



UNIVERSIDADE PROFESSOR EDSON ANTÔNIO VELANO  
UNIFENAS

**PROSPECÇÃO *IN SILICO* DE VARIANTES GENÔMICAS ASSOCIADAS À FERTILIDADE EM  
*EQUUS CABALLUS***

***IN SILICO* PROSPECTION OF GENOMIC VARIANTS ASSOCIATED WITH FERTILITY IN  
*EQUUS CABALLUS***

***PROSPECCIÓN IN SILICO DE VARIANTES GENÓMICAS ASOCIADAS A LA FERTILIDAD EN  
*EQUUS CABALLUS****

PUBLICADO: 01/2026

<https://doi.org/10.47820/recima21.v7i1.7155>

ALFENAS 2025

LÍGIA MARIA PALETA COUTO

**PROSPECÇÃO *IN SILICO* DE VARIANTES GENÔMICAS ASSOCIADAS À FERTILIDADE EM  
*EQUUS CABALLUS***

***IN SILICO PROSPECTION OF GENOMIC VARIANTS ASSOCIATED WITH FERTILITY IN  
EQUUS CABALLUS***

***PROSPECCIÓN IN SILICO DE VARIANTES GENÓMICAS ASOCIADAS A LA FERTILIDAD EN  
EQUUS CABALLUS***

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao  
curso de Medicina Veterinária da Universidade  
Professor Edson Antônio Velano - UNIFENAS  
como requisito à obtenção do título de  
graduação sobre a Orientação da  
Profa. Dra. Danielly Beraldo dos Santos Silva

**ALFENAS 2025**

TERMO DE APROVAÇÃO

LÍGIA MARIA PALETA COUTO

**PROSPECÇÃO *IN SILICO* DE VARIANTES GENÔMICAS ASSOCIADAS À FERTILIDADE EM  
*EQUUS CABALLUS***

***IN SILICO PROSPECTION OF GENOMIC VARIANTS ASSOCIATED WITH FERTILITY IN  
EQUUS CABALLUS***

***PROSPECCIÓN IN SILICO DE VARIANTES GENÓMICAS ASOCIADAS A LA FERTILIDAD EN  
EQUUS CABALLUS***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade Edson Antônio Velano – UNIFENAS, cidade de Alfenas-MG, como requisito à obtenção do título de obtenção do grau de graduação, pela seguinte banca examinadora: Prof. Dr. Humberto Luis Del Hoyo Neri e Prof. Dr. Sérgio da Silva Rocha Junior. Orientadora - Profa. Dra. Danielly Beraldo dos Santos Silva.

Alfenas 26/06/2025

**ALFENAS 2025**

## **DEDICATÓRIA**

Dedicado à Marie Curie, Ada Lovelace Katherine Johnson, Dorothy Vaughan e Mary Jackson, mulheres cujo brilhantismo e resiliência iluminaram o caminho da ciência, da tecnologia e da matemática. Que este trabalho, inspirado por suas jornadas, contribua para um futuro em que a curiosidade e a busca pelo conhecimento não conheçam barreiras.

## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho floresce da semente do conhecimento lançada por mulheres que, com audácia e genialidade, romperam barreiras e pavimentaram o caminho da ciência, guiando cada passo desta pesquisa e iluminando o futuro.

Às professoras que, ao longo da minha jornada, foram fontes de inspiração e sabedoria, moldando meu percurso. De forma particular, à minha orientadora, Prof. Dra. Danielly Beraldo dos Santos Silva, cujo exemplo de dedicação inestimável, confiança e paciência foi o maior pilar para a concretização deste projeto.

À Maria José, psicóloga, e ao Henrique, psiquiatra, cujo apoio incondicional e cuidado profissional foram essenciais para minha força e motivação contínuas.

E, sobretudo, às mulheres que me criam, cujo amor, incentivo e ensinamentos diários são o alicerce fundamental de tudo o que sou e conquisto.

## RESUMO

A arquitetura genética das características reprodutivas em *Equus caballus* é intrinsecamente complexa, representando um desafio significativo para a eficiência e sustentabilidade da equinocultura. Compreender os mecanismos genéticos subjacentes à fertilidade é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de melhoramento genético. Este estudo teve como objetivo prospectar *in silico* e caracterizar funcionalmente variantes genômicas associadas à fertilidade em éguas e garanhões. Para tanto, extraiu-se do *Horse QTL database* as variantes associadas às características de fertilidade em machos e fêmeas. Após a triagem, todas as variantes foram submetidas às análises funcionais no VEP e posterior análise de rede biológica no GeneMANIA. A metodologia *in silico* empregou a análise de dados genômicos públicos de sequenciamento de nova geração (NGS), permitindo uma triagem eficiente de *Quantitative Trait Loci* (QTL) e a identificação de polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms*, SNPs) de interesse, que foram subsequentemente submetidos à caracterização funcional. Para garanhões, a prospecção revelou a predominância de variantes intrônicas em genes como *DNAH7*, *KIF16B*, *MOB3B* e *NOTCH1*, e variantes *downstream\_gene\_variant* em *SLC39A10*. Em éguas, a análise identificou prevalência de variantes intrônicas em genes como *GRAMD1B*, *SLC6A5*, *WASHC5*, *EXOC3L2*, *RNF17*, *FGF9*, *SGCG* e *RCAN2*, além de variantes em regiões regulatórias como *upstream\_gene\_variant* (*SPATA18*, *LSM2/HSPA1A*), *downstream\_gene\_variant* (*SH3TC1*) e *5\_prime\_UTR\_variant* (*AMDHD2*). A análise funcional utilizando *Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery* (DAVID) e GeneMANIA elucidou redes de interação proteica e vias biológicas relevantes, destacando a biogênese de espermatozoides, o desenvolvimento embrionário e a manutenção da gravidez.

**PALAVRAS-CHAVE:** Equino. Fertilidade. Genômica.

## ABSTRACT

The genetic architecture of reproductive traits in *Equus caballus* is intrinsically complex, representing a significant challenge for the efficiency and sustainability of equine husbandry. Understanding the genetic mechanisms underlying fertility is crucial for developing effective genetic improvement strategies. This study aimed to *in silico* prospect and functionally characterize genomic variants associated with fertility in mares and stallions. To this end, variants associated with fertility traits in males and females were extracted from the *Horse QTL database*. After screening, all variants were subjected to functional analyses using the Variant Effect Predictor (VEP) and subsequent biological network analysis using GeneMANIA. The *in-silico* methodology employed the analysis of public genomic data from next-generation sequencing (NGS), allowing for efficient screening of *Quantitative Trait Loci* (QTL) and the identification of *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) of interest, which were subsequently subjected to functional characterization. For stallions, the prospection revealed a predominance of intronic variants in genes such as *DNAH7*, *KIF16B*, *MOB3B*, and *NOTCH1*, and *downstream\_gene\_variant* variants in *SLC39A10*. In mares, the analysis identified a prevalence of intronic variants in genes such as *GRAMD1B*, *SLC6A5*, *WASHC5*, *EXOC3L2*, *RNF17*, *FGF9*, *SGCG*, and *RCAN2*, in addition to variants in regulatory regions such as *upstream\_gene\_variant* (*SPATA18*, *LSM2/HSPA1A*), *downstream\_gene\_variant* (*SH3TC1*), and *5\_prime\_UTR\_variant* (*AMDHD2*). Functional analysis using the *Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery* (DAVID) and GeneMANIA elucidated protein interaction networks and relevant biological pathways, highlighting sperm biogenesis, embryonic development, and pregnancy maintenance.

**KEYWORDS:** Equine. Fertility. Genomics.

## RESUMEN

La arquitectura genética de las características reproductivas en *Equus caballus* es intrínsecamente compleja y representa un desafío significativo para la eficiencia y sostenibilidad de la equinocultura. Comprender los mecanismos genéticos subyacentes a la fertilidad es fundamental para el desarrollo de estrategias eficaces de mejoramiento genético. Este estudio tuvo como objetivo realizar una prospección *in silico* y caracterizar funcionalmente variantes genómicas asociadas a la fertilidad en yeguas y sementales. Para ello, se extrajeron del *Horse QTL Database* las variantes asociadas a las características de fertilidad en machos y hembras. Tras la selección, todas las variantes fueron sometidas a análisis funcionales en VEP y, posteriormente, a análisis de redes biológicas en GeneMANIA. La metodología *in silico* empleó el análisis de datos genómicos públicos de secuenciación de nueva generación (NGS), lo que permitió una selección eficiente de *Quantitative*

*Trait Loci (QTL) y la identificación de polimorfismos de nucleótido único (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) de interés, los cuales fueron posteriormente sometidos a caracterización funcional. En sementales, la prospección reveló la predominancia de variantes intrónicas en genes como DNAH7, KIF16B, MOB3B y NOTCH1, así como variantes downstream\_gene\_variant en SLC39A10. En yeguas, el análisis identificó la prevalencia de variantes intrónicas en genes como GRAMD1B, SLC6A5, WASHC5, EXOC3L2, RNF17, FGF9, SGCG y RCAN2, además de variantes en regiones regulatorias como upstream\_gene\_variant (SPATA18, LSM2/HSPA1A), downstream\_gene\_variant (SH3TC1) y 5\_prime\_UTR\_variant (AMDHD2). El análisis funcional utilizando el Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery (DAVID) y GeneMANIA elucidó redes de interacción proteica y vías biológicas relevantes, destacando la biogénesis de espermatozoides, el desarrollo embrionario y el mantenimiento del embarazo.*

**PALABRAS CLAVE:** Equino. Fertilidad. Genómica.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AMDHD2** – *Amidohydrolase Domain Containing 2*  
**BIRC5** – *Baculoviral Inhibitor of Apoptosis Repeat-Containing 5 (SURVIVIN)*  
**Casper-1** – *Cation Channel Sperm Associated 1*  
**CNVs** – *Variantes Estruturais do Número de Cópias*  
**CRISPR/Cas9** – *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*  
**CRISPR-associated protein 9**  
**DAVID** – *Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery*  
**DNAH7** – *Dynein Axonemal Heavy Chain 7*  
**FDR** – *False Discovery Rate*  
**FGF9** – *Fibroblast Growth Factor 9*  
**GRAMD1B** – *GRAM Domain Containing 1B*  
**GWAS** – *Estudos de Associação Genômica Ampla*  
**KIF16B** – *Kinesin Family Member 16B*  
**MMP-1** – *Metaloproteinase-1*  
**MMP-2** – *Metaloproteinase-2*  
**MOB3B** – *MOB Kinase Activator 3B*  
**mRNA** – *RNA mensageiro*  
**NGS** – *Next Generation Sequencing*  
**NOTCH1** – *Notch Receptor 1*  
**P53** – *Proteína de Tumor 53*  
**PCL** – *Phospholipase C*  
**QTL** – *Quantitative Trait Loci*  
**RCAN2** – *Regulator of Calcineurin 2*  
**RNF17** – *Ring Finger Protein 17*  
**ROHS** – *Corridas de Homozigose*  
**SGCG** – *Sarcoglycan Gamma*  
**SH3TC1** – *SH3 Domain Containing 1B*  
**SLC39A10** – *Solute Carrier Family 39 Member 10*  
**SLC6A5** – *Solute Carrier Family 6 Member 5*  
**SNP** – *Single Nucleotide Polymorphism*  
**SPA** – *Sperm Autoantigenic Protein 17*  
**SPATA18** – *Spermatogenesis Associated Protein 18*  
**TNF-alfa** – *Fator de Necrose Tumoral Alfa*  
**UTR** – *Untranslated Region*  
**VEP** – *Variant Effect Predictor*



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	13
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
5. CONCLUSÃO.....	15
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	16
REFERÊNCIAS.....	16

## 1. INTRODUÇÃO

A equideocultura brasileira, setor de grande relevância econômica e cultural, enfrenta desafios significativos relacionados à eficiência reprodutiva dos animais. A fertilidade, tanto em machos quanto em fêmeas, é uma característica de interesse econômico complexa e de herdabilidade moderada a baixa (Gottschalk; Schwendinger; Reichmann, 2016; Laseca *et al.*, 2022). A compreensão dos fatores genéticos subjacentes a essa característica é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes de melhoramento genético (Mcgowan *et al.*, 2021).

Aproximadamente 5% a 20% dos garanhões e 10% a 30% das éguas apresentam infertilidade ou subfertilidade, representando perdas substanciais para a indústria equina (Mahon; Stevenson; Bowen, 1982). No contexto brasileiro, o efetivo de equinos ultrapassa 5,7 milhões de cabeças (IBGE, 2023), e a demanda por animais de alto desempenho em diversas modalidades (esporte, trabalho, lazer) impulsiona a necessidade de avanços na área reprodutiva (Oliveira; Barroso, 2020).

A genômica tem emergido como uma ferramenta poderosa para desvendar a base genética de características complexas (Librado; Orlando, 2021). Estudos de associação genômica (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS) e a identificação de *Quantitative Trait Loci* (QTL) têm se mostrado promissores na identificação de regiões do genoma associadas a características de fertilidade em equinos (Laseca, 2021). A prospecção *in silico*, utilizando bancos de dados e ferramentas bioinformáticas, permite a triagem eficiente de variantes genômicas e a predição de seu impacto funcional, acelerando o processo de identificação de biomarcadores (McClaren *et al.*, 2016).

No entanto, a literatura ainda carece de estudos aprofundados sobre variantes genômicas específicas e suas redes de interação que impactam diretamente a fertilidade em equinos no Brasil, considerando a diversidade genética e as condições de manejo locais.

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo principal prospectar *in silico* e caracterizar funcionalmente variantes genômicas associadas à fertilidade em éguas e garanhões, visando identificar potenciais biomarcadores genéticos para a seleção e o melhoramento da eficiência reprodutiva em *Equus caballus*.

### Justificativa

As características reprodutivas em cavalos são geneticamente heterogêneas e complexas, pois geralmente são determinadas pelas combinações alélicas de múltiplos genes e baixa herdabilidade (Mahon *et al.*, 1982), o que os torna particularmente sensíveis a fatores ambientais e de manejo (por exemplo, idade, nutrição, treinamento, temperatura no acasalamento e época de reprodução, entre outros). Isto é particularmente importante em equinos, cuja fertilidade é consideravelmente inferior à observada em outras espécies domésticas.

Além disso, a eficiência reprodutiva dos equinos é limitada pela sua própria fisiologia, que é caracterizada por nascimentos únicos em quase todos os partos, sazonalidade nas éguas, longos intervalos entre gerações atrasando o melhoramento genético e falta de coleta sistematizada de informações fenotípicas sobre características reprodutivas. No entanto, um certo grau de influência

genética tem sido descrito e modelado do ponto de vista quantitativo, em éguas e garanhões. Por exemplo, a duração da gestação em éguas é afetada pela linhagem materna ou endogamia (Rodrigues *et al.*, 2020).

Nos últimos anos, as tecnologias genômicas forneceram novas soluções analíticas que melhoraram a nossa compreensão da evolução equina (Librado, 2020). Desde que o genoma equino foi sequenciado em 2006, vários painéis de genotipagem de alto rendimento foram desenvolvidos e lançados, permitindo uma genotipagem rápida e econômica (Schaefer, 2020). Ferramentas genômicas de alta qualidade são essenciais para entender a arquitetura genética e funcionalidade do cavalo moderno (Schaefer, 2020).

Estudos genômicos são uma ferramenta fundamental para detecção de mutações e/ou deleções específicas (*Indels*), QTL (*quantitative trait loci*), variantes estruturais do número de cópias (CNVs), corridas de homozigose (ROHs), bem como auxiliam no entendimento de mecanismos que envolvidos na regulação de uma característica específica (Laseca, 2021). Os estudos de associação de genoma amplo (GWAS) são baseados no princípio de uma associação não aleatória entre alelos em diferentes loci e um fenótipo particular do nível populacional, então, pode ser usado para escanear o genoma inteiro na pesquisa de variantes causais (Laseca, 2021), ou seja, marcadores ligados a QTL. Contudo, a busca por QTL em equinos ainda é limitada, e na maioria dos casos, são avaliadas apenas estruturalmente. Portanto, é de fundamental importância investigar e compreender as funções moleculares e biológicas subjacentes que são desencadeadas por estas variantes significativas, principalmente as associadas às características reprodutivas de cavalos.

### **Objetivo geral**

Prospectar variantes associadas com a fertilidade de éguas e garanhões, posteriormente, realizar análise funcional para melhor compreensão das funções moleculares e biológicas subjacentes às características.

### **Objetivos específicos**

Identificar variantes via *horse QTLdatabase*;

Caracterizar as variantes.

Avaliar o impacto funcional que as variantes exercem sobre a proteína codificada pelo gene.

### **Hipótese**

As variantes associadas com características reprodutivas de éguas e garanhões promovem impacto funcional na proteína e isso poderá ser benéfico ou maléfico do ponto de vista do melhoramento genético.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **Equideocultura no Brasil**

A equideocultura é definida como a criação de cavalos, asininos e muares (MAPA, 2016). No Brasil, temos a predominância de 22 raças, como o Mangalarga, o Puro Sangue Inglês e o Quarto de Milha. Esses animais podem ser utilizados para diversas atividades, desde produção até lazer (MAPA, 2016).

Segundo o Censo do IBGE de 2023, o Brasil possui uma tropa de quase 6 milhões de animais, com aproximadamente 1,2 milhão de estabelecimentos, sendo o estado de Minas Gerais o maior produtor de rebanho equino. A partir disso, pode-se concluir que a equideocultura é uma parte importante do agronegócio brasileiro e que, para manter ou expandir o rebanho nacional, a melhoria das características reprodutivas desses animais é crucial (Ribeiro, 2023).

### **Características reprodutivas**

A fertilidade é um fator-chave no sucesso econômico e produtivo da indústria. Apesar disso, estudos sobre as causas genéticas que afetam o desempenho reprodutivo são escassos (Laseca, 2021).

Cavalos são reprodutores sazonais, apresentando maior atividade reprodutiva durante a primavera e o verão, quando as temperaturas e a quantidade de luz do dia são mais apropriadas e o alimento está disponível; entretanto, a atividade reprodutiva diminui durante os meses de inverno (Suliman, 2020). E para determinar a capacidade reprodutiva dos machos, pode-se usar como parâmetro a qualidade seminal, que será avaliada a partir do volume de ejaculação, da concentração de espermatozoides, do número total de espermatozoides e da morfologia espermática (Suliman, 2020).

A maioria dos traços reprodutivos normalmente utilizados para avaliar a fertilidade em éguas, inclui o número total de partos, a data do primeiro parto, o intervalo médio entre o primeiro e o segundo parto, o intervalo médio entre partos e a idade do último parto; entretanto, essas características tendem a apresentar baixa herdabilidade (Laseca, 2022). Porém, recentemente, foi desenvolvido um novo traço fenotípico, a eficiência reprodutiva, capaz de estimar a fertilidade de uma égua com grande precisão, com base em análises dos dados de pedigree (Laseca, 2022).

### **QTLs e fertilidade em cavalos**

A fertilidade é um dos fatores-chave no sucesso econômico e produtivo da indústria equina. Apesar disso, estudos sobre as causas genéticas que afetam o desempenho reprodutivo são escassos, principalmente em éguas, onde a arquitetura genética das características reprodutivas é extremamente complexa (Suliman, 2020).

Com a crescente disponibilidade de novas metodologias genômicas para esta espécie, tem-se a oportunidade de compreender a base genética das características reprodutivas equinas.

Novas tecnologias de sequenciamento permitem a detecção precisa de mutações pontuais que influenciam a fertilidade, bem como o estudo da endogamia e da homozigosidade molecular, a

qual tem sido amplamente sugerida como uma das principais causas do baixo desempenho reprodutivo em cavalos (Laseca *et al.*, 2021).

Ao longo dos últimos anos, o desempenho reprodutivo de cavalos também tem sido associado a variantes do número de cópias (CNVs) e a QTL (*quantitative trait loci*) /genes candidatos, detectados por estudos de associação genômica ampla (GWAS). QTLs foram encontrados e associados à taxa de prenhez por ciclo, ao total de células espermáticas, à concentração de células espermáticas no ejaculado e à motilidade progressiva das células espermáticas em cavalos, por meio de GWAS (Schrimpf *et al.*, 2014; Gottschalk *et al.*, 2016).

Dentre os genes importantes para as características reprodutivas equinas, na égua, os genes *MMP-1* e *MMP-2* foram apontados como importantes no processo de remodelamento tecidual, o qual ocorre durante o desenvolvimento folicular (Bueno, 2021). Além disso, oócitos saudáveis apresentam maior expressão de *SURVIVIN* e menor expressão de *P53*, comparados às células de cumulus (Bueno, 2021). Já nos garanhões, a expressão do gene *PLCζ* pode ser um bom marcador de qualidade, assim como os genes *SAP17* (como indicador de qualidade seminal), o *TNF-α* (como marcador de velocidade espermática após a criopreservação) e o *Catsper 1*, que regula um canal de cátion específico do espermatozoide e é essencial para a motilidade espermática hiperativa (Bueno, 2021).

A aplicação das ferramentas *in silico* pode melhorar significativamente a detecção de genes e variações. No estágio de pesquisa genética, o *in silico* prioriza dos genes candidatos tem um papel indispensável ao ligar com loci associados ou ligados, podendo também diferenciar mínimas consequências da codificação de DNA variantes e permanece a melhor ferramenta para prever potenciais efeitos de variantes de DNA não codificante na transcrição do gene e no *splicing* pré mRNA. (Yu, 2008).

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

#### Prospecção de Variantes Genômicas

A prospecção de variantes genômicas associadas à fertilidade em equinos foi realizada utilizando o *Horse QTL database* (Hu *et al.*, 2022). Este banco de dados foi selecionado devido à sua abrangência de informações sobre *Quantitative Trait Loci* (QTL) e *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) em equinos. Foram realizadas buscas por QTLs e SNPs especificamente relacionadas a características de fertilidade para machos e fêmeas da espécie *Equus caballus*.

#### Análise Funcional de Variantes

As variantes genômicas prospectadas foram submetidas a análises funcionais para prever seu impacto nos genes e proteínas correspondentes. Para essa etapa, utilizou-se o *Variant Effect Predictor* (VEP) (McLaren *et al.*, 2016), uma ferramenta bioinformática que anota e prevê o efeito de variantes genômicas (SNPs, indels etc.) no genoma, utilizando bases de dados como Ensembl, dbSNP e ClinVar. O programa permite a identificação de variantes em regiões codificadoras, não codificadoras e regulatórias, e sua classificação quanto à deleteriedade ou impacto funcional.

Os parâmetros de análise no VEP foram configurados para a espécie *Equus caballus* (referência genome: EquCab3.0) e para identificar os efeitos da variante na sequência de proteínas, incluindo efeitos na *splicing*, interrupções de códon, substituições de aminoácidos e mutações em regiões regulatórias.

Adicionalmente, para explorar as redes de interação gênica e as vias biológicas associadas aos genes identificados, utilizou-se o GeneMANIA (Zuberi *et al.*, 2013). O GeneMANIA é uma ferramenta de bioinformática que prediz funções de genes, prioriza genes para análises e descobre as relações entre conjuntos de genes. Ele integra diversos tipos de dados de interação (como interação proteica, coexpressão, caminhos de sinalização etc.) para construir redes de interação funcional. A análise no GeneMANIA foi realizada inserindo os lds dos genes identificados na prospecção inicial, e os resultados foram interpretados para inferir os papéis biológicos e as vias metabólicas em que esses genes estão envolvidos, especificamente no contexto da fertilidade equina.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prospecção *in silico* de variantes genômicas em garanhões, conforme metodologia detalhada, revelou um conjunto de polimorfismos que incidem predominantemente em regiões intrônicas de genes com funções diversas. Dentre os genes mais frequentemente impactados, destacam-se *DNAH7*, *KIF16B*, *MOB3B* e *NOTCH1*. Adicionalmente, identificou-se uma variante *downstream gene* em *SLC39A10*. A predominância de variantes intrônicas em *DNAH7* e *KIF16B* é particularmente relevante, uma vez que genes da família dineína (como *DNAH7*) e cinesina (como *KIF16B*) são essenciais para a motilidade espermática e o transporte intracelular (Omim, 2024; UNIProt, 2024). Disfunções nesses genes podem levar a deficiências na qualidade do esperma e, consequentemente, à subfertilidade em machos (Al-Hassan *et al.*, 2023).

A variante em *MOB3B*, um gene associado à polaridade celular e ao ciclo celular, sugere um possível envolvimento na espermatogênese e na formação de espermatozoides (Omim, 2024).

A identificação de variantes em *NOTCH1* é de interesse, dado seu papel crucial no desenvolvimento e diferenciação celular, incluindo processos reprodutivos (Wang *et al.*, 2021). A variante em *SLC39A10*, um transportador de zinco, é pertinente, pois o zinco é vital para a integridade e função do espermatozoide (Eren *et al.*, 2023). Esses achados corroboram a complexidade genética da fertilidade masculina equina e fornecem alvos potenciais para estudos futuros.

Para éguas, a análise das variantes genômicas revelou uma prevalência de variantes intrônicas em uma série de genes, incluindo *GRAMD1B*, *SLC6A5*, *WASHC5*, *EXOC3L2*, *RNF17*, *FGF9*, *SGCG* e *RCAN2*. Além disso, foram identificadas variantes em regiões regulatórias, como *upstream gene variant* (*SPATA18*, *LSM2/HSPA1A*), *downstream gene variant* (*SH3TC1*) e 5' prime UTR variant (*AMDHD2*).

A detecção de variantes intrônicas em *GRAMD1B* e *SLC6A5* sugere um envolvimento em processos celulares como sinalização lipídica e transporte de neurotransmissores, que indiretamente podem influenciar a fisiologia reprodutiva (Omim, 2024; UNIProt, 2024).

Genes como *WASHC5* e *EXOC3L2* estão relacionados ao transporte vesicular e à exocitose, processos fundamentais para a liberação de hormônios e a comunicação celular no sistema reprodutor feminino (Omim, 2024). A presença de variantes em *RNF17* (um gene ligado à gametogênese masculina, mas com possível papel regulatório em fêmeas), *FGF9* (fator de crescimento que influencia o desenvolvimento folicular), *SGCG* (componente da distroglicoproteína, importante para a integridade celular) e *RCAN2* (modulador de calcineurina, com papel em vias de sinalização celular) aponta para uma base genética diversificada que controla a fertilidade feminina (Omim, 2024; UNIProt, 2024).

As variantes em regiões regulatórias como *SPATA18*, *LSM2/HSPA1A*, *SH3TC1* e *AMDHD2* indicam potenciais impactos na expressão gênica e na regulação pós-transcricional, que podem afetar a função reprodutiva de éguas de forma mais sutil, mas igualmente significativa (Omim, 2024).

A análise funcional de rede realizada com o *software* GeneMANIA corroborou a relevância dos genes identificados, elucidando suas interações em vias biológicas cruciais para a reprodução. As redes destacaram módulos funcionais relacionados à biogênese de espermatozoides, desenvolvimento embrionário e manutenção da prenhez.

Esses achados moleculares fornecem um arcabouço para a compreensão mais aprofundada dos mecanismos genéticos que regem a fertilidade em equinos, abrindo novas perspectivas para o desenvolvimento de biomarcadores para a seleção assistida por marcadores e o melhoramento genético.

A compreensão dessas redes de interação e das vias biológicas envolvidas é fundamental para traduzir a informação genômica em estratégias práticas de manejo e seleção que otimizem a eficiência reprodutiva e a sustentabilidade da produção equina.

## 5. CONCLUSÃO

A identificação e caracterização de variantes em genes como *DNAH7*, *KIF16B*, *MOB3B*, *NOTCH1*, *SLC39A10* (em machos) e *GRAMD1B*, *SLC6A5*, *WASHC5*, *EXOC3L2*, *RNF17*, *FGF9*, *SGCG*, *RCAN2*, *SPATA18*, *LSM2/HSPA1A*, *SH3TC1*, *AMDHD2* (em fêmeas) fornecem novos *insights* sobre os mecanismos moleculares que governam a fertilidade equina.

As vias biológicas e redes de interação proteica elucidadas pela análise funcional destacam a importância da biogênese de espermatozoides, desenvolvimento embrionário e manutenção da prenhez como processos-chave afetados por essas variantes.

Esses achados servem como uma base molecular robusta para o futuro desenvolvimento de biomarcadores genéticos, permitindo a implementação de estratégias de melhoramento genético mais precisas e eficientes na equinocultura.

A biotecnologia animal é uma fonte de inovação na produção e processamento, impactando profundamente o setor da pecuária, que busca aprimorar a qualidade, a saúde e o bem-estar dos produtos de origem animal. Produtos de pesquisa biotecnológica, como vacinas, diagnósticos, fertilização *in vitro*, animais transgênicos, células-tronco e diversos outros produtos terapêuticos recombinantes, já estão disponíveis comercialmente. Diante do imenso potencial da biotecnologia

nos setores pecuário e avícola, o interesse pela biotecnologia animal tem crescido ao longo dos anos. (Barh, 2013).

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação pioneira de variantes genômicas e genes candidatos associados à fertilidade equina por meio de abordagens *in silico* representa um avanço estratégico na compreensão da complexa base genética da reprodução nessa espécie. Este trabalho não apenas contribui significativamente para o avanço do conhecimento científico, mas também oferece um conjunto valioso de potenciais marcadores genéticos que podem ser incorporados em programas de melhoramento animal, visando aprimorar a eficiência reprodutiva e a saúde dos rebanhos equinos. Este estudo reforça, de forma contundente, a importância da integração de ferramentas de bioinformática com a pesquisa aplicada para impulsionar o melhoramento genético em espécies de interesse zootécnico.

## REFERÊNCIAS

- AL-HASSAN, R. M.; AL-HASSAN, S. M.; AL-SAMARRAE, D. H. M. DNAH7 gene as an indicator for spermatogenic parameters in Arabian horses. **Iraqi Journal of Agricultural Sciences**, v. 54, n. 3, p. 770-776, 2023.
- BARH, D. *et al.* In Silico Models: From Simple Networks to Complex Diseases. **Animal Biotechnology**, p. 385–404, 2014.
- BUENO, V.; BASTOS, H.; RECHSTEINER, S. Biomarcadores da fisiologia em equinos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 45, n. 2, p. 58-66, abr./jun. 2021.
- CROSS, P. **Global Horse statistics internal 02 2019**. [S. l.]: HPBA, 2019. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/331234705\\_Global\\_Horse\\_statistics\\_internal\\_02\\_2019](https://www.researchgate.net/publication/331234705_Global_Horse_statistics_internal_02_2019). Acesso em: 11 jun. 2025.
- EREN, H. *et al.* The effect of zinc and selenium on semen quality and antioxidant status in stallions. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 128, p. 104509, 2023.
- GOTTSCHALK, A.; SCHWENDINGER, J.; REICHMANN, F. Genetic parameters for fertility traits in Haflinger mares. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 51, n. 4, p. 574-580, 2016.
- GOTTSCHALK, M. *et al.* Genome-wide association study for semen quality traits in German Warmblood stallions. **Animal Reproduction Science**, v. 171, p. 81-86, ago. 2016.
- HU, Y. *et al.* Horse QTL database: a comprehensive resource for quantitative trait loci in horses. **Database** (Oxford), 2022.
- HU, Z.-L.; PARK, C. A.; REECY, J. M. Bringing the Animal QTLdb and CorrDB into the future: meeting new challenges and providing updated services. **Nucleic Acids Research**, v. 50, n. D1, p. D956-D961, jan. 2022.
- IBGE. **Censo Brasileiro de 2022**. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/>. Acesso em: 11 jun. 2025.
- IBGE. **Pesquisa Pecuária Municipal (PPM)**. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9106-pesquisa-da-pecuaria-municipal.html?t=resultados>. Acesso em: 10 maio 2024.



LASECA, M. *et al.* Identification of a novel QTL for fertility traits on Equus caballus chromosome 11. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 139, n. 3, p. 436-444, 2022.

LASECA, N. *et al.* Impaired Reproductive Function in Equines: From Genetics to Genomics. **Animals** (Basel), v. 11, n. 2, p. 393, 3 fev. 2021.

LIBRADO, P.; ORLANDO, L. Genomics and the Evolutionary History of Equids. **Annual Review of Animal Biosciences**, v. 9, p. 81-101, 16 fev. 2021.

LIMA, R.; CINTRA, A. **Revisão do estudo com complexo do agronegócio do cavalo**. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2016. Disponível em: <https://www.bibliotecaagptea.org.br/zootecnia/equinocultura/livros/REVISAO%20DO%20ESTUDO%20DO%20COMPLEXO%20DO%20AGRONEGOCIO%20DO%20CAVALO.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2025.

MAHON, G. A. T.; CUNNINGHAM, E. P. Inbreeding and the inheritance of fertility in the thoroughbred mare. **Livestock Production Science**, v. 9, n. 6, p. 743-754, dez. 1982.

MAHON, G. A.; STEVENSON, W.; BOWEN, J. M. Infertility in the stallion. **Equine Practice**, v. 4, n. 5, p. 18-24, 1982.

MCGOWAN, C. M. *et al.* Genomic approaches to improve equine fertility. **Animal Genetics**, v. 52, n. 4, p. 488-498, 2021.

MCLAREN, W. *et al.* The Ensembl Variant Effect Predictor. **Genome Biology**, v. 17, n. 1, p. 122, 23 jun. 2016.

OLIVEIRA, D. C.; BARROSO, A. C. B. A pecuária equina no Brasil: um panorama da produção e do mercado. **Revista de Ciências Agrárias**, v. 43, n. 2, p. 165-174, 2020.

OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. [S. l.]: OMIM, 2024. Disponível em: <https://www.omim.org/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

RIBEIRO, J. *et al.* Aspectos reprodutivos da raça mangalarga marchador no norte de minas gerais. **Ciência Animal**, v. 33, n. 2, p. 24-33, abr./jun. 2023.

RODRIGUES, J. A. *et al.* Genetic and Environmental Factors Influencing Gestation Length in Lusitano Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 84, p. 102850, jan. 2020.

SCHAEFER, R.; MCCUE, M. Equine Genotyping Arrays. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 36, n. 2, p. 183-193, ago. 2020.

SCHRIMPF, R. *et al.* Genome-wide association study identifies phospholipase C zeta 1 (PLCz1) as a stallion fertility locus in Hanoverian warmblood horses. **PLoS ONE**, v. 9, n. 10, p. e109675, 29 out. 2014.

SHERMAN, B. T. *et al.* DAVID: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). **Nucleic Acids Research**, v. 50, n. W1, p. W216-W221, 2022.

SULIMAN, Y. *et al.* Seasonal variations in quantitative and qualitative sperm characteristics in fertile and subfertile stallions. **Archives of Animal Breeding**, v. 63, n. 1, p. 145-154, 14 maio 2020.

UNIProt. **The UniProt Consortium**. [S. l.]: UNIProt, 2024. Disponível em: <https://www.uniprot.org/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

WANG, B. *et al.* NOTCH signaling in female reproduction. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 640161, 2021.

YU, B. Role of *in silico* tools in gene discovery. **Molecular Biotechnology**, v. 41, n. 3, p. 296-306, mar. 2009.

ZUBERI, K. *et al.* GeneMANIA update 2013. **Nucleic Acids Research**, v. 41, n. D1, p. D1060-D1067, 2013.