------|
| Dias em aberto | 1   | 98723768 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 154584 | Lung weight               | 29676954  |
| Dias em aberto | 1   | 98723768 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 154588 | Kidney weight             | 29676954  |
| Dias em aberto | 3   | 91288695 | Animal QTLdb | Reproduction     | 40116  | Calving ease              | 21831322  |
| Dias em aberto | 3   | 91288695 | Animal QTLdb | Exterior         | 40117  | Dairy form                | 21831322  |
| Dias em aberto | 3   | 91288695 | Animal QTLdb | Reproduction     | 40118  | Pregnancy rate            | 21831322  |
| Dias em aberto | 3   | 91288695 | Animal QTLdb | Production       | 40119  | Net merit                 | 21831322  |
| Dias em aberto | 3   | 91288695 | Animal QTLdb | Production       | 40120  | Length of productive life | 21831322  |
| Dias em aberto | 3   | 91288695 | Animal QTLdb | Milk             | 40121  | Milk protein percentage   | 21831322  |
| Dias em aberto | 3   | 91288695 | Animal QTLdb | Milk             | 40122  | Milk protein yield        | 21831322  |
| Dias em aberto | 3   | 91288695 | Animal QTLdb | Reproduction     | 40123  | Calving ease              | 21831322  |
| Dias em aberto | 3   | 91288695 | Animal QTLdb | Health           | 40124  | Somatic cell score        | 21831322  |
| Dias em aberto | 3   | 91288695 | Animal QTLdb | Reproduction     | 40125  | Stillbirth                | 21831322  |
| Dias em aberto | 3   | 91288695 | Animal QTLdb | Exterior         | 40126  | Udder cleft               | 21831322  |
| Dias em aberto | 3   | 91429387 | Animal QTLdb | Reproduction     | 120458 | Luteal activity           | 27157577  |
| Dias em aberto | 3   | 91429387 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 37024  | Lean meat yield           | 25273628  |
| Dias em aberto | 4   | 74443350 | Animal QTLdb | Milk             | 114163 | Milk casein percentage    | 27485317  |
| Dias em aberto | 4   | 74443350 | Animal QTLdb | Production       | 23660  | Dry matter intake         | 23851991  |
| Dias em aberto | 4   | 74451878 | Animal QTLdb | Production       | 23660  | Dry matter intake         | 23851991  |

|                |    |          |              |                  |        |  |          |
|----------------|----|----------|--------------|------------------|--------|--|----------|
| Dias em aberto | 4  | 74469493 | Animal QTLdb | Production       | 23660  | Dry matter intake                                    | 23851991 |
| Dias em aberto | 4  | 74557877 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 225629 | Shear force  | 33101375 |
| Dias em aberto | 4  | 74583437 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 225629 | Shear force  | 33101375 |
| Dias em aberto | 4  | 75047477 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 231562 | Marbling score                                       | 33101375 |
| Dias em aberto | 4  | 90111051 | Animal QTLdb | Meat_and_Carcass | 36631  | Carcass weight                                       | 25273628 |
| Dias em aberto | 11 | 45881999 | Animal QTLdb | Milk             | 119356 | Milk<br>unglycosylated<br>kappa-casein<br>percentage | 27485317 |
| Dias em aberto | 11 | 47045248 | Animal QTLdb | Milk             | 112186 | Milk kappa-casein<br>percentage                      | 27485317 |
| Dias em aberto | 11 | 47045248 | Animal QTLdb | Milk             | 118857 | Milk<br>unglycosylated<br>kappa-casein<br>percentage | 27485317 |

---

Fonte: Elaboração própria