

Endogamia e seus efeitos na raça Holandesa

Inbreeding and its effects on the Holstein breed

Indogamia y sus efectos en la raza Holandesa

Recebido: 02/06/2022 | Revisado: 16/06/2022 | Aceito: 18/06/2022 | Publicado: 30/06/2022

Fernando Jean Dijkstra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6851-5014>
Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Brasil
E-mail: fernando.dijkstra@gmail.com

Vanessa Santos Sotomaior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5388-6384>
Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Brasil
E-mail: vanessa.sotomaior@pucpr.br

Cristina Santos Sotomaior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9281-3743>
Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Brasil
E-mail: cristina.sotomaior@pucpr.br

Resumo

A depressão endogâmica como consequência do acasalamento entre animais aparentados, impulsionada por biotécnicas reprodutivas e métodos de seleção, afeta características de interesse zootécnico, o que causa perdas econômicas e de diversidade genética, além de limitar o progresso genético. Este artigo de revisão, por meio de revisão narrativa, expõe causas e efeitos da depressão endogâmica, com especial atenção às estimativas de coeficientes de endogamia. São apresentados desde o coeficiente clássico de endogamia calculado por *pedigree*, até metodologias modernas que indicam níveis reais de compartilhamento de alelos, como matrizes de relações genômicas e corridas de homozigose (ROH). O impacto da depressão endogâmica em características relacionadas à produção, saúde, fertilidade e conformação é discutido no contexto de diferentes populações da raça Holandesa. Conclui-se que muito se sabe a respeito da depressão endogâmica em populações da raça Holandesa; porém, com o advento da genômica, e com isso novas abordagens, pode-se ampliar a compreensão da depressão endogâmica.

Palavras-chave: Consanguinidade; Homozigose; Seleção; Dominância; Diversidade genética.

Abstract

Inbreeding depression as a consequence of mating between related animals, driven by reproductive biotechnologies and selection methods, affects traits of zootechnical interest, which causes economic and genetic diversity losses, in addition to limiting genetic progress. This review article exposes, through narrative review, causes and effects of inbreeding depression, with special attention to inbreeding coefficient estimates. From classical inbreeding coefficient calculated by pedigree to modern methodologies that indicate real levels of allele sharing, such as matrices of genomic relationships and homozygous rates (ROH) are presented. The impact of inbreeding depression on traits related to production, health, fertility, and conformation is discussed in the context of different Holstein populations. It is concluded that much is known about inbreeding depression in Holstein populations; however, with the advent of genomics, and with it new approaches, the understanding of inbreeding depression can be expanded.

Keywords: Inbreeding; Homozygosity; Selection; Dominance; Genetic diversity.

Resumen

Depresión por consanguinidad como consecuencia del apareamiento entre animales emparentados, impulsada por biotecnologías reproductivas y métodos de selección, afecta rasgos de interés zootécnico, lo que provoca pérdidas económicas y de diversidad genética, además de limitar el progreso genético. Este artículo de revisión, a través de la revisión narrativa, expone las causas y los efectos de la depresión consanguínea, con especial atención a las estimaciones del coeficiente de consanguinidad. Se presentan desde coeficiente de consanguinidad clásico calculado por pedigree hasta metodologías modernas que indican niveles reales de intercambio de alelos, como matrices de relaciones genómicas y razas de homocigosidad (ROH). El impacto de la depresión endogámica sobre los rasgos relacionados con la producción, la salud, la fertilidad y la conformación se discute en el contexto de diferentes poblaciones Holstein. Se concluye que se conoce mucho sobre la depresión consanguínea en poblaciones Holstein; sin embargo, con el advenimiento de la genómica, y con sus nuevos enfoques, se puede ampliar la comprensión de la depresión por consanguinidad.

Palabras clave: Consanguinidad; Homocigosidad; Selección; Dominancia; Diversidad genética.

1. Introdução

Décadas de seleção genética resultaram em crescente aumento da produção de leite na raça Holandesa. Em 40 anos, nos Estados Unidos da América, foi observado um incremento de 79% nesta produção, que passou da média de 6.309 kg de leite por animal em 1964 para 11.324 kg em 2004 (Ma et al., 2019). Novas tecnologias que aceleraram o progresso genético e permitiram maior disseminação de variantes genéticas de interesse comercial impulsionaram este crescimento. Entretanto, a adoção destas tecnologias, principalmente das biotecnologias reprodutivas, elevou os índices de endogamia. Em consequência, a frequência de autozigose aumentou e a variabilidade genética diminuiu (Howard et al., 2017).

A endogamia – sistema de acasalamento entre animais que compartilham um ascendente ou mais (Falconer & Mackay, 1989) – é conhecida por provocar efeitos negativos em características relacionadas à aptidão e capacidade de sobrevivência das progênes. Estes efeitos constituem a depressão endogâmica (Kristensen & Sørensen, 2005). Por outro lado, a endogamia pode favorecer a produção animal ao fixar e refinar características desejáveis, proporcionando maior uniformidade – particularmente devido ao aumento da prepotência de um reprodutor no rebanho que tende a imprimir com maior intensidade suas características em suas progênes –, além de permitir uma seleção mais eficiente ao diferenciar populações em famílias (Pereira, 2008).

Uma seleção eficiente em programas de melhoramento genético requer determinação de uma taxa conveniente de endogamia, visto que este efeito é inevitável em populações finitas. Esta taxa de endogamia é definida como ótima ao equilibrar progresso genético e depressão endogâmica (Kearney et al., 2004). Sendo assim, o objetivo desse estudo foi discutir acerca da depressão endogâmica e sua extensão em populações de bovinos da raça Holandesa.

2. Metodologia

Seguindo um formato de revisão narrativa sobre a depressão endogâmica em bovinos da raça Holandesa, foram selecionados artigos científicos, teses e livros sobre este tema nas principais bases de dados disponíveis. Aqueles que não apresentavam metodologias e resultados claros foram descartados.

3. Resultados e Discussão

Endogamia e coeficientes de endogamia

Endogamia é definida como o sistema de acasalamento entre animais que compartilham pelo menos um ascendente ou pertencem a linhagens geneticamente mais próximas que a média da população base (Rosa et al., 2013). A principal consequência de dois indivíduos compartilharem um ascendente, é que eles podem apresentar os mesmos alelos a partir deste ancestral comum e, portanto, transmiti-los para sua progênie. Ao portar dois alelos idênticos por origem comum, a progênie é dita autozígota e estes alelos são denominados idênticos por descendência (Falconer, 1989). Assim, a endogamia reduz a heterozigotidade em todo o genoma (Kardos et al., 2015).

Em populações de tamanho finito, a endogamia é inevitável. Entre animais domésticos, onde linhagens ou reprodutores de elevado valor genético são empregados repetidamente nos esquemas reprodutivos, a endogamia torna-se notável (Wright, 1922; Kristensen & Sørensen, 2005). Desta forma, estimar o coeficiente de endogamia é pertinente para se evitar a depressão endogâmica em populações submetidas a melhoramento genético, como também é essencial para a concepção de políticas de conservação das espécies (Kardos et al., 2015).

Os métodos para cálculo do coeficiente de endogamia avaliam a proporção do genoma, que é idêntica por descendência (Kardos et al., 2015). O coeficiente de endogamia por *pedigree* estima a média dos efeitos genéticos esperados de um sistema de acasalamento em um dado *pedigree* (Wright, 1922) e representa a probabilidade de autozigose (Mc Parland

et al., 2007; Howard et al., 2017).

Assim, o coeficiente de endogamia (F) denota a probabilidade de que dois alelos de um par sejam idênticos por descendência, e pode ser calculado pela seguinte fórmula:

$$F = \sum (0.5)^{n+n'+1}$$

onde \sum é a soma de todos os passos entre ascendentes dos quais um indivíduo pode receber alelos idênticos de seus ancestrais, n é o número de gerações entre o ascendente comum e um animal X (linha paterna), n' é o número de geração entre o ascendente comum e um animal Y (linha materna). Ainda, pode ser utilizada uma adaptação da fórmula para indivíduos com ancestrais endogâmicos:

$$F = \sum (0.5)^n \cdot (1 + F_a)$$

onde “ $1 + F_a$ ” é o fator de correção para o ancestral comum neste caminho (Wright, 1922; Malécot, 1948).

O coeficiente de endogamia por *pedigree* é calculado levando-se em consideração uma população base, ou seja, uma população na qual seja presumido que a partir de uma dada geração os indivíduos sejam considerados como não relacionados entre si. A determinação desta população base depende da informação disponível e, se possível, até a fundação desta população (Ballou, 1983).

A utilização de ferramentas genômicas proporciona métodos mais eficazes para estimar a variação causada pela recombinação gênica nos gametas e pelos erros nas informações das genealogias. Da mesma forma, os painéis de polimorfismos de nucleotídeo único (SNP – do termo em inglês, *Single Nucleotide Polymorphism*) permitem uma investigação mais detalhada da endogamia.

A endogamia leva ao aumento de segmentos contínuos de homozigose, que são observados quando os dois progenitores transmitirem haplótipos idênticos por descendência à progênie. Como estes trechos de homozigose apresentam probabilidade reduzida de surgir ao acaso, eles constituem uma informação mais adequada para estimar a endogamia (Baes et al., 2019; Martikainen et al., 2020).

Métodos que utilizam matrizes de relações genômicas permitem avaliar os níveis reais de compartilhamento de alelos, enquanto métodos que empregam matrizes de relações baseadas em *pedigree* permitem estimar as frações esperadas de alelos que sejam idênticos devido à ascendência comum (VanRaden et al., 2011). As matrizes de relações genômicas não dependem da genealogia, pois são baseadas em informações genotípicas de diferentes SNPs (Wang et al., 2014). Os coeficientes de endogamia genômicos podem ser obtidos por meio de matrizes de relações genômicas contendo informações de indivíduos e marcadores genéticos (SNP). Cada genótipo pode ser interpretado como um desvio da média populacional específica do marcador, que é calculada usando as frequências alélicas da população (Makgahlela et al., 2013):

$$F_{G_j} = \frac{z_i z_i'}{\sum_{j=1}^n 2p_j(1 - p_j)} - 1$$

onde F_{G_j} é o coeficiente de endogamia genômica do indivíduo (j), z_i é um vetor com elementos $2 - 2p_j$, $1 - 2p_j$, e $0 - 2p_j$, (homozigoto, heterozigoto e homozigoto alternativo, respectivamente). z_i' é a transposição de z_i , e p_j é a segunda frequência alélica do indivíduo (j) (Baes et al., 2019).

É possível ainda calcular a endogamia por meio de trechos contínuos de genótipos homozigotos, conhecidos como corridas de homozigose (ROH – do termo em inglês, *Runs of Homozygosity*). Este método pode promover uma melhor estimativa da endogamia em comparação aos coeficientes tratados anteriormente, apresentando a vantagem de demonstrar por meio do comprimento dos trechos homozigotos se a endogamia é de origem recente (trechos longos de homozigose) ou se são mais distantes (trechos curtos de homozigose) (Baes et al., 2019). Ferenčaković et al. (2011) relataram que em populações

bovinas existe correlação moderada (0,61 a 0,68) entre coeficientes de endogamia por *pedigree* e ROH, dependendo do número de gerações do *pedigree* e do comprimento das ROH. O coeficiente de endogamia baseado em ROH pode ser obtido pela seguinte fórmula:

$$F_{ROH_j} = \frac{\sum L_{ROH_j}}{L}$$

onde F_{ROH_j} é o coeficiente de endogamia genômica para o indivíduo (j), L_{ROH} é o comprimento total de ROH no indivíduo (j), e (L) é o comprimento total do genoma coberto ou disponível pelo painel de marcadores genéticos.

Depressão endogâmica

Pelo aumento da autozigose, a endogamia amplifica as manifestações fenotípicas de alelos recessivos deletérios, reduz a frequência de heterozigotos em loci superdominantes e promove alterações em interações gênicas (Moorad & Wade, 2005). Isto leva à depressão endogâmica – redução da performance média dos indivíduos, principalmente se relacionada à capacidade reprodutiva, adaptativa e eficiência fisiológica – e a alterações da distribuição da variância genética e ambiental (Falconer, 1989; Kristensen et al., 2005), o que pode ocorrer inclusive na ausência de seleção (Walsh & Lynch, 2018).

A mudança no valor genotípico devido à endogamia é relacionada à existência de interação de dominância direcional entre alelos (Leroy, 2014). Logo, a depressão endogâmica poder ser apenas observada em uma característica na presença de dominância (Kristensen & Sorensen, 2005). Por ser população específica, a depressão endogâmica pode variar de grau, da mesma forma como a deriva genética e a seleção (Baes et al., 2019). Esta presença de dominância pode ser explicada pelas teorias de sobredominância e dominância parcial, que constituem as duas principais hipóteses que embasam a depressão endogâmica (Leroy, 2014).

Primeiro, na teoria da sobredominância, os heterozigotos são superiores aos homozigotos; portanto, na presença de endogamia, a redução da frequência de heterozigotos reduz as oportunidades de expressão da sobredominância (Kristensen & Sorensen, 2005).

Segundo, na teoria da dominância parcial, o valor dos heterozigotos é maior que a média dos valores dos homozigotos (Leroy, 2014) e há maior expressão de alelos recessivos deletérios nos indivíduos homozigotos, que não se expressam em heterozigotos (Kristensen & Sorensen, 2005).

As duas teorias apresentam mecanismos subjacentes semelhantes que envolvem desvios da média dos homozigotos (Kristensen e Sorensen, 2005). Alguns modelos sugerem que a perda de efeitos alélicos puros de sobredominância em um indivíduo não são comumente a base da depressão endogâmica; porém, para algumas características, estes efeitos podem ser significativos (Charlesworth e Charlerworth, 1999). Em alguns casos, os padrões de sobredominância podem ser decorrentes de fenômenos de pseudodominância, isto é, uma combinação de mutações recessivas e deletérias em loci fortemente ligados (Leroy, 2014).

Se a depressão endogâmica for relacionada a alelos recessivos deletérios, então o expurgo genético (seleção contra os alelos recessivos deletérios) deve ser um mecanismo eficiente no qual uma população pode eliminar indivíduos com genótipos de baixo valor adaptativo. Em contrapartida, se a depressão endogâmica for causada pela sobredominância, o expurgo genético não será eficiente para eliminar os efeitos deletérios. As duas teorias têm diferentes implicações ao melhoramento genético animal: na sobredominância, as progênes heterozigotas devem superar as linhagens parentais e, na dominância parcial, uma das linhagens puras, combinando todos os alelos com efeitos positivos, deve possuir uma performance superior à progênie cruzada. É importante salientar que as duas hipóteses não são mutuamente excludentes, pois a sobredominância pode ocorrer em um conjunto de loci e, em outro, a dominância parcial (Kristensen & Sorensen, 2005). Então, para as duas hipóteses, a depressão endogâmica para uma característica é uma função linear em relação ao coeficiente de endogamia (Croquett et al.,

2007).

As interações epistáticas entre genes podem ser consideradas um terceiro mecanismo que explica a base genética da depressão endogâmica (Croquett et al., 2007). Contudo, a epistasia só pode contribuir para a depressão endogâmica se a característica em evidência também for afetada pela dominância ou se houver desequilíbrio de ligação na população, devido a interações epistáticas adaptativas entre alelos em loci diferentes (Kristensen & Sorensen, 2005; Boyrie et al., 2021). Se estas interações estiverem presentes, o declínio do valor médio de uma característica será uma função não-linear em relação ao coeficiente de endogamia (Croquett et al, 2007). Logo, sob tal hipótese, o afastamento da linearidade dentro dos modelos de regressão pode permitir a identificação da extensão do envolvimento dos efeitos de epistasia no fenômeno da depressão endogâmica (Leroy, 2014).

Normalmente, populações que sofreram intensa seleção apresentam capacidade reduzida de resposta a novas pressões de seleção e ao ambiente externo devido à diminuição da variância genética aditiva causada pela endogamia. Por exemplo, se alelos forem de efeito completamente aditivos, ou seja, sem influência de efeitos de dominância, estes acabam por não contribuir para a depressão endogâmica, e nem para a heterose (Falconer, 1989; Charlesworth & Willis, 2009). Porém, estes efeitos podem ser limitados ou revertidos por um sistema de interação epistática entre genes (Charlesworth & Willis, 2009). Ainda, devido à dominância direcional, as respostas à seleção são assimétricas para características relacionadas à sobrevivência e fertilidade, sendo que a seleção para performances inferiores é de maior resposta em relação à seleção para performances superiores (Merila & Sheldon, 1999).

Mutações introduzem novos alelos em uma população que, por sua vez, proporcionam efeitos superiores, iguais ou inferiores à versão antecessora e a contínua e frequente imputação de novas mutações, as quais, em sua grande maioria, persistem de forma muito breve devido à seleção (Beiguelman, 2008). Por consequência, a maior parte de variação importante para a adaptação e evolução não se origina de uma variação permanente, mas, sim do influxo constante de novas mutações (Merila & Sheldon, 1999).

Os SNPs são as formas mais abundantes e mais simples destas variações genéticas (Marth et al., 1999). Eles são extremamente abundantes nos genomas de espécies não endogâmicas, podem ocorrer em regiões codificadoras ou regulatórias, sendo muitas vezes encontrados em regiões intergênicas sem função determinada (Caetano, 2009). Além disso, por mais que a maior parte dos genes selvagens mutem a taxas muito baixas, em torno de 10^{-4} a 10^{-6} novas mutações por gene a cada geração, ao ser levado em conta uma grande população e o número de genes contidos em um genoma, o fator de aparecimento de novas mutações se torna substancialmente maior (Hartl & Clark, 2010). Ainda, fatores ambientais podem contribuir para um aumento nas taxas de mutações em uma população (Haldane, 1927) como, por exemplo, as altas taxas de mutações nas mitocôndrias em animais devido ao ambiente altamente oxidativo (Lynch, 2010).

Levando-se em conta a teoria da dominância parcial, o efeito de seleção e a deriva genética acabam por eliminar qualquer variação, a não ser que mutações continuem ocorrendo. A variação genética é, portanto, associada ao influxo de mutações, das quais a maioria são neutras ou de pequeno efeito deletério. A seleção remove esses alelos, porém o efeito de mutação origina novos (Kristensen & Sorensen, 2005). Como mutações que afetam características ligadas à aptidão (como longevidade e sobrevivência) são, em sua grande maioria, prejudiciais e recessivas, espera-se que características deste tipo apresentem maior proporção de dominância direcional em comparação a características não relacionadas à aptidão (como peso à idade adulta). Por outro lado, características pouco ligadas à aptidão ou sob efeito de seleção estabilizadora, onde um valor intermediário é considerado como ideal (como algumas características morfológicas), podem demonstrar apenas pouca dominância direcional porque as mutações que causam alguma mudança no valor médio da característica para qualquer direção serão selecionadas de forma equivalente (DeRose & Roff, 1999).

Como a variação de dominância é de maior magnitude em relação a variação genética aditiva em características

relacionadas à fertilidade e sobrevivência, e menor em características não relacionadas à fertilidade e sobrevivência, podem ser citadas três causas principais que buscam explicar a razão pela qual estas características apresentam maior sensibilidade em relação à endogamia se comparadas a características morfológicas, por exemplo. O primeiro motivo prevê que simplesmente não há variação de dominância em características morfológicas; o segundo motivo prevê que há variação de dominância nas características morfológicas, porém esta não é direcional; o terceiro motivo prevê que há variação de dominância para ambos os tipos de características, porém há diferenças na magnitude das variações, ou seja, a variação de dominância é maior em características relacionadas a aptidão e menores em outras (DeRose & Roff, 1999).

Alguns estudos sugerem que a baixa herdabilidade das características relacionadas à sobrevivência e fertilidade não é devida a uma menor variação de efeitos genéticos aditivos (V_A), mas à maior proporção de variação de origem ambiental (V_E). Como a herdabilidade em sentido restrito é a razão entre a variância genética aditiva e a variação fenotípica total (V_P), que é composta das variações genéticas aditivas e não aditivas e ambientais ($V_P = V_A + V_D + V_I + V_E$, onde V_D é a variação de dominância e V_I é a variação epistática), o sentido restrito da herdabilidade pode ser utilizado também como medida do potencial evolucionário de uma espécie, sendo sensível à heterogeneidade das condições ambientais (Merila & Sheldon, 1999). Animais mais endogâmicos, por serem menos estáveis em seu desenvolvimento, apresentam maior variância dos efeitos não aditivos; dessa forma, a variância ambiental pode ser também interpretada como uma medida da sensibilidade ao ambiente (Kristensen et al., 2005).

A herdabilidade no sentido restrito pode ser definida também como o valor da inclinação da reta numa regressão entre os valores fenotípicos médios parentais e valores das progênes. Porém, na presença de endogamia ou desequilíbrio de fase gamética, a equivalência dessas definições não é garantida (Nietlisbach et al., 2016).

Em populações endogâmicas, os efeitos da endogamia sob a herdabilidade dependem do tipo de população a ser considerada, mas reduzindo a herdabilidade. A herdabilidade em uma população pequena e aleatoriamente acasalada é um pouco mais alta do que em uma ou várias subpopulações derivadas de uma população de tamanho infinito onde todos os indivíduos têm o mesmo coeficiente de endogamia conhecido (Nietlisbach et al., 2016). Isso porque a endogamia reduz a variância genética aditiva e aumenta a variância ambiental (Kristensen et al., 2005).

Como a endogamia reduz a heterozigose, a variância genética total será menor e, sob completa endogamia ($F=1$), todos os indivíduos serão homozigotos, tornando nula a variância genética (Nietlisbach et al., 2016).

Depressão endogâmica na raça Holandesa

A depressão endogâmica é uma crescente preocupação relacionada à raça Holandesa, por afetar a diversidade genética e impactar negativamente características de importância econômica relacionadas à fertilidade, saúde, sobrevivência e produção, além da possibilidade de comprometer ganhos genéticos (Baes et al., 2019).

Depressão em características relacionadas a produção

Foram relatadas perdas de produção de leite, de gordura e de proteína em decorrência do aumento de endogamia, que ocasionam perdas econômicas diretas (Miglior et al., 1992; Croquet et al., 2007; Mc Parland et al., 2007; Doekes et al., 2019). Utilizando coeficientes de endogamia baseados em 5 gerações de *pedigree* Cassel et al. (2003) relataram reduções de 0,06kg/leite/dia a cada 1% de incremento do coeficiente de endogamia em rebanhos norte-americanos. Doekes et al. (2019), com coeficientes baseados entre 4 e 8 gerações de *pedigree* em rebanhos localizados nos Países Baixos, encontraram reduções de 37,95 kg de leite, 1,54 kg de gordura e 1,27 kg de proteína em lactações de 305 dias a cada 1% de aumento de endogamia. Baseando-se também em coeficientes estimados por *pedigree*, e tomando em conta o mesmo incremento de endogamia, foi

possível identificar depressão endogâmica quando levado em consideração apenas as produções de leite, gordura e proteína da primeira lactação em rebanhos italianos (-21,6kg, -0,84kg e -0,66kg, respectivamente) (Biffani et al., 2002). Para rebanhos brasileiros, Silva et al. (2019) evidenciaram que animais endogâmicos (coeficiente de endogamia 15%) produziram, em média, 260kg de leite a menos em uma lactação de 305 dias em comparação a animais não-endogâmicos. Outros estudos demonstram que utilizando coeficientes de endogamia calculados da mesma forma, foi possível igualmente identificar depressão endogâmica em características de leite, gordura e proteína em rebanhos no Canadá (Miglior et al., 1995; Makanjuola et al., 2020), Irlanda (Parland et al., 2007) e Países Baixos (Doekes et al., 2020).

Utilizando coeficientes de endogamia baseados em marcadores genéticos (VanRaden, 2008), foi possível observar perdas de 48,07kg de leite, 1,60kg de gordura e 1,55kg de proteína a cada 1% de incremento de endogamia em lactações baseadas em 305 dias em rebanhos nos Países Baixos (Doekes et al., 2019). Makanjuola et al. (2020), utilizando o mesmo coeficiente de endogamia, relataram em rebanhos canadenses que animais endogâmicos possuem em médias produções de 435,77kg de leite, 7,10kg de gordura e 10,21kg de proteína a menos que animais não-endogâmicos.

Doekes et al. (2020), utilizando abordagens de corridas de homozigose (ROH), demonstraram que o aumento de 1% de homozigose ao longo do genoma é capaz de reduzir 99kg de leite em lactações baseadas em 305 dias. Também, Doekes et al. (2019) relataram que em rebanhos holandeses a cada 1% de incremento de ROH há redução em média de 36,25kg de leite, 1,34kg de gordura e 1,20kg de proteína em lactações de 305 dias. Makanjuola et al. (2020) relataram que animais com menores proporções de ROH apresentaram produções, em 305 dias, de 342,85kg de leite, 5,04kg de gordura e 7,08kg de proteína, sendo superiores em comparação a produção média de animais com maiores proporções de ROH.

Depressão endogâmica em características relacionadas a fertilidade

Nas últimas décadas, a seleção genética para a raça Holandesa apresentou efeitos adversos para a fertilidade, que podem estar relacionados à homozigose (Kim et al., 2013). Kim et al. (2015) relataram que nem todas as regiões de homozigose apresentam associação negativa com baixo desempenho reprodutivo. Em contrapartida, regiões com maior homozigose nos cromossomos 3, 7, 8 e 12 apresentaram maiores correlações negativas com taxa de prenhez, o que pode sugerir potencial influência da homozigose na fertilidade.

Utilizando coeficientes de endogamia estimados por *pedigree*, foi possível detectar depressão endogâmica no intervalo entre partos com incremento de 0,24 a 1,88 dias a cada 1% de incremento de endogamia (Biffani et al., 2002; Doekes et al., 2019; Silva et al., 2019). Segundo González-Recio et al. (2007) a taxa de prenhez também é afetada pela endogamia, sendo que vacas com endogamia variando entre 6,25% e 12,5%, possuíam taxas de prenhez 1,68% inferiores à média de vacas com coeficiente de endogamia inferiores a 3,25%. A idade ao primeiro parto também é afetada pela endogamia, com estudos relacionando que o incremento de 1% endogamia pode aumentar em 0,45 dias (Silva et al., 2019) ou diminuir em 0,14 dias (Biffani et al., 2002) este período. O incremento de 1% de endogamia por parentesco ainda foi relacionado ao aumento de 0,31 dia em dias em aberto (Biffani et al., 2002), taxa de concepção 0,31% menor (Doekes et al., 2019), maior idade ao primeiro serviço (0,44 dias), número de serviços em novilhas (0,96 serviços) e mais dias entre o primeiro serviço e concepção em novilhas (0,29 dias) (Makanjuola et al., 2020).

Para coeficientes de endogamia genômica (VanRaden, 2008), foi observado que a cada 1% de aumento de endogamia há incremento de 0,62 dia para intervalo entre partos, 0,42 dia para o intervalo entre a primeira e última inseminação, e taxa de concepção de 0,36% menor (Doekes et al., 2019), incremento de 0,35 dia para idade ao primeiro serviço em novilhas, maior número de serviços (0,99 serviço) necessários para se gerar uma prenhez em novilhas, menor taxa (-0,19%) de não retorno aos 56 dias em novilhas, maior período entre o primeiro serviço e concepção em novilhas (0,31 dia), maior número de serviços em vacas (0,70 serviço) e menor taxa (-0,33%) de não retorno aos 56 dias em vacas (Makanjuola et al., 2020).

Investigações utilizando ROH, considerando o incremento de 1% de homozigose ao longo do genoma, encontraram intervalos entre partos maiores (0,48 dia), menores taxas de concepção (-0,27%), maior intervalo entre a primeira e última inseminação (0,27 dia) (Doekes et al., 2019), maiores idades ao primeiro serviço em novilhas (0,78 dias), maior número de serviços para se gerar prenhez em vacas (0,83 serviço), maior período entre o primeiro serviço e concepção em novilhas (0,24 dia), e menor taxa de não retorno aos 56 dias em vacas (-0,34%) (Makanjuola et al., 2019).

Depressão endogâmica em características relacionadas a saúde

Além de características de impacto econômico direto, outras características acometidas pela depressão endogâmica, que podem indiretamente ter importância financeira, como características relacionadas à saúde, apresentam depressão endogâmica. Baseando-se em coeficientes de endogamia estimados por *pedigree*, foram relatados aumentos de células somáticas presentes no leite em rebanhos na Dinamarca, Itália, Irlanda e Países Baixos (Biffani et al., 2002; Sørensen et al., 2006; Parland et al., 2007; Doekes et al., 2019), aumento da incidência de natimortos, sendo que a cada 1% de incremento de endogamia foi observado um aumento de 0,25% da incidência de natimortos em partos de machos e 0,20% de natimortos em partos de fêmeas. Também há aumento de 0,42% de distocia em relação ao mesmo incremento de endogamia em bovinos dos Estados Unidos da América, sendo relatado também o aumento de partos distócitos em animais endogâmicos em relação a animais não-endogâmicos em rebanhos espanhóis (Adamec et al., 2006; González-Recio et al., 2007). Foi encontrada depressão endogâmica para incidência de mastite na primeira, segunda e terceira lactação em rebanhos dinamarqueses, evidenciando que a endogamia afeta a saúde do úbere. Levando-se em conta a sobrevivência e longevidade de bovinos, Parland et al. (2009) identificaram em rebanhos irlandeses uma menor probabilidade de sobrevivência até o segundo parto em decorrência ao aumento da endogamia.

Em relação aos coeficientes de endogamia estimados por marcadores moleculares, a cada 1% de incremento de endogamia foi observado um aumento de células somáticas presentes no leite, levando-se em consideração o intervalo entre o dia 5 e 150 e 150 e 400 da lactação (Doekes et al., 2019).

Depressão endogâmica em características relacionadas a conformação

Características relacionadas à conformação também podem ser afetadas pela depressão endogâmica. Utilizando coeficientes de endogamia estimados pelo *pedigree* (5 gerações), foi possível identificar mudanças relacionadas à endogamia nas pernas vista lateral, pernas vista posterior, inserção de úbere anterior, ligamento suspensório do úbere, profundidade do úbere e colocação de tetos (Biffani et al., 2002).

4. Considerações Finais

Em populações de bovinos da raça Holandesa, como nas de outras espécies, a endogamia é inevitável, causando depressão endogâmica em características de interesse zootécnico e comprometendo o melhoramento genético. Desta forma, monitorar os níveis de endogamia de uma população é vital para se obter avanços significativos independentemente do sistema de produção. Ainda, com o advento da genômica, a propagação de tecnologias baseadas em marcadores moleculares pode ampliar a compreensão da depressão endogâmica.

Referências

Adamec, V., Cassel, B. G., Smith, E. P., & Pearson, R. E. (2006). Effects of Inbreeding in the Dam on Dystocia and Stillbirths in US Holsteins. *Journal of Dairy Science*. 89: 307-314.

Baes C. F., Makanjuola, B. O., Miglior, F., Marras, G., Howard, J. T., Fleming, A., & Maltecca, C. (2019). The genomic architecture of inbreeding: How homozygosity affects health and performance. *Journal of Dairy Science*. 102: 2807-2817.

- Ballou, J. (1983) *Calculating Inbreeding Coefficients from Pedigrees*. Genetics and Conservation.
- Beiguelman, B. (2008) *Genética de Populações Humanas*. Editora SBG.
- Biffani, S., Samoré, A. B., & Canavesi, F. (2002). Inbreeding depression for production, reproduction and functional traits in Italian Holstein cattle. Proceedings of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production.
- Boyrie, L., Moreau, C., Frugier, F., Jacquet, C., & Bonhomme, M. (2021). A linkage disequilibrium-based statistical test for Genome-Wide Epistatic Selection Scans in structured populations. *Heredity*. 126: 77-91.
- Caetano, A.R. (2009). Marcadores SNP: conceitos básicos, aplicações no manejo e no melhoramento animal e perspectivas para o futuro. *Revista Brasileira de Zootecnia*.
- Cassel, B. G., Adamec, V., & Pearson, R. E. (2003). Maternal and Fetal Inbreeding Depression for 70-Day Nonreturn and Calving Rate in Holsteins and Jerseys. *Journal of Dairy Science*. 86: 2977-2983.
- Charlesworth, B., & Charlesworth, D. (1999). The genetic basis of inbreeding depression. *Genetics Research*. 74(3):329-40.
- Charlesworth, D., & Willis, J. H. (2009). The genetics of inbreeding depression. *Nature Reviews Genetics*. 10: 783-796.
- Croquett, C., Mayeres, P., Gillon, A., Hammami, H., Soyeurt, H., Vanderick, S., & Gengler, N. (2007). Linear and Curvilinear Effects of Inbreeding on Production Traits for Walloon Holstein Cows. *Journal of Dairy Science*. 90: 465-471.
- DeRose, M. A., & Roff, D. A. (1999). A comparison of inbreeding depression in life-history and morphological traits in animals. *Evolution*. 53: 1288-1292.
- Doekes, H. P., Veerkamp, R. F., Bijma, P., de Jong, G., Hiemstra, S. J., & Windig, J. J. (2019). Inbreeding depression due to recent and ancient inbreeding in Dutch Holstein-Friesian dairy cattle. *Genetics Selection Evolution*. 51:54.
- Doekes, H.P., Bijma, P., Veerkamp, R.F., Jong, G., Wientjes, Y.C.J., & Windig, J.J. Inbreeding depression across the genome of Dutch Holstein Friesian dairy cattle. *Genetics Selection Evolution*. 28: 52.
- Driscoll, C. A., Macdonald, D. W., & O'Brien, J. (2009). From wild animals to domestic pets, an evolutionary view of domestication. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 106: 9971-9978.
- Falconer, D. S. & Mackay T. F. C. (1989). *Introduction to quantitative genetics*. Longman Scientific & Technical.
- Ferenčaković, M., Hamzic, E., Gredler, B., Curik, I., & Sölkner, J. (2011). Runs of Homozygosity reveal genome-wide autozygosity in the Austrian Fleckvieh Cattle. *Agriculturae Conspectus Scientificus*. 76: 325-328.
- Gonzalez-Recio, O.G., Maturana, E., & Gutiérrez, J.P. (2008). Inbreeding depression on female fertility and calving ease in Spanish dairy cattle. *Journal of Dairy Science*. 90: 5744-52.
- Haldane, J. B. S. (1927). *A mathematical Theory of Natural and Artificial Selection*, Part V: Selection and Mutation.
- Hartl, D. L. & Clark, A. G. (2010). *Princípios de genética de populações*. Artmed.
- Hill, W. G. (2014). Applications of Population Genetics to Animal Breeding, From Wright, Fisher and Lush to Genomic Prediction. *Genetics*. 196(1):1-16.
- Howard, J. T., Pryce, J. E., Baes, C., & Maltecca, C. (2017). Invited review: Inbreeding in the genomics era: Inbreeding, inbreeding depression, and management of genomic variability. *Journal of Dairy Science*. 100: 6009-6024.
- Kardos, M., Luikart, G., & Allendorf, F. W. (2015). Measuring individual inbreeding in the age of genomics: marker-based measures are better than pedigrees. *Heredity*. 115: 63-72.
- Kearney J. F., Wall, E., Villanueva, B., & Coffey, M. P. (2004). Inbreeding Trends and Application of Optimized Selection in the UK Holstein Population. *Journal of Dairy Science*. 87: 3503-3509.
- Kim E. S., Sonstegard T. S., Van Tassel C.P., Wiggans G., & Rothschild M.F. (2015). The Relationship between Runs of Homozygosity and Inbreeding in Jersey Cattle under Selection. *Plos One*.10(7): e0129967.
- Kim E. S, Cole, J. B., Huson, H., Wiggans, G. R., Tassel C. P. V., Crooker, B. A., Liu, G., & Sonstegard, Y. D. T. S. (2013). Effect of Artificial Selection on Runs of Homozygosity in U.S. Holstein Cattle. *Plos One*. 8(11): e80813
- Kristensen T. N. & Sørensen A. C. (2005). Inbreeding – lessons from animal breeding, evolutionary biology and conservation genetics. *Animal Science*. 80: 121-133.
- Leroy, G. (2014). Inbreeding depression in livestock species: review and meta-analysis. *Animal Genetics*. 45 (5): 618-628.
- Ma, L., Sonstegard, T. S., Cole, J. B., VanTassel, C. P., Wiggans, G. R., Crooker, B. A., Tan, C., Prakapenka, D., Liu, G. E., & Da, Y. (2019). Genome changes due to artificial selection in U.S. Holstein cattle. *BMC Genomics*. 20:128.
- Makanjuola, B.O., Maltecca, C., Miglior, F., Schenkel, F.S., & Baes, C. (2020). Effect of recent and ancient inbreeding on production and fertility traits in Canadian Holstein. *BMC Genomics*. 21: 605.
- Makgahlela, M. L., Strandén, I., Nielsen, U. S., Sillanpää, M. J., & Mäntysaari, E. A. (2013). The estimation of genomic relationships using breedwise allele frequencies among animals in multibreed populations. *Journal of Dairy Science*. 96: 5394-5375.

- Malécot, G. (1948). *Les mathématiques de l'hérédité*. Masson.
- Marth, G. T., Korf, I., Yandell, M. D., & Yeh, R. T. (2000). A general approach to single-nucleotide polymorphism discovery. *Nature Genetics*. 23: 452-456.
- Martikainen, K., Koivula, M., & Uimari, P. (2020). Identification of runs of homozygosity affecting female fertility and milk production traits in Finnish *Ayrshire cattle*. 3804.
- Mc Parland, S., Kearney, J. F., Rath, M., & Berry, D. P. Inbreeding Effects on Milk Production, Calving Performance, Fertility, and Conformation in Irish Holstein-Friesians. *Journal of Dairy Science*. 90: 4411-4419.
- Mc Parland, S., Kearney, J. F., & Berry, D.P. (2009). Purging of inbreeding depression within the Irish Holstein-Friesian population. *Genetics Selection Evolution*. 41: 16.
- Merilä, J. & Sheldon, B. C. (1999). Genetic architecture of fitness and nonfitness traits: empirical patterns and development of ideas. *Heredity*. 83: 103-109.
- Miglior, F., Szkotnicki, B., & Burnside, E. B. (1992). Analysis of levels of inbreeding and inbreeding depression in Jersey cattle. *Journal of Dairy Science*. 75: 1112-1118.
- Moorad, J. A. & Wade, M. J. (2005). A Genetic Interpretation of the Variation in Inbreeding Depression. 170(3):1737-1384.
- Nietlisbach, P., Keller, L. F., & Postma, E. (2016). Genetic variance components and heritability of multiallelic heterozygosity under inbreeding. *Heredity*. 116:1-11.
- Pereira, J.C.C. (2008). *Melhoramento genético aplicado à produção animal*. Editora FEPMVZ.
- Rosa, A. N., Martins, E. N., Menezes, G. R. O., & Silva, L. O. C. (2013). *Melhoramento genético aplicado em gado de corte*. Embrapa.
- Silva, M. H. M. A., Malhado, C. H. M., Kern, E. L., Daltro, D.S., Cobuci, J. A., & Carneiro, P. L. S. (2019). Inbreeding depression in Holstein cattle in Brazil. *Revista Brasileira de zootecnia*.48:e20170212.
- Sørensen, A. C., Madsen, P., Sørensen, M. K., & Berg, P. (2006). Udder Health Shows Inbreeding Depression in Danish Holsteins. *Journal of Dairy Science*. 89: 4077-4082.
- VanRaden, P. M., O'Connell, J. R., Wiggans, G. R., & Weigel, K. A. (2011). Genomic evaluations with many more genotypes. *Genetics Selection Evolution*.43: 10.
- VanRaden, P. M. (2008). Efficient methods to compute genomic predictions. *Journal of Dairy Science*. 91: 4414-4423.
- Walsh, B. & Lynch, M. (1998). *Evolution and Selection of Quantitative Traits*. Oxford University Press.
- Wang, H., Misztal, I., & Legarra, A. (2014). Differences between genomic-based and pedigree-based relationships in a chicken population, as a function of quality control and pedigree links among individuals. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 131(6): 445-51.
- Wright, S. (1922). Coefficients of inbreeding and relationship. *The American Naturalist*. 56:330-338.