

Rezumatul tezei de doctorat

I. Stadiul actual al cunoașterii

Capitolul 1. SNP-urile care pot fi asociate caracterelor morfologice la bovine

Lucrarea actuală a fost motivată de necesitatea tot mai acută de a înțelege cauzele care stau la baza declinului fertilității la bovine, în contextul selecției genetice.

De-a lungul ultimelor decenii, accentul pus pe creșterea cantității de lapte a avut ca efect secundar o tendință descendentă a performanțelor reproductive. În acest context, a apărut interesul pentru identificarea variațiilor genetice implicate în trăsături complexe, iar markerii genetici au devenit esențiali în studiile moderne de genetică animală.

Acest capitol a fost conceput pentru a oferi o privire de ansamblu asupra acestor aspecte fundamentale, cu accent pe markerii genetici, structura genomului bovin și asocierea polimorfismelor genetice cu trăsături cantitative de interes economic.

În prima parte a capitolului, sunt prezentate principalele categorii de markeri genetici utilizați în genotipare, cu accent pe polimorfismele uninucleotidice și microsateiți. Markerii SNP sunt evidențiați ca fiind cei mai utilizați în studiile genomice moderne, datorită frecvenței ridicate în genom și a distribuției uniforme. Sunt descrise caracteristicile SNP-urilor, clasificarea acestora în funcție de efectul asupra codului genetic (sinonime, nonsinonime, missense, nonsense etc.) și impactul lor potențial asupra funcției proteinelor.

De asemenea, este analizat conceptul de dezechilibru de legătură (LD), care descrie legătura strânsă dintre anumite variante genetice aflate pe același cromozom, moștenite împreună mai frecvent decât ar fi de așteptat într-o distribuție aleatorie.

Un alt punct important abordat în capitol este consangvinizarea, privită ca un factor care afectează negativ diversitatea genetică și performanțele reproductive. Este descris coeficientul de consangvinizare și modalitățile moderne de estimare, printre care se numără analiza segmentelor homozigote extinse din genom. Informațiile obținute prin această metodă oferă date valoroase despre structura și evoluția populațiilor, mai ales în lipsa informațiilor genealogice.

Capitolul aduce în discuție și particularitățile genomului bovin, punând accent pe adaptările specifice rumegătoarelor în ceea ce privește funcția digestivă, sistemul imunitar, reproducția și lactația. Genomul bovin prezintă diferențe notabile în modul de organizare a anumitor familii de gene, fapt care explică particularitățile biologice ale speciei. De asemenea, bovinele reprezintă un model important pentru studiul interacțiunilor complexe dintre genetică și funcțiile fiziologice fundamentale.

Trăsăturile cantitative (QTL) sunt abordate în detaliu, fiind definite ca fenomene complexe determinate de mai multe gene și influențate de factorii de mediu. Sunt explicate concepte precum epistazia și pleiotropia, iar cartografierea QTL-urilor este prezentată ca o metodă fundamentală pentru identificarea regiunilor genomice implicate în determinarea acestor trăsături. Sunt oferite exemple concrete privind gene și regiuni genomice implicate în fertilitate, producție și dezvoltare corporală.

O parte semnificativă a capitolului este dedicată studiilor de asociere între SNP-uri și trăsături cantitative, în special celor care investighează relația dintre fertilitate și producția de lapte. Se evidențiază faptul că există o asociere genetică negativă între aceste două trăsături, iar selecția intensivă pentru randamente productive ridicate a afectat capacitatea reproductivă a femelelor. Sunt menționate gene precum *FSHR*, *IGF1*, *LEP*, *GHR*, *STAT5A* și *PGR*, a căror expresie diferită este asociată cu parametri reproductivi, precum rata de gestație, răspunsul la supraovulație sau incidența fătărilor premature.

În concluzie, acest capitol oferă un cadru teoretic solid privind utilizarea markerilor genetici în studiul trăsăturilor complexe la bovine. Informațiile prezentate subliniază potențialul analizelor genetice moderne de a sprijini programele de selecție și ameliorare, în special prin integrarea datelor genomice în evaluarea reproductivă a animalelor.

II. Cercetări proprii

Capitolul 2. Stabilirea unor potențiale relații între măsurătorile de pelvimetrie externă și indicii de reproducție

În acest capitol a fost urmărită stabilirea unor posibile relații între măsurătorile de pelvimetrie externă și indicii de reproducție la vacile din rasa Simmental. Teza de doctorat a fost elaborată pornind de la ideea că măsurătorile pelvimetrice fiind ușor de realizat, pot fi utilizate ca trăsături predictive pentru capacitatea reproductivă.

Prin utilizarea pelvimetriei externe, selecția animalelor cu performanțe reproductive superioare poate fi eficientizată, ceea ce ar reduce pierderile cauzate de distocii, fertilitate scăzută și eliminarea prematură a femelelor din efectiv.

Studiul a fost realizat pe un număr de 152 de vaci din rasa Simmental, iar măsurătorile de pelvimetrie au fost efectuate în perioada anilor 2023–2024. S-au utilizat trei instrumente pentru determinarea punctelor pelvimetrice: pelvimetru Martin pentru lungimea și lățimea crupei, baston zoometric pentru înălțimea crupei și a fesei, respectiv nivel cu laser (clinometru) pentru înclinația crupei. Toate femelele au fost genotipate anterior, ceea ce a permis o evaluare mai detaliată a relației dintre variațiile genetice, măsurătorile pelvimetrice și indicii de reproducție.

Din analiza descriptivă reiese faptul că înălțimea la crupă a avut o medie de 143,73 cm, fără diferențe mari față de mediană, ceea ce indică o distribuție simetrică, fără valori extreme. Valoarea negativă a coeficientului de kurtosis sugerează o formă de distribuție mai puțin accentuată în jurul mediei. Curba de densitate kernel a evidențiat concentrarea valorilor între 140 și 145 cm. Înălțimea la crupă este o trăsătură esențială pentru evaluarea conformației corporale, iar valorile obținute sunt în concordanță cu cele din literatura de specialitate.

Înălțimea fesei a avut o medie de 126,47 cm, cu o dispersie moderată și o distribuție aproape simetrică. Coeficientul de kurtosis a indicat o distribuție ușor aplatizată față de curba normală, iar scorul condiției corporale (BCS), vârsta și numărul de fătări au fost considerați factori cu influență asupra acestei trăsături. Femelele cu un BCS optim tind să prezinte o structură pelvină bine dezvoltată, cu o înălțime adecvată a fesei, ceea ce poate contribui la o capacitate reproductivă superioară.

Înclinația crupei a înregistrat o medie de $-0,24^\circ$, indicând o orientare ușor descendentă către regiunea caudală. Valoarea mediane a fost 0° , iar distribuția a fost echilibrată, cu o ușoară asimetrie pozitivă și kurtosis negativ. Unghiul crupei influențează poziționarea fătului în canalul pelvin, fiind asociat cu ușurința la fătare și durata menținerii în efectiv a femelelor. O crupă prea înclinată sau proeminentă este considerată nefavorabilă actului parturii.

Lungimea crupei a avut o medie de 54,25 cm, cu o distribuție apropiată de normal și o variație redusă. Histograma a evidențiat un vârf în jurul valorii medii. Această trăsătură este influențată de factori genetici, nutriționali și hormonal. Valorile obținute sunt apropiate de cele raportate în alte efective de vaci Simmental și indică o uniformitate bună a efectivului.

Lățimea crupei a prezentat o medie de 56,68 cm și o mediană foarte apropiată de această valoare. Coeficientul de asimetrie a fost ușor negativ, iar kurtosisul apropiat de zero, sugerând o distribuție aproape normală. Eroarea standard scăzută a indicat o estimare precisă a mediei. Valorile înregistrate se încadrează în limitele acceptate pentru rasa Simmental, reflectând o variabilitate moderată a acestei trăsături.

În ceea ce privește indicii de reproducție, durata medie a gestației (DG) a fost de 282,73 zile, cu o asimetrie pronunțată negativă și un kurtosis foarte ridicat, ceea ce indică o distribuție leptocurtică, cu valori extreme cauzate de prezența unor avorturi. Studiile din literatură confirmă faptul că sexul fătului, vârsta femeii, tipul de gestație și stresul termic pot influența DG.

Intervalul dintre fătări (CI) a înregistrat o medie de 425,96 zile, depășind valorile optime pentru rasa Simmental. Coeficientul de asimetrie pozitiv și diferența dintre medie și mediană sugerează o distribuție deplasată spre valori mari. Afecțiunile uterine postpartum, detectarea inadecvată a estrului și influențele genetice pot prelungi acest interval, afectând eficiența economică.

Numărul de însămânțări per gestație (NIPG) a avut o medie de 1,90, ceea ce indică o fertilitate moderată. Distribuția a fost echilibrată, iar valoarea mediei sugerează că multe vaci au rămas gestante la prima sau la cel mult a doua însămânțare.

Service periodul (SP) cu o medie de 174,30 zile, a prezentat o variabilitate mare, evidențiată de o deviație standard ridicată și un interval larg evident între valorile minime și maxime. Coeficientul de asimetrie a fost pozitiv, sugerând o predominanță a valorilor mari. Factorii care pot influența această perioadă includ afecțiunile reproductive, bilanțul energetic negativ și starea metabolică nemodificată post-partum.

În concluzie, rezultatele prezentate în acest capitol confirmă faptul că măsurătorile de pelvimetrie externă pot furniza informații relevante despre potențialul reproductiv al femelelor din rasa Simmental. Integrarea acestor date în evaluările de rutină poate sprijini selecția femelelor cu o conformație pelvină favorabilă și poate contribui la prevenirea distociei, îmbunătățirea fertilității și optimizarea performanțelor reproductive ale efectivului.

Capitolul 3. Studiul asocierii SNP-urilor cu măsurătorile de pelvimetrie externă

Analiza prezentată în acest capitol a avut ca obiectiv identificarea asocierilor dintre markerii SNP și trăsăturile de pelvimetrie externă, în vederea evidențierii unor regiuni genomice cu rol posibil în determinarea conformației pelvine.

În cazul înălțimii crupei au fost identificate șapte SNP-uri asociate, localizate pe cromozomii 1, 3, 4, 7 și 14. Pe cromozomul 1 au fost identificate două SNP-uri (AX-106723587 și AX-106750655) situate în proximitatea genei *CLSTN2*, raportată anterior ca având un rol în influențarea lățimii șoldurilor. Expresia genei *CLSTN2* este asociată cu metabolismul glucozei și insulinei, influențând indirect procesele reproductive și maturitatea sexuală.

SNP-ul AX-185119475, identificat pe cromozomul 3, este localizat în vecinătatea genei *DPYD*, implicată în degradarea pirimidinelor și în menținerea echilibrului metabolic, ceea ce ar putea influența indirect dezvoltarea structurilor osoase din această regiune. Pe cromozomul 4, SNP-ul AX-106763743 a fost identificat în apropierea genei *FBXL13*, sugerând un posibil rol al acesteia în creșterea și dezvoltarea oaselor pelvine.

SNP-ul AX-106753436 a fost identificat pe cromozomul 7, în apropierea genei *SEMA6A*, care ar putea influența înălțimea crupei prin efectul său asupra dezvoltării musculaturii, aflată în strânsă relație cu structurile osoase ale pelvisului. Pe cromozomul 14, prezența SNP-urilor localizate în vecinătatea genei *SAMD12* sugerează un efect pleiotrop al acesteia asupra conformației pelvine.

În ceea ce privește înălțimea fesei, au fost identificate șase SNP-uri localizate pe cromozomii 3, 4, 14 și 20. SNP-ul AX-106733516 este situat în vecinătatea genei *SH3BP4*, care reglează activitatea complexului mTORC1 și influențează procesele esențiale de creștere celulară și homeostazie.

Pe cromozomul 4, SNP-urile AX-106736322 și AX-124375871 se află în apropierea genelor *FBXL13* și *RSBN1L*. *RSBN1L* este o genă activă în nucleu, implicată în reglarea expresiei proteinelor și a fost asociată cu lungimea corpului și lățimea iliumului la bubaline.

SNP-urile identificate pe cromozomul 14 sunt localizate în proximitatea genei *SAMD12*, iar alelele T și G au fost asociate cu modificări ale înălțimii fesei. Pe cromozomul 20, SNP-ul AX-106731384 este localizat lângă gena *FBXL7*, cunoscută pentru rolul său în controlul ciclului celular și dezvoltarea sistemului musculo-scheletal.

Analiza SNP-urilor asociate cu înclinația crupei a evidențiat prezența a șapte SNP-uri localizate pe cromozomii 3, 7, 16 și 23. Pe cromozomul 3, cele trei SNP-uri au fost identificate în apropierea genei *DPYD*, ceea ce sugerează o influență asupra dezvoltării oaselor pelvine. SNP-ul AX-106727722 identificat pe cromozomul 7, a fost localizat lângă gena *FSTL4*, un posibil indicator al calității ovocitelor și regulator al funcției ovariene.

Pe cromozomul 16, SNP-urile AX-106742186 și AX-106724034 se află în vecinătatea genelor *ABL2* și *CAV2.3*. *ABL2* este implicată în reglarea citoscheletului celular și în procesele

metabolice, iar CAV2.3 în formarea canalelor de calciu, esențiale pentru dezvoltarea structurilor pelvine. Pe cromozomul 23, SNP-ul AX-124384326 se află în proximitatea genei *RUNX2*, un factor de transcripție esențial în formarea oaselor și maturarea condrocitelor.

Pentru lungimea crupei au fost identificate trei SNP-uri situate pe cromozomii 16 și 23. Pe cromozomul 16, SNP-ul AX-106752137 este localizat în apropierea genei *CAV2.3*, iar pe cromozomul 23, SNP-ul AX-117088037 este localizat în vecinătatea genei *DST*. *DST* este o genă esențială pentru menținerea stabilității citoscheletului celular și a fost anterior asociată cu lungimea crupei.

În analiza lățimii crupei au fost identificate cinci SNP-uri localizate pe cromozomii 1, 10 și 16. Pe cromozomul 1, SNP-urile AX-106742670 și AX-115103182 sunt localizate în apropierea genei *DCBLD2*, care influențează migrarea și interacțiunea celulară, precum și dezvoltarea oaselor pelvine. SNP-urile AX-106763243 și AX-124386523 de pe cromozomul 10 sunt situate în vecinătatea genei *FRMD6*, implicată în semnalizarea celulară și reglarea proceselor de senescență celulară. *FRMD6* stimulează calea de semnalizare Hippo, activând kinaza MST și inactivând proteinele YAP/TAZ, esențiale în controlul creșterii și dezvoltării celulare.

SNP-ul AX-106724034, identificat și în analiza înclinației crupei, este situat pe cromozomul 16 și se află în vecinătatea genei *CAV2.3*, confirmând influența sa multiplă asupra conformației pelvine.

Rezultatele obținute în acest capitol confirmă faptul că markerii genetici analizați pot influența variabilitatea fenotipică a măsurătorilor de pelvimetrie externă. Identificarea acestor SNP-uri, alături de genele candidate din proximitate, contribuie la o mai bună înțelegere a bazei genetice a conformației pelvine la vacile din rasa Simmental. Aceste informații oferă un punct de plecare pentru selecția asistată genomic orientată către îmbunătățirea performanțelor reproductive.

Capitolul 4. Studiul asocierii SNP-urilor cu indicii de reproducție

Acest capitol a avut ca scop identificarea asocierilor dintre SNP-uri și principalii indici de reproducție analizați: durata gestației (DG), intervalul mediu dintre fătări (CI), service periodul (SP) și numărul de însămânțări per gestație (NIPG).

Analiza duratei gestației a evidențiat prezența a opt markeri localizați pe cromozomii 1, 6, 11, 13, 21 și 23. Aceștia se regăsesc în vecinătatea unor gene precum *KALRN*, *AFF1*, *SFXN5*, *CTNNB1*, *SLC24A4* și *RREB1*. SNP-ul AX-106739894 este localizat în apropierea genei *KALRN*, implicată în pregătirea endometrului pentru parturiție. SNP-ul AX-106762392 este localizat în proximitatea genei *CTNNB1* care contribuie la procesele de implantare embrionară și recunoașterea prezenței gestației de către organismul matern.

SNP-ul AX-106755522, localizat pe cromozomul 6, se află în vecinătatea genei *AFF1* care deține un rol esențial în reglarea transcripției genice, fiind parte a complexului SEC. *SFXN5*, localizată în membrana mitocondrială, participă la transportul de metaboliți și este asociată cu maturitatea sexuală timpurie. Pe cromozomul 21 au fost identificate trei SNP-uri (AX-115099119, AX-117079866, AX-117079988), toate fiind asociate cu durata gestației la bovinele analizate. Cele trei SNP-uri se regăsesc în apropierea genei *SLC24A4*. Această genă este implicată în homeostazia calciului și în semnalizarea celulară, fiind asociată cu fertilitatea postpartum. Pe

cromozomul 23 a fost identificat SNP-ul AX-106720396, situat în apropierea genei *RREB1*, cunoscută pentru rolul său în dezvoltarea embrionară și formarea glandei mamare.

Valorile estimate negative asociate SNP-urilor identificate au indicat faptul că alelele alternative pot contribui la scurtarea duratei gestației, sugerând un posibil impact genetic asupra acestui parametru.

În ceea ce privește intervalul mediu dintre fătări, un total de zece SNP-uri au prezentat asocieri semnificative. Markerii au fost localizați pe cromozomii 6, 11, 13, 16, 17, 19 și 21, în proximitatea genelor *AFF1*, *ACOXL*, *SFXN5*, *CD40*, *EPRS*, *SPRY1*, *TANC2* și *SLC24A4*.

SNP-ul AX-106744858 este localizat în apropierea genei *CD40*, un receptor esențial în răspunsul imun adaptativ și intervine în interacțiunea trofoblastului cu endometrul, precum și în menținerea gestației. SNP-ul AX-117086508 se află în apropierea genei *ACOXL* care codifică o proteină implicată în metabolismul lipidelor, în special în oxidarea acizilor grași la nivelul peroxizomilor.

SNP-ul AX-117081936, identificat pe cromozomul 16, este situat în proximitatea genei *EPRS*. *EPRS* este o enzimă bifuncțională implicată în sinteza proteinelor și în reglarea translației unor ARNm asociate procesului inflamator.

Pe cromozomul 17 a fost identificat SNP-ul AX-106758358 pentru care au fost puse în evidență două contraste de sens opus. Acest SNP este situat în apropierea genei *SPRY1* care este un inhibitor intracelular al căii de semnalizare FGF/ERK. De asemenea, atunci când factorii de creștere activează calea de semnalizare RTK/MAPK, gena *SPRY1* se exprimă și acționează pentru a limita intensitatea răspunsului.

SNP-ul AX-106746160, identificat pe cromozomul 19, este situat în proximitatea genei *TANC2*, cunoscută pentru rolul său în reglarea dezvoltării neuronale și a conexiunilor sinaptice.

Analiza statistică a evidențiat prezența a opt SNP-uri asociate cu intervalul cuprins între parturiție și instalarea următoarei gestații.

SNP-ul AX-106730166 a fost identificat pe cromozomul 1, în apropierea genei *ACAP2* care codifică o proteină implicată în reglarea transportului membranar și reorganizarea citoscheletului de actină.

Pe cromozomul 3 a fost identificat SNP-ul AX-106734452 pentru care au fost analizate două contraste diferite. Acest SNP a fost localizat în proximitatea genei *RGS5* care este implicată în reglarea semnalizării celulare mediate de receptorii cuplați la proteine G. *RGS5* intervine în reglarea tonusului vascular, în diferențierea celulelor musculare netede, precum și în răspunsuri inflamatorii.

SNP-ul AX-117085014 identificat pe cromozomul 11, în vecinătatea genei *FSHR*, a prezentat o asociere semnificativă cu intervalul scurs între parturiție și instalarea următoarei gestații. Gena *FSHR* este cunoscută pentru rolul său în susținerea funcției reproductive prin transmiterea semnalului hormonal indus de FSH către celulele ovariene.

Pe cromozomul 17 a fost identificat SNP-ul AX-106725114, situat în apropierea genei THOC5. Gena THOC5 codifică subunitatea 5 a complexului THO, o componentă a complexului TREX (Transcription-Export). Acest complex proteic este implicat în stabilirea legăturii dintre transcripție, procesele post-transcripționale și transportul ARN-ului mesager din nucleu către citoplasmă. Astfel, gena THOC5 contribuie indirect la reglarea expresiei genice, asigurând continuitatea dintre sinteza și transportul ARN-ului mesager.

Cele două SNP-uri, AX-106746160 și AX-117080940, au fost identificate pe cromozomul 19, în apropierea genelor TANC2 și TUBD1.

Gena TUBD1 contribuie la organizarea microtubulilor din jurul centrozomului, fiind esențială în formarea corespunzătoare a fusului de diviziune și a cililor motili. TUBD1 este importantă pentru integritatea epiteliului ciliat al oviductelor, unde cilii prezintă rolul de a asigura transportul ovocitei și al embrionului timpuriu spre uter.

Pe cromozomul 21 a fost identificat SNP-ul AX-106743037, localizat în proximitatea genei *ASB2*. Gena *ASB2* codifică o proteină implicată în direcționarea anumitor molecule celulare spre degradare proteazomală, prin intermediul complexelor E3 ubiquitin ligază. Activitatea genei *ASB2* este esențială în dezvoltarea timpurie a embrionului și în formarea placentei. După fecundație, supraviețuirea embrionului depinde foarte mult de dezvoltarea unei placentे funcționale, capabilă să asigure nutriția și oxigenarea acestuia.

SNP-ul AX-106737190, a fost identificat pe cromozomul 23, în vecinătatea genei *BMP6* cu rol important în reglarea osteogenezei, hematopoiezei și metabolismului fierului. Datorită acțiunii sale în ovar, gena *BMP6* contribuie la menținerea dezvoltării foliculare, prevenind atrezia prematură și susținând calitatea ovocitelor.

Analiza numărului de însămânțări per gestație a evidențiat nouă SNP-uri cu potențiale efecte asupra eficienței reproductive. Markerii identificați sunt localizați în apropierea genelor *KALRN*, *TMEM260*, *APBB1*, *EPRS*, *SPRY1*, *IGLL1*, *TUBD1*.

SNP-ul AX-106750211, a fost identificat pe cromozomul 10, în proximitatea genei *TMEM260* care codifică o proteină transmembranară a cărei funcție biologică nu este complet cunoscută. În prezent, nu este descris rolul specific al acestei proteine în reproducție, însă datele transcriptomice disponibile în baza NCBI indică niveluri de expresie crescute ale acesteia în țesutul ovarian la mamifere.

SNP-ul AX-115114961, identificat pe cromozomul 17, este localizat în apropierea genei *IGLL1*, care codifică o proteină implicată în dezvoltarea timpurie a limfocitelor B, celule esențiale pentru inițierea răspunsului imun și producerea de anticorpi.

PhD thesis summary

I. Current State of Knowledge

Chapter 1. SNPs associated with morphological traits in cattle

The present work was motivated by the growing need to understand the underlying causes of declining fertility in cattle, particularly in the context of genetic selection.

Over the past decades, the focus on increasing milk yield has had the unintended consequence of reducing reproductive performance. In this context, interest has grown in identifying genetic variations involved in complex traits, with genetic markers becoming essential tools in modern animal genetics research.

This chapter was designed to provide an overview of these fundamental aspects, with a focus on genetic markers, the structure of the bovine genome, and the association between genetic polymorphisms and quantitative traits of economic importance.

The first part of the chapter presents the main categories of genetic markers used in genotyping, with emphasis on single nucleotide polymorphisms (SNPs) and microsatellites. SNPs are highlighted as the most widely used markers in modern genomic studies due to their high frequency across the genome and even distribution. Their characteristics are described, including their classification based on their effect on the genetic code (synonymous, non-synonymous, missense, nonsense, etc.) and their potential impact on protein function.

The concept of linkage disequilibrium (LD) is also analyzed, referring to the non-random association of certain genetic variants located on the same chromosome and inherited together more frequently than expected by chance.

Another important topic addressed in this chapter is inbreeding, seen as a factor that negatively affects genetic diversity and reproductive performance. The inbreeding coefficient and modern estimation methods are described, including the analysis of extended runs of homozygosity in the genome. This approach provides valuable insights into population structure and dynamics, especially when pedigree information is lacking.

The chapter also discusses the specific features of the bovine genome, emphasizing adaptations typical of ruminants related to digestive function, immune response, reproduction, and lactation. The organization of certain gene families differs significantly in cattle, which helps explain the biological particularities of the species. Furthermore, cattle serve as an important model for studying the complex interactions between genetics and fundamental physiological functions.

Quantitative traits (QTLs) are covered in detail and defined as complex traits influenced by multiple genes and environmental factors. Concepts such as epistasis and pleiotropy are explained, and QTL mapping is presented as a fundamental method for identifying genomic regions involved in the expression of these traits. Concrete examples are provided regarding genes and genomic regions associated with fertility, production, and body development.

A significant portion of the chapter is dedicated to association studies between SNPs and quantitative traits, particularly those investigating the relationship between fertility and milk production. It is emphasized that a negative genetic correlation exists between these two traits, and intensive selection for high productive performance has negatively affected female reproductive capacity. Genes such as *FSHR*, *IGF1*, *LEP*, *GHR*, *STAT5A*, and *PGR* are mentioned, whose differential expression has been associated with reproductive parameters such as gestation rate, superovulatory response, or the incidence of premature calving.

In conclusion, this chapter provides a solid theoretical framework for the use of genetic markers in the study of complex traits in cattle. The information presented highlights the potential of modern genetic analyses to support selection and improvement programs, especially through the integration of genomic data into reproductive evaluations.

II. Personal research

Chapter 2. Establishing potential relationships between external pelvimetry measurements and reproductive indices

This chapter aimed to explore potential relationships between external pelvimetry measurements and reproductive indices in Simmental cows. The doctoral thesis was developed based on the idea that pelvimetric measurements, being easy to perform, could serve as predictive traits for reproductive capacity.

By using external pelvimetry, the selection of animals with superior reproductive performance can be made more efficient, potentially reducing losses caused by dystocia, low fertility, and premature culling of females from the herd.

The study was conducted on a group of 152 Simmental cows, with pelvimetry data collected during 2023–2024. Three instruments were used to determine pelvimetric points: a Martin pelvimeter for rump length and rump width, a zoometric stick for rump height and buttock height, and a laser level (clinometer) for rump angle. All females had been previously genotyped, allowing a more detailed assessment of the relationship between genetic variation, pelvimetric measurements, and reproductive indices.

Descriptive analysis showed that the average rump height was 143.73 cm, with minimal differences from the median, indicating a symmetric distribution without extreme values. The negative kurtosis coefficient suggested a flatter-than-normal distribution around the mean. The kernel density curve revealed a concentration of values between 140 and 145 cm. Rump height is an essential trait for assessing body conformation, and the values obtained align with those reported in the literature.

Buttock height had an average of 126.47 cm, with moderate dispersion and an almost symmetric distribution. The kurtosis coefficient indicated a slightly flattened shape compared to the normal curve. Body condition score (BCS), age, and number of calvings were considered influential factors for this trait. Cows with optimal BCS tend to have well-developed pelvic structures and appropriate buttock height, which may contribute to better reproductive capacity.

The average rump angle was -0.24° , indicating a slightly downward orientation toward the caudal region. The median value was 0° , and the distribution was balanced, with slight positive skewness and negative kurtosis. Rump inclination influences fetal positioning in the birth canal and is associated with calving ease and the longevity of females in the herd. An excessively sloped or prominent rump is considered unfavorable for parturition.

Rump length averaged 54.25 cm, with a near-normal distribution and low variation. The histogram peaked around the mean. This trait is influenced by genetic, nutritional, and hormonal

factors. The values obtained were consistent with those reported in other Simmental herds, indicating good uniformity within the population.

Rump width had a mean of 56.68 cm and a median very close to that value. The slight negative skewness and kurtosis near zero suggested an almost normal distribution. The low standard error indicated a precise mean estimate. The recorded values were within the acceptable limits for the Simmental breed, reflecting moderate variability for this trait.

Regarding reproductive indices, the average gestation length (GL) was 282.73 days, with strong negative skewness and high kurtosis, indicating a leptokurtic distribution with extreme values caused by the presence of abortions. Literature data confirm that fetal sex, female age, type of gestation, and heat stress can influence GL.

The calving interval (CI) averaged 425.96 days, exceeding the optimal range for Simmental cattle. Positive skewness and the gap between mean and median suggested a distribution shifted toward higher values. Postpartum uterine conditions, poor estrus detection, and genetic influences can prolong this interval, impacting economic efficiency.

The number of inseminations per gestation (NIPG) had a mean of 1.90, indicating moderate fertility. The distribution was balanced, and the average suggests that most cows conceived after the first or second artificial insemination.

The service period (SP) averaged 174.30 days and showed high variability, as indicated by the high standard deviation and wide range between minimum and maximum values. The positive skewness suggests a predominance of higher values. Factors influencing this period include reproductive disorders, negative energy balance, and uncorrected postpartum metabolic status.

In conclusion, the results presented in this chapter confirm that external pelvimetry measurements can provide relevant information about the reproductive potential of Simmental cows. Integrating such data into routine evaluations may support the selection of females with favorable pelvic conformation and help prevent dystocia, improve fertility, and optimize herd reproductive performance.

Chapter 3. Study of SNP associations with external pelvimetry measurements

The analysis presented in this chapter aimed to identify associations between SNP markers and external pelvimetry traits, in order to highlight genomic regions potentially involved in determining pelvic conformation.

For rump height, seven associated SNPs were identified on chromosomes 1, 3, 4, 7, and 14. On chromosome 1, two SNPs (AX-106723587 and AX-106750655) were located near the *CLSTN2* gene, previously reported to influence hip width. The expression of *CLSTN2* is linked to glucose and insulin metabolism, indirectly affecting reproductive processes and sexual maturity.

SNP AX-185119475, located on chromosome 3, was found near the *DPYD* gene, which is involved in pyrimidine degradation and metabolic balance, potentially influencing the development of bone structures in this region. On chromosome 4, SNP AX-106763743 was

identified near the *FBXL13* gene, suggesting a possible role in the growth and development of pelvic bones.

SNP AX-106753436, located on chromosome 7, was identified near the *SEMA6A* gene, which may influence rump height through its effects on muscle development, closely related to pelvic bone structure. On chromosome 14, SNPs located near *SAMD12* suggest a pleiotropic effect of this gene on pelvic conformation.

Regarding buttock height, six SNPs were identified on chromosomes 3, 4, 14, and 20. SNP AX-106733516 is located near the *SH3BP4* gene, which regulates mTORC1 activity and influences essential processes related to cell growth and homeostasis.

On chromosome 4, SNPs AX-106736322 and AX-124375871 were found near the *FBXL13* and *RSBNIL* genes. *RSBNIL* is active in the nucleus and involved in protein expression regulation; it has also been associated with body length and ilium width in buffalo.

SNPs identified on chromosome 14 were located near *SAMD12*, with alleles T and G associated with variations in buttock height. On chromosome 20, SNP AX-106731384 is located near *FBXL7*, a gene known for its role in cell cycle regulation and musculoskeletal development.

The analysis of SNPs associated with rump angle revealed seven SNPs located on chromosomes 3, 7, 16, and 23. On chromosome 3, three SNPs were found near *DPYD*, suggesting an influence on pelvic bone development. SNP AX-106727722, located on chromosome 7, is near the *FSTL4* gene, a potential marker for oocyte quality and a regulator of ovarian function.

On chromosome 16, SNPs AX-106742186 and AX-106724034 were found near the *ABL2* and *CAV2.3* genes. *ABL2* is involved in cytoskeletal regulation and metabolic processes, while *CAV2.3* encodes calcium channels essential for pelvic structure development. On chromosome 23, SNP AX-124384326 was found near *RUNX2*, a transcription factor essential for bone formation and chondrocyte maturation.

For rump length, three SNPs were identified on chromosomes 16 and 23. On chromosome 16, SNP AX-106752137 is located near *CAV2.3*, and on chromosome 23, SNP AX-117088037 is located near *DST*. *DST* is a gene essential for maintaining cytoskeletal stability and has been previously associated with rump length.

In the analysis of rump width, five SNPs were identified on chromosomes 1, 10, and 16. On chromosome 1, SNPs AX-106742670 and AX-115103182 were found near the *DCBLD2* gene, which is involved in cell migration, cellular interaction, and pelvic bone development. SNPs AX-106763243 and AX-124386523 on chromosome 10 were located near the *FRMD6* gene, which is involved in cellular signaling and the regulation of cellular senescence. *FRMD6* activates the Hippo signaling pathway by stimulating MST kinases and inactivating YAP/TAZ proteins, which are essential for regulating cell growth and development.

SNP AX-106724034, also identified in the analysis of rump angle, is located on chromosome 16 near *CAV2.3*, confirming its multiple roles in influencing pelvic conformation.

The results obtained in this chapter confirm that the analyzed genetic markers may influence the phenotypic variability of external pelvic traits. The identification of these SNPs, along with nearby candidate genes, contributes to a better understanding of the genetic basis of pelvic conformation in Simmental cows. These findings offer a starting point for genomic-assisted selection aimed at improving reproductive performance.

Chapter 4. Study of SNP associations with reproductive indices

This chapter aimed to identify associations between SNPs and the main reproductive indices analyzed: gestation length (GL), calving interval (CI), service period (SP), and number of inseminations per gestation (NIPG).

The analysis of gestation length revealed eight SNPs located on chromosomes 1, 6, 11, 13, 21, and 23. These were found near genes such as *KALRN*, *AFF1*, *SFXN5*, *CTNNB1*, *SLC24A4*, and *RREB1*. SNP AX-106739894 is located near *KALRN*, which is involved in preparing the endometrium for parturition. SNP AX-106762392 lies close to *CTNNB1*, a gene contributing to embryo implantation and maternal recognition of pregnancy.

SNP AX-106755522, located on chromosome 6, is near *AFF1*, which plays an essential role in gene transcription regulation as part of the SEC complex. *SFXN5*, a mitochondrial membrane protein, is involved in metabolite transport and has been associated with early sexual maturity. On chromosome 21, three SNPs (AX-115099119, AX-117079866, AX-117079988) were associated with gestation length in the analyzed cattle and are located near *SLC24A4*. This gene plays a role in calcium homeostasis and cellular signaling and has been linked to postpartum fertility. On chromosome 23, SNP AX-106720396 is located near *RREB1*, a gene known for its role in embryonic development and mammary gland formation.

The negative estimated values associated with the identified SNPs suggest that alternative alleles may contribute to shorter gestation length, indicating a possible genetic impact on this parameter.

Regarding calving interval, a total of ten SNPs showed significant associations. The markers were located on chromosomes 6, 11, 13, 16, 17, 19, and 21, near genes such as *AFF1*, *ACOXL*, *SFXN5*, *CD40*, *EPRS*, *SPRY1*, *TANC2*, and *SLC24A4*.

SNP AX-106744858 was located near *CD40*, a receptor essential in adaptive immune response and in interactions between the trophoblast and endometrium, as well as in maintaining pregnancy. SNP AX-117086508 is found near *ACOXL*, which encodes a protein involved in lipid metabolism, particularly in the peroxisomal oxidation of fatty acids.

SNP AX-117081936, located on chromosome 16, is near *EPRS*, a bifunctional enzyme involved in protein synthesis and regulation of the translation of mRNAs associated with inflammation. On chromosome 17, SNP AX-106758358 showed two contrasting effects. This SNP is located near *SPRY1*, an intracellular inhibitor of the FGF/ERK signaling pathway. When growth factors activate the RTK/MAPK pathway, *SPRY1* is expressed to limit the intensity of the response.

SNP AX-106746160, identified on chromosome 19, is located near *TANC2*, a gene involved in the regulation of neuronal development and synaptic connections.

Statistical analysis revealed eight SNPs associated with the interval between calving and the establishment of the next pregnancy (SP). SNP AX-106730166 was identified on chromosome 1, near *ACAP2*, which encodes a protein involved in membrane trafficking and actin cytoskeleton rearrangement. On chromosome 3, SNP AX-106734452 was identified with two different contrast values and is located near *RGS5*, a gene involved in regulating G protein-coupled receptor signaling. *RGS5* influences vascular tone, smooth muscle cell differentiation, and inflammatory responses.

SNP AX-117085014, located on chromosome 11 near the *FSHR* gene, showed a significant association with the service period. *FSHR* plays a crucial role in reproductive function by transmitting FSH-induced hormonal signals to ovarian cells.

On chromosome 17, SNP AX-106725114 is located near *THOC5*, which encodes subunit 5 of the THO complex, part of the TREX (Transcription-Export) complex. This protein complex connects transcription, post-transcriptional processes, and mRNA export from the nucleus to the cytoplasm, thereby indirectly regulating gene expression.

Two SNPs, AX-106746160 and AX-117080940, were identified on chromosome 19, near *TANC2* and *TUBD1*. *TUBD1* is involved in organizing microtubules around the centrosome, crucial for proper spindle formation and motile cilia function. It plays a key role in maintaining the ciliated epithelium of the oviduct, where cilia help transport the oocyte and early embryo to the uterus.

On chromosome 21, SNP AX-106743037 was located near *ASB2*, which encodes a protein involved in directing specific cellular molecules for proteasomal degradation via E3 ubiquitin ligase complexes. *ASB2* is essential in early embryonic development and placental formation. Following fertilization, embryonic survival largely depends on the development of a functional placenta capable of ensuring nutrient and oxygen supply.

SNP AX-106737190, identified on chromosome 23, is located near *BMP6*, a gene with important roles in regulating osteogenesis, hematopoiesis, and iron metabolism. Due to its action in the ovary, *BMP6* supports follicular development, prevents premature atresia, and helps maintain oocyte quality.

The analysis of the number of inseminations per gestation revealed nine SNPs with potential effects on reproductive efficiency. The identified markers are located near genes such as *KALRN*, *TMEM260*, *APBB1*, *EPRS*, *SPRY1*, *IGLL1*, and *TUBD1*.

SNP AX-106750211, identified on chromosome 10, is located near *TMEM260*, which encodes a transmembrane protein with an incompletely understood function. Although its specific role in reproduction is not yet defined, transcriptomic data from NCBI indicate high expression levels of this gene in ovarian tissue across several mammalian species.

SNP AX-115114961, identified on chromosome 17, is located near *IGLL1*, a gene encoding a protein involved in the early development of B lymphocytes, essential for initiating immune responses and antibody production.