

CARACTERIZAÇÃO DE RECURSOS GENÉTICOS ANIMAIS COMO PONTE DO MELHORAMENTO TRADICIONAL PARA O MELHORAMENTO ATUAL E FUTURO

Mário Luiz Martinez
Embrapa Gado de Leite, Juiz de Fora, MG

INTRODUÇÃO

A caracterização de uma determinada raça ou espécie pode ser realizada através de suas propriedades fenotípicas, morfológicas e fisiológicas, sua origem, seu habitat e distribuição geográfica, assim como por parâmetros genéticos (Del Lama et al., 1996; Hernandez et al., 1997). A caracterização genética de populações, raças e espécies permite se estudar a variabilidade genética, que é fundamental para o planejamento dos programas de melhoramento (Machugh et al. 1994).

Nos estudos de genética de populações, é essencial o conhecimento de parâmetros que possam caracterizar as diferentes populações. No contexto dos melhoristas, o conhecimento das médias e das variâncias das características são os parâmetros mais importantes. Todavia, o que se tem em geral são estimativas obtidas em amostras das populações, que servem então para caracterizá-las. Este é na realidade o primeiro passo que necessita ser dado para que se possa utilizar racionalmente os recursos genéticos disponíveis.

O melhoramento tradicional sempre se utilizou do conhecimento do desempenho dos indivíduos em um determinado ambiente para avaliá-los. As informações sobre as médias e variâncias das características quantitativas, morfológicas e qualitativas têm sido utilizadas com maior ou menor intensidade em qualquer programa que objetive maior desempenho econômico da população. A caracterização dos indivíduos, levando-se em conta o seu ambiente, é importante devido aos aspectos associados à interação genótipo-ambiente. Assim, é relevante considerar na caracterização todos os atributos relativos à adaptabilidade, sobrevivência e desempenho produtivo dos indivíduos em diversos ambientes. As estimativas dos parâmetros destes atributos permitirão uma utilização mais eficiente dos recursos genéticos.

Até recentemente, todas as decisões importantes sobre o melhoramento genético das populações eram baseadas apenas nas informações fenotípicas (médias e variâncias) das características. As informações sobre peso dos animais, produção de leite, ganho de peso, produção de ovos, tamanho de leitegada, etc., eram utilizadas para se estimar o mérito genético dos indivíduos. Com base nas estimativas destes méritos, os melhoristas tomam as decisões de como proceder para alcançar os seus objetivos de seleção.

Atualmente, com o avanço da genética molecular, que permitiu o estabelecimento de mapas de ligações saturados de marcadores genéticos nas diversas espécies de interesse econômico, a visão dos melhoristas tende a se ampliar. A caracterização dos indivíduos ao nível molecular certamente irá contribuir significativamente para um melhor aproveitamento dos nossos recursos genéticos. Esta é uma nova visão do melhoramento.

As ferramentas fornecidas pela revolução do DNA, sem dúvida, revelarão muito da biologia das características de importância econômica. Todavia, existe muita incerteza de como essas novas informações irão afetar o melhoramento animal.

Charlie Smith, em 1967, previu como as maiores descobertas dos trabalhos então recentes, com marcadores, poderiam impactar o melhoramento animal (Smith, 1967). As principais conclusões, segundo ele, foram: 1) “quando a seleção tradicional é efetiva, as informações sobre loci podem adicionar muito pouco”; 2) “quando a seleção tradicional não é muito efetiva, como para as características de baixa herdabilidade, ou se a seleção indireta baseada em parentes deve ser usada (como para as características dependentes do sexo ou de carcaça), informações sobre loci podem ser significativamente importantes para o aumento da taxa de ganho genético”; 3) “a estimativa do efeito dos loci é importante e estimativas de baixa confiabilidade podem levar à perda de ganho”. Essas conclusões são ainda válidas e indicam a necessidade de se usar as informações genômicas de forma inovativa, enquanto se avaliam cuidadosamente as informações atualmente proporcionadas por marcadores genéticos.

Um maior entendimento da variabilidade genética entre indivíduos poderá ser útil no desenvolvimento de programas de melhoramento mais racionais (Loftus et al. 1994). Assim, a seleção de indivíduos para a reprodução não se dará mais apenas com base em informações fenotípicas, mas também através do conhecimento dos efeitos de seus genes. O ganho advindo desta nova tecnologia será tanto maior quanto mais difícil for avaliar as características que se deseja selecionar.

O objetivo deste trabalho é apresentar com um pouco mais de detalhes os aspectos ligeiramente abordados na introdução, sobre a mudança da base tecnológica disponível aos melhoristas para executarem a seleção. Em momento algum tive a ambição de esgotar o assunto e muito menos de ser o dono da verdade. A maioria do conhecimento aqui reportado foi obtida através da consulta aos diversos trabalhos publicados sobre o assunto.

MELHORAMENTO TRADICIONAL E (OU) ARTE

No início do século, o melhoramento animal era considerado como uma arte. Durante a metade do século, a arte foi parcialmente transformada em ciência. Em tempos e intensidades diferentes, os princípios científicos desenvolvidos têm sido incorporados pela indústria em várias espécies e classes de animais domésticos (por exemplo, gado de leite, corte, suínos, aves, etc.), mas em grau diferente devido à biologia e ao potencial de cada classe. A implementação de indústrias orientadas para o lucro trouxe o foco para a economicidade da produção animal, que era freqüentemente negligenciada durante a fase da arte e no início da fase de desenvolvimento da fase da ciência. A industrialização do melhoramento para determinadas classes de animais domésticos foi seguida da oportunidade, de grandes organizações, de comercializarem produtos geneticamente melhorados. Para algumas classes manejadas extensivamente (por exemplo, gado de corte e ovelhas), os melhoradores não têm, em geral, dado ênfase aos aspectos econômicos da produção, mas, sim, enfatizado os aspectos do “o que será vendável” na indústria de animais puros orientados para as exposições. O sucesso na venda do “tipo certo no tempo certo” tem retardado a aceitação dos testes de desempenho, avaliações genéticas, etc., principalmente nos países localizados nas regiões tropicais. A mudança de conceitos e objetivos tem sido lenta, embora nos países temperados a evolução tenha sido expressiva.

Durante os últimos 50 anos, novas tecnologias têm sido desenvolvidas e incorporadas nas metodologias de melhoramento. A inseminação artificial tornou-se uma parte dominante do melhoramento do gado de leite. Ela provocou mudanças drásticas na forma de testar e selecionar indivíduos, de predizer mérito genético e disseminar o material genético. O impacto dessa tecnologia em aves e gado de corte não tem sido tão expressivo quanto em gado de leite, mas tem sido significativo. A suinocultura está rapidamente incorporando a inseminação artificial após uma indicação mais precisa dos machos superiores que são provenientes de testes, predições do mérito genético e seleção.

O melhoramento até a década passada foi baseado principalmente naquilo que poderia ser observado ou medido em nível fenotípico, tais como peso corporal, ganho de peso, peso de leite, teor de constituintes do leite, tamanho de leitegada, número e peso de ovos, etc. (Haley, 1991; Muir, 1999). Infelizmente, as características deste tipo são também influenciadas pelos fatores ao acaso do ambiente, tais como a qualidade da alimentação, temperatura, doenças, etc. Esses fatores ambientais diminuem consideravelmente a precisão da seleção fenotípica, pois indivíduos com alto mérito genético mas em condições ambientais desfavoráveis tendem a ser eliminados, enquanto aqueles de baixo mérito genético mas em condições ambientais favoráveis tendem a ser mantidos para a reprodução de novas gerações (Falconer e Mackay, 1996). É evidente que os fatores casuais do ambiente são uma barreira ao melhoramento genético das populações. Todavia, problemas maiores são aqueles associados às características que se expressam em apenas um dos sexos, como a produção de leite ou ovos, e as características que não se pode medir em ambos os sexos, como, por exemplo, resistência a doenças ou qualidade de carne. Nestes casos, o melhorista deve se basear totalmente no *pedigree* para tomar as decisões de quais indivíduos selecionar. O desejo dos melhoristas tem sido sempre o de conhecer diretamente o valor genético do indivíduo, livre dos efeitos do meio ambiente e sobre todos os indivíduos independente do sexo ou da habilidade de se medir o fenótipo.

MELHORAMENTO ATUAL E FUTURO

A habilidade do melhorista em reconhecer aqueles animais que possuem alelos ou combinação de alelos que aumentam a produção é muito limitada. A seleção clássica é baseada no fenótipo do indivíduo e, em muitas situações, o fenótipo não se expressa no indivíduo (ex. características ligadas ao sexo, como, leite e produção de ovos) ou é difícil de medir (ex. eficiência alimentar, resistência a doenças, adaptação). E, em muitas situações, o fenótipo não é uma indicação precisa do genótipo. Isto deriva do fato de que a variação genética em produtividade depende da variação alélica em um grande número de loci e a expressão gênica destes loci é altamente afetada pelos fatores do meio ambiente.

Nesta situação, diz-se que a variação da característica ou a variação genética é de natureza quantitativa; e o locus individual que afeta a expressão da característica é denominado QTL (locus da característica quantitativa) (Geldermann, 1975). Além disto, produtividade e adaptação são características compostas, consistindo de muitos componentes e, freqüentemente, existem correlações genéticas negativas entre alguns destes componentes (ex. quantidade de leite e teor de proteína ou gordura do leite). Isto diminui a resposta à seleção para cada um dos componentes da característica (De Koning e Weller, 1994).

Para superar essas limitações, os melhoristas utilizam métodos baseados no fato de que os parentes (pais, avós, tios, sobrinhos, irmãos etc.) apresentam parte de uma mesma composição genética. Consequentemente, medidas do desempenho fenotípico de parentes fornecem informações sobre o genótipo de um dado indivíduo relacionado. Estes métodos são conhecidos como seleção pelo *pedigree*, seleção de família, ou teste de progênie, dependendo do tipo de parente usado. Todavia, mesmo quando estes métodos são utilizados de uma forma ótima, a taxa de progresso genético é bem menor do que aquela que seria possível se houvesse perfeita informação genética. Além disso, a maioria das tentativas, baseadas nestes métodos, em combinar a produtividade das raças européias com a adaptação das raças nativas, tem falhado. Isto é devido, principalmente, à incapacidade de selecionar simultaneamente para várias características. Particularmente, problemática é a necessidade de avaliar indivíduos simultaneamente para produtividade, e para adaptação aos estresses climático ou resistência a doença, que reduz a produtividade. Os métodos clássicos de seleção não são também capazes de identificar a presença, nas raças nativas, de variantes de um ou mais alelo raro de um QTL que afeta positivamente a produtividade ou a qualidade dos produtos (Soller e Beckmann, 1989). Estes variantes são denominados “cryptic” (escondidos) porque sua presença é mantida encoberta devido à baixa produtividade da raça nativa, que em geral tem uma grande proporção de variantes dos alelos de um QTL que afetam negativamente a característica.

Mundialmente está se realizando muita pesquisa em genética molecular para criar conhecimento para a seleção assistida por marcadores (MAS) através dos mapas de genes. Embora seja uma nova tecnologia, ela é basicamente outra forma em potencial de se realizar a seleção. Estes marcadores são novos “indicadores de características” nos dados observados que contribuem para a precisão da estimativa do mérito genético do indivíduo. Eles são semelhantes as herdabilidades e correlações genéticas entre as características quantitativas.

A seleção para alelos em loci de característica quantitativa (QTL) ou em loci de característica de importância econômica (ETL) é também uma nova forma de seleção genética. Os princípios envolvidos nas técnicas da genética quantitativa são relevantes para as formas de seleção que são qualitativas. Os quatro componentes do progresso genético, a variabilidade genética, o intervalo de gerações, a intensidade de seleção e a precisão têm os seus equivalentes na seleção assistida por marcadores e na seleção por alelos de um QTL. As decisões de que selecionar devem ser baseadas nos aspectos econômicos para que o produto genético possa ser usado comercialmente e o procedimento de seleção a ser utilizado certamente será uma combinação da seleção quantitativa, MAS e seleção de alelos de QTLs.

O desenvolvimento de marcadores genéticos e os mapas de ligação têm permitido que os loci que afetam características quantitativas e qualitativas (QTL ou genes de efeito maior) sejam mapeados. As ferramentas fornecidas pela revolução do DNA, sem dúvida, revelarão muito da biologia das características de importância econômica. Vários trabalhos (Beever et al., 1990; Bovenhuis et al., 1992; Crawford et al., 1994; Georges et al., 1995; Hetzel et al., 1997) têm sido realizados para investigar partes do genoma que contém genes que afetam características de

interesse, mas sem se ter conhecimento de haver locus de efeito suficientemente grande que seja importante manipulá-los individualmente.

▪ Mapas Genômicos

Os métodos usados para “descobrir” polimorfismos ao nível do DNA são ao acaso, ou seja, o polimorfismo descoberto pode estar localizado em qualquer posição do genoma. Para máxima utilidade, depois de se descobrir marcadores com DNA polimórfico, eles devem ser mapeados, uns em relação aos outros. Para isto é necessário que eles estejam segregando juntos em uma mesma família. Através dos genótipos dos pais e da progênie de cada família com relação a um determinado par de marcadores, é possível determinar se eles estão sendo transmitidos juntos (ligados) ou independentemente, e, se eles estiverem ligados, determinar a proporção de recombinação entre eles. Se um ou ambos os pais são heterozigotos para ambos os marcadores, informações sobre ligação e recombinação podem ser obtidas através da distribuição dos marcadores entre os genótipos das progênies.

Amostras de DNA podem ser armazenadas indefinidamente, e apenas quantidades diminutas são necessárias para análise de polimorfismo. Mapear um novo gene marcador requer obter informações de sua segregação juntamente com outros marcadores segregando em uma mesma família. À medida que um laboratório continua a identificar o genótipo dos membros de uma família com relação a outros marcadores polimórficos que são descobertos, informações sobre a segregação de mais e mais marcadores irão se acumulando nos membros daquela família. Conseqüentemente, quando um novo marcador é descoberto, ele pode ser mapeado facilmente através da análise do genótipo dos membros da família. A informação acumulada sobre a segregação dos marcadores anteriormente mapeados é então usada para identificar novos marcadores que estejam ligados a estes, e também o grau de recombinação entre o novo marcador e o mais próximo marcador anteriormente identificado. Não é necessário fazer novamente a análise do genótipo de nenhum dos marcadores anteriormente identificados. Desta forma, com o passar do tempo se vai construindo o mapa do genoma de uma espécie ou raça.

Embora qualquer grupo de famílias possa ser usado para o mapeamento de marcadores polimórficos, é de maior utilidade que os pais das famílias sejam os mais heterozigotos possíveis, além de serem também as maiores possíveis. É por isso que o grupo de famílias usado para o mapeamento bovino consiste de grandes famílias, de irmãos-completos produzidos por múltipla ovulação e transferência de embriões, ou de meio-irmãos (Barendse et al., 1994; Bishop et al., 1994).

Até o momento, quase todos os marcadores incluídos nos mapas genômicos são RFLP (RESTRICTION FRAGMENT LENGTH POLYMORPHISMS) ou SSCP (SINGLE STRAND CONFORMATION POLYMORPHISMS) baseados em conhecidos genes clonados, ou anônimos marcadores microssatélites, usualmente do tipo poli (TG). Marcadores baseados em genes conhecidos são importantes para “amarrar” mapas de diferentes espécies (O'Brien et al., 1993). Marcadores baseados em microssatélites são importantes pela sua facilidade na análise do genótipo e por proporcionarem mapas de densidade quase que ilimitada (Beckmann e Soller, 1990).

▪ Associação em nível de DNA polimórfico e variação do QTL

Atualmente duas maneiras básicas estão sendo utilizadas para se detectar a associação entre marcadores e variação do QTL. Uma é a do “gene candidato” (Rothschild e Soller, 1997), que é baseada no estudo da variação de uma característica em relação à variação do nível do DNA em genes conhecidos, julgados diretamente envolvidos na fisiologia e desenvolvimento da característica em estudo. Quando tais associações são identificadas, a seleção pode ser baseada na variante conhecida do gene, identificado como tendo efeito positivo sobre a característica. A outra forma é o “mapa de ligação”, que envolve mapear QTL em uma região específica do cromossoma através da ligação a um marcador anônimo; estabelecer associação entre alelos específicos do marcador e alelos de efeitos positivos ou negativos no QTL, e então basear a seleção no alelo do marcador.

1) Genes candidatos

A forma de genes candidatos de identificar associação entre marcadores e QTL tem produzido alguns bons resultados. Isto inclui a associação entre variantes da kappa-caseína e lactalbumina em gado e a produção de proteína do leite e a qualidade do queijo (Bovenhuis e

Weller, 1994); entre variantes RFLP do receptor do estrogênio e fertilidade (Rothschild et al., 1994); entre variantes SSCP do locus do hormônio de crescimento em bovinos e a porcentagem de proteína do leite. Em galinhas, viroses endógenas, como um grupo, dão grande indicação de estarem associadas com a variação genética em produtividade (Gavora et al., 1991; Iraqi et al., 1994; Iraqi et al., 1991).

Estudos de simulação têm indicado que em pequenas populações fechadas, apenas um pequeno número de diferentes variantes de um determinado gene é necessário ser mantido. Admitindo que a estrutura de um variante do gene candidato também representa um variante funcional, uma simples análise de variância considerando as variantes estruturais como a variável independente, e o valor da característica como a variável dependente, é necessário para identificar associação entre variante da estrutura de DNA e a característica em estudo.

O uso de genes candidatos nesses tipos de análise é muito atrativo, pois é fácil de aplicar e os resultados, quando positivos, podem ser usados por MAS em todas as populações que tenham o variante positivo do gene candidato. Contudo, até o momento, apenas cerca de 2000 genes foram clonados de um total de 100.000 estimados serem funcionais em vertebrados. Isto significa que a grande maioria dos QTLs provavelmente será encontrada entre o restante 98% dos genes ainda não clonados.

2) Mapas de ligação

a) Mapeamento do QTL em cruzamento entre duas linhagens consangüíneas - O princípio básico desta forma de mapear QTL é bem ilustrado usando o cruzamento entre linhagens consangüíneas (Soller, 1974; Soller et al., 1976). Considere, por exemplo, duas linhagens consangüíneas que difiram em um locus de um marcador, M, tal que a linhagem 1 tenha genótipo MM e a linhagem 2, genótipo mm. Se a região do cromossoma próximo ao marcador é uma em que não existe nenhum QTL que afete a característica em estudo, a média esperada da característica dos indivíduos F2 de genótipo MM será a mesma dos indivíduos F2 de genótipo mm. Contudo, se próximo ao marcador existe um QTL denominado A que afete a característica, de maneira que o genótipo da linhagem 1 é MA/MA e da linhagem 2 é ma/ma, uma comparação entre a média da característica dos indivíduos F2 com genótipos MM e mm irá refletir apenas o efeito quantitativo do genótipo AA comparado com o genótipo aa. Uma diferença significativa entre os genótipos MM e mm da população de F2 será indicativo de um QTL nas proximidades do marcador M, indicando assim uma ligação. Vários resultados, baseados neste tipo de delineamento, têm sido reportado em plantas (Edwards et al., 1987; Kahler e Wehrhahn, 1986; Paterson et al., 1988; Stuber et al., 1992; Weller, 1987; Weller et al., 1988).

b) Mapeamento do QTL dentro de populações puras - Em populações puras, tais como aves ou gado, alelos dos marcadores e do QTL são esperados estarem em equilíbrio de ligação, ou então próximo deste equilíbrio, a não ser que o marcador e o QTL estejam muito próximos um do outro. Neste caso, as relações entre alelos do marcador e do QTL serão diferentes entre os cromossomos que estiverem segregando na população. Isto é, alguns cromossomos estarão “carregando” a combinação MA, outros Ma, outros mA e outros ma; e os indivíduos na população “carregarão” todas as combinações possíveis destes gametas. Desde que apenas os indivíduos heterozigotos (MA/ma ou MA/mA) são informativos para as análises de ligação, isto significa que quando marcadores com apenas dois alelos são usados, uma grande porção de indivíduos da população não será informativa para este tipo de estudo. Mesmo nesta situação haverá indivíduos que serão heterozigotos em ambos os loci (do marcador e do QTL), e o mapeamento do QTL será baseado em relações específicas entre os alelos do marcador e do QTL das progênies destes indivíduos. Quando marcadores com múltiplos alelos (polialélicos) são usados, a proporção de indivíduos heterozigotos para os dois loci será muito maior.

Em um delineamento de irmãos completos, uma grande família é formada através do acasalamento de dois indivíduos. Se um é heterozigoto para o marcador e o outro é homozigoto, haverá dois tipos de genótipos para o marcador, entre as progênies. Se ambos os pais são heterozigotos para os mesmos alelos do marcador, haverá três tipos de genótipo entre as progênies; e quatro tipos se ambos os pais são heterozigotos, porém com alelos diferentes para o marcador (marcador polialélico). Em qualquer situação, o estudo da ligação é baseado na diferença entre os valores da característica das progênies com diferentes genótipos para o marcador. A potência das

análises estatísticas baseadas em uma única família de irmãos-completos é muito limitada, pois os pais de uma única família, mesmo que heterozigotos para o marcador, podem não ser heterozigotos para o QTL. Desta forma, a análise de ligação geralmente requer a combinação das informações de diversas famílias. Existem outros tipos de delineamentos estatísticos que permitem uma análise eficiente (Knott e Haley, 1992; Soller e Genizi, 1978; Andersson et al., 1994; Plotsky et al., 1993).

No delineamento de meio-irmãos, uma grande família é formada através do acasalamento de um único indivíduo, geralmente um macho, com muitas fêmeas. Se o pai em comum (macho) é heterozigoto para o marcador, a progênie pode ser dividida em dois grupos, de acordo com o alelo marcador transmitido pelo pai em comum. A análise é então realizada da mesma forma que a de irmãos-completos (Soller e Genizi, 1978; Weller et al., 1990; Anderson-Eklund e Rendel, 1993; De Koning e Weller, 1994; Geldermann et al., 1985; Georges et al., 1995; Gonyon et al., 1987; Martínez et al., 1998 a, b).

c) Mapeamento do QTL através do cruzamento de duas populações - Um delineamento especial, que combina algumas características do cruzamento entre linhagens consanguíneas, pode ser utilizado para mapear QTL através do cruzamento entre populações que estejam segregando os mesmos alelos dos marcadores, mas estão próximo ou já tenham fixados os alelos do QTL que afeta a característica de interesse (Beckmann e Soller, 1988). Este tipo de delineamento é particularmente apropriado para mapear QTL associado a resistência a doenças, adaptação e produtividade em cruzamento entre raças nativas e exóticas.

▪ **Seleção com Auxílio de Marcador (MAS)**

A combinação do desenvolvimento científico e tecnológico permitiu que no início da década de 80, houvesse metodologia disponível para identificar genótipos para produtividade e adaptação, diretamente ao nível do DNA. Isto abre um novo “caminho” para o desenvolvimento e implementação de programas de melhoramento genético que são baseados na seleção ao nível do DNA do indivíduo. Nestes programas, variantes na estrutura do DNA em um determinado locus serve como um “marcador” da presença de alelos tendo efeitos positivos ou negativos no QTL que afeta a característica. A seleção de indivíduos que possuem alelos favoráveis no QTL, baseada na avaliação direta de seu DNA, é denominada de seleção com auxílio de marcador (MAS) (Smith e Simpson, 1986; Soller, 1994; Soller e Beckmann, 1983, 1989). MAS, quando comparada à seleção baseada no fenótipo, pode ser mais precisa, pois não é afetada pelos efeitos do meio ambiente, não é limitada a um sexo e não requer testes caros ou que destruam o indivíduo. MAS pode ser realizada bem cedo na vida do indivíduo, reduzindo o intervalo entre gerações; pode incluir todos os indivíduos e mesmo aqueles indivíduos que ainda não nasceram, através da análise do genótipo do embrião, e assim aumentar a intensidade de seleção.

Desde que MAS analise a variação alélica de cada QTL, ela pode ser capaz de identificar algum variante de um alelo “escondido” em raças nativas. MAS pode permitir a identificação e a rápida introgressão de alguns poucos alelos do QTL de raças melhoradas que aumentem a produção em raças nativas adaptadas, ou para a transferência de locus específicos associados a resistência das raças adaptadas ou nativas para as raças melhoradas (Beckmann e Soller, 1987).

▪ **Impacto da Tecnologia de Marcadores**

A seleção com auxílio de marcadores (MAS) utiliza-se das informações de regiões específicas dos cromossomos, em que os genes que afetam as características quantitativas (QTL) estão localizados, para identificar indivíduos com combinações favoráveis de QTLs. Existem três fases no desenvolvimento de programas de seleção com auxílio de marcadores. Na fase de detecção, os polimorfismos do DNA são usados com marcadores para detectar QTL que estejam segregando em determinadas populações com frequências alélicas específicas. Um ou mais alelos associados com o QTL são identificados, o efeito do alelo do QTL determinado e a sua posição no genoma é estimada. Na fase de avaliação, os marcadores são testados em populações alvo ou em famílias para determinar se o QTL está segregando nestas populações. Na fase de implementações os marcadores são utilizados dentro e entre famílias para gerarem um banco de dados de genótipos. Estes dados serão então combinados com as informações fenotípicas e de *pedigree* na avaliação do mérito genético dos indivíduos dentro de uma população.

Vários QTLs têm sido detectados em populações experimentais e comerciais de gado, suínos e ovelhas. Em gado de corte, QTLs têm sido detectados para peso ao nascimento (Rocha et al., 1992), desenvolvimento de chifre (Georges et al., 1993b), crescimento na pré-desmama, gordura e área do olho do lombo (Beever et al., 1990), hipertrofia muscular (Grobet et al., 1997) e doença de Pompe (Reichmann et al., 1994). Em gado de leite têm sido reportados marcadores para produção de leite e seus componentes (Cowan et al., 1990; Hoeschele e Meinert, 1990; Bovenhuis et al., 1992; Georges et al., 1995), para produção de queijo (Graham et al., 1984), para a síndrome de "Weaver" (Georges et al., 1993a) e para BLAD (Shuster et al., 1992; Kehrli et al., 1994). Em suínos, QTLs têm sido reportados para fertilidade (Rothschild et al., 1996), crescimento do nascimento até 30 kg, espessura média de toucinho e porcentagem de gordura abdominal (Andersson et al., 1994). Em ovelhas, um QTL tem sido reportado para fecundidade (Montgomery et al., 1993) e hipertrofia muscular (Cockett et al., 1994). Em aves, Van Kaam et al. (1998) realizaram uma varredura no genoma utilizando 368 marcadores microssatélites e identificaram QTLs afetando o consumo de alimentos e o peso aos 48 dias. Tuiskula-Haavisto et al. (1998) localizaram genes afetando a qualidade de ovos, enquanto Szydlowski e Szwaczkowski (1998) identificaram QTL associados ao peso corporal, produção inicial de ovos, peso médio dos ovos e idade à maturidade sexual.

Vários estudos de simulação têm comparado os programas de seleção clássicos àqueles que incorporam informações sobre marcadores aos dados fenotípicos (MAS). As estratégias que utilizam MAS têm sido sempre superiores nas primeiras gerações às estratégias na qual a seleção é feita apenas pelo fenótipo (Lande e Thompson, 1990; Zhang e Smith, 1992; Gimelfarb e Lande, 1994; Whittaker et al., 1995; Meuwissen e Goddard, 1996). Gimelfarb e Lande (1994) reportaram que a resposta à seleção na primeira geração foi mais do que duas vezes maior com o uso de MAS do que com a seleção clássica. A magnitude do aumento é dependente do número de gerações de seleção, tamanho e estrutura da população, número de marcadores, herdabilidade da característica e magnitude do efeito do QTL. A seleção assistida por marcadores é mais eficiente em grandes populações e nas primeiras gerações de seleção (Lande e Thompson, 1990; Zhang e Smith, 1992; Gimelfarb e Lande, 1994; Whittaker et al., 1995; Meuwissen e Goddard, 1996) e quando a seleção ocorre antes da mensuração da característica (Meuwissen e Goddard, 1996).

Quando a herdabilidade aumenta, o aumento na resposta devido à incorporação da informação do marcador é reduzida em relação à seleção baseada apenas no valor genético (EBV) como medido atualmente. Gibson (1994) e Garrick (1997) usaram simulação para predizerem a resposta à seleção em uma população na qual um QTL e marcadores a ele ligado estavam segregando. Em ambos os estudos a resposta pelo MAS foi maior nas primeiras gerações de seleção. Todavia, a resposta em um tempo maior (após 10 - 15 gerações de seleção) foi maior através da seleção pelo EBV ignorando as informações sobre os marcadores. Ambos os autores consideram que este resultado é devido à redução da média dos valores poligênicos nos animais selecionados com os alelos desejáveis do QTL. Após um aumento na frequência dos alelos desejáveis do QTL levando-os em direção à sua fixação, a média residual dos valores poligênicos na população é menor do que a proveniente da seleção baseada no EBV ignorando as informações do QTL. Isto surge inicialmente através da redução da precisão da estimativa do mérito genético total e nas gerações posteriores, através da criação do desequilíbrio gamético.

As tecnologias que afetam o melhoramento genético podem ter seus efeitos sobre a estrutura do melhoramento ou do setor de produção da estimativa do mérito genético e (ou) da precisão das estimativas do valor genético. A tecnologia dos marcadores tem seus efeitos em cada uma dessas áreas através de várias aplicações: produzindo genótipos juvenis desejáveis, antes de se mensurar o fenótipo, utilizando MAS para característica que não faz parte dos critérios de seleção atuais ou para característica que já faz parte dos critérios de seleção, e também para verificação de parentesco.

Qualquer tecnologia que afete a prolificidade dos animais, sua idade ao primeiro cio, e sua vida reprodutiva, certamente afetará a mudança genética. Tecnologias reprodutivas, tais como clones, partição de embriões, coleta de ovócito e o uso de células embrionárias aumentará a intensidade de seleção e reduzirá o intervalo de gerações. Espera-se que a aplicação da seleção com auxílio de marcadores permita que as decisões de seleção sejam realizadas em idades mais precoces e assim afete a estrutura genética da população. Como já mencionado, isto trará grandes benefícios para as características que não podem ser medidas antes de uma determinada idade ou que seja dependente do sexo do indivíduo. O uso de marcadores genéticos tem a capacidade de permitir a predição do mérito genético para características que são difíceis de serem mensuradas e

que devido a isto não participavam dos critérios de seleção. Associações entre marcadores e alelos de QTLs podem prever o desempenho de características tais como a marmorização e a maciez da carne sem a necessidade da medição de animais em grande escala. Além disso, marcadores para características que fazem parte dos objetivos específicos de um melhorador, mas que não estão dentro do objetivo geral da seleção, tais como a resistência a uma determinada doença ou alguma característica morfológica, pode ser avaliada sem a necessidade de se incluir estas características em programas nacionais de avaliações. Dekkers (1999), em seu trabalho sobre a aplicação da tecnologia da genética molecular no melhoramento no século XXI, concluiu que existe uma grande oportunidade para se melhorar as taxas de ganho genético nas populações de animais domésticos, desde que as informações sobre as tecnologias moleculares sejam incorporadas aos programas de seleção. Conclui ainda que o uso errôneo destas informações pode levar a um ganho genético subótimo nas primeiras gerações e um ganho reduzido nas gerações posteriores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os trabalhos revisados indicam que atualmente o custo da seleção com auxílio de marcadores é ainda alto em relação aos benefícios de seu uso, e que é necessário ter-se preocupação, pois os benefícios podem ser pequenos; talvez possa haver alguns efeitos correlacionados indesejáveis e ainda corre-se o risco de que a seleção por marcadores possa ser mal sucedida quando o progresso genético pela seleção tradicional for menor. É importante se ter em mente que os métodos atuais de seleção, com ou sem o auxílio de marcadores, ainda continuarão a gerar taxas significativas de ganhos genéticos durante pelo menos a próxima década. Eisen (1998) reportou exemplos de avanços na teoria de seleção que não têm sido adequadamente testados em experimentos de seleção artificial que incluam a seleção com auxílio de marcadores. Existem claras evidências da necessidade de melhor avaliar economicamente as vantagens da MAS para as diferentes espécies antes de haver um comprometimento maior de tempo e dinheiro por parte das empresas que trabalham com melhoramento genético. Os mapas com alta densidade de marcadores proporcionarão informações valiosas sobre os genomas. Os melhoristas deverão ser criativos no uso dessas informações. Todavia essas informações não substituirão aquelas que já estão sendo coletadas pois ainda levará muito tempo até que o fenótipo possa ser predito apenas pelas seqüências de DNA. Dessa forma, os arquivos com boas informações sobre o desempenho será crucial para o futuro, embora informações sobre marcadores possa suplementar ou mesmo substituir os registros de pedigree. Acredita-se que MAS terá muito a oferecer aos selecionadores, quando utilizado com outras tecnologias e quando usado cuidadosamente para complementar a seleção baseado no fenótipo. O desafio aos melhoristas será ser imaginativo em delinear formas de usar essas informações em benefício da sociedade.

Em resumo, acredita-se que as tecnologias da genética molecular serão de grande benefício para os programas de seleção de características de baixa herdabilidade, aquelas limitadas pelo sexo, de difícil mensuração, aquelas associadas a resistência a doenças e aquelas que requerem o abate do indivíduo para a sua mensuração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDERSSON, L.; HALEY, H., ELLEGREN, H., KNOTT, S.A., JOHANSSON, M., ANDERSSON, K., ANDERSSON-EKLUND, L., EDFORS LILJA, I., FREDHOLM, M., HANSSON, I., HAKANSSON, J., LUNDSTROM, K. 1994. Genetic mapping of quantitative trait loci for growth and fatness in pigs. *Science* 263: 1771-1774.
- ANDERSON-EKLUND, L. RENDEL J. 1993. Linkage between amylase-1 locus and a major gene for milk fat content in cattle. *Animal Genetics* 24:101-103.
- BARENDSE W., ARMITAGE, S.M. KOSSAREK, L., KIRKPATRICK, B.W., RYAN A.M. SHALOM, A., CLAYTON, D., LI L., NEIBERGS, H., NAN Z., GROSSE, M., CREIGHTON, P., MCCARTHY, F., RON M., SOLLER, M., FRIES, R., MCGRAW, R.A., MOORE, S.S., TEALE, A., GEORGES, M., WOMACK, J.E., HETZEL, D.J.S. 1994. A preliminary map of the bovine genome. *Nature. Genetics*, 6:227-235.
- BECKMANN, J.S., SOLLER, M. 1988. Detection of linkage between marker loci and loci affecting quantitative traits in crosses between segregating populations. *Theor. Appl. Genetics* 76:228-236.
- BECKMANN, J.S., SOLLER, M. 1987. Molecular markers in animal genetic improvement. *Bio/Technology*, 5:573-576.
- BECKMANN, J.S., SOLLER, M. 1990. Toward a unified approach to genetic mapping of eukaryotes based on sequence tagged microsatellite sites. *(Bio/Technology* 8: 930-933.

- BEEVER, J.E., GEORGE, P.D., FERNANDO, R.L., STORMONT, C.J., LEWIN, H.A. 1990. Associations between genetic markers and growth and carcass traits in a paternal half-sib family of Angus cattle. *J. Animal Sci.* 68:337-344.
- BISHOP, M.D., KAPPES, S.M., KEELE, J.W., STONE, R.T., SUNDEN, S.L.F., HAWKINS, G.A., TOLDO, S.S., FRIES, R., GROSZ, M.D., YOO, J., BEATTIE, C.W. 1994. A genetic linkage map for cattle. *Genetics*, 136:619.
- BOVENHUIS, H., VAN ARENDONK, J.A.M. e KORVER, S. 1992. Associations between milk protein polymorphisms and milk production traits. *J. Dairy Sci.* 75:2549-2559.
- BOVENHUIS, H. WELLER, J.I. 1994. Mapping and analysis of dairy cattle quantitative trait loci by maximum likelihood methodology using milk protein genes as genetic markers. *Genetics*. 136, 267-275.
- COCKETT, N.E., JACKSON, S.P., SHAY, T.L., NIELSEN, D., MOORE, S.S., STEELE, M.R., BARENDSE, W., GREEN, R.D., e GEORGES, M. 1994. Chromosomal localization of the callipyge gene in sheep (*Ovis aries*) using bovine DNA markers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:3019-3023.
- COWAN, C.M., DENTINE, M.R., AX, R.L. e SCHULER, L.A. 1990. Structural variation around prolactin gene linked to quantitative traits in an elite Holstein sire family. *Theor. Appl. Genet.* 79:577-582.
- CRAWFORD, A.M., MONTGOMERY, G.W., PIERSON, C.A., BROWN, T., DODDS, K.G., SUNDEN, S.L.F., HENRY, H.M., EDE, A.J., SWARBRICK, P.A., BERRYMAN, T., PENTY, J.M. e HILL, D.F. 1994. Sheep linkage mapping: Nineteen linkage groups derived from the analysis of paternal half-sib families. *Genetics*. 137:573-579.
- DEL LAMA, S.N., DEL LAMA, M.A., MESTRINER, M.A. et al. 1996. Esterase D polymorphism and partial characterization of red blood cell esterases in cattle and buffalo populations. *Braz. J. Genet.*, 19:243-248.
- DEKKENS, J.C.M. 1999. Breeding in the 21st Century: Application of molecular technology. *Proc. Assoc. Advmt. Anim. Breed. Genet.* 13:1-16.
- DE KONING, G.J., WELLER, J.I. 1994. Efficiency of direct selection on quantitative trait loci for a two-trait objective. *Theor. Appl. Genet.* 88:669-677.
- EDWARDS, M.D., STUBER, C.W., WENDEL, J.F. 1987. Molecular-marker facilitated investigations of quantitative trait loci in maize. I. Numbers, genomic distribution and types of gene action. *Genetics*, 116:113-125
- EISEN, E.J. 1998. Selection Theory and Experiments. *Proceedings of the 6th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*. 26:67.
- FALCONER, D.S. e MACKAY, T.E.C. 1996. *Introduction to Quantative Genetics*. 4th ed. Longman Sel., Harlow, U K
- GARRICK, D.J. 1997. Improving a trait influenced by a major gene (QTL) and many genes with small effects. *Proc. Aust. Assoc. Anim. Breed. Genet.* 12:202-207.
- GAJARA, J.S., KUHNLEIN, U., CRITTENDEN, L.B., SPENCER, J.L., SABOUR, M.P. 1991. Endogenous viral genes: associations with reduced egg production rate and egg size in White Leghorns. *Poultry Sci.*, 70:618-623.
- GELDERMANN, H. 1975. Investigations on inheritance of quantitative characters in animals by gene markers. I. Methods. *Theor. Appl. Genet.* 46:319-330.
- GELDERMANN, H., PIEPER, U., ROTH, B. 1985. Effects of marked chromosome sections on milk performance in cattle. *Theor. Applied Genetics* 70:138-146.
- GEORGES, M., DIETZ, A.B., MISHRA, A., NIELSEN, D., SARGEANT, L.S., SORESENSEN, A., STEELE, M.R., ZHAO, X., LEIPOLD, H., WOMACK, J. e LATHROP, M. 1993a. Microsatellite mapping of the gene causing weaver disease in cattle will allow the study of na associated quantitative trait locus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:1058-1062.
- GEORGES, M., DRINKWATER, R., KING, T., MISHRA, A., MOORE, S.S., NIELSEN, D., SARGEANT, L.S., SORESENSEN, A., STEELE, M.R., ZHAO, X., WOMACK, J.E. e HETZEL, J. 1993b. Microsatellite mapping of a gene affecting horn development in *bos taurus*. *Nat. Genet.* 4:206-210.
- GEORGES, M., NIELSEN, D., MACKINNON, M., MISHRA, A., OKOMOTO, R., PASQUINO, A.T., SARGEAN, L.S., SORESENSEN, A., STEELE, M.R., ZHAO, X.Y., WOMACK, J.E., HOESCHLE, I. 1995. Mapping, quantitative trait loci controlling milk production in dairy cattle by exploiting progeny testing. *Genetics*, 139:907-920.
- GIBSON, J.P. 1994. Short-term gain at the expense of long-term response with selection of identified loci. *5th World Congr. Genet. Appl. Livest. Prod.* 21:201-204.
- GIMELFARB, A. e LANDE, R. 1994. Simulation of marker-assisted selection in hybrid populations. *Genet. Res. Camb.* 63:39-47.
- GONYON, D.S., MATHER, R.D., HINES, H.C., HAENLEIN, G.F.W., ARAVE, C.W. and GAUNT, S.N. 1987. Associations of bovine blood and milk polymorphisms with lactation traits: Holsteins. *J. Dairy Sci.*, 70:2585-2598.
- GRAHAM, E.R.B., McLEAN, D.M. e ZUIEDRANS, P. 1984. The effect of milk protein genotypes on the cheesemaking properties of milk and on yield of cheese. *Proc. 4th Conf. Austr. Assoc. Anim. Breed. Genet.*, Adelaide, p. 136.
- GROBET, L., MARTIN, L.J.R., PONCELET, D., PIROTTIN, D., BROUWERS, B., RIQUET, J., SCHOEBERLEIN, A., DUNNER, S., MENISSIER, F., MASSABANDA, J., FRIES, R., HANSET, R., e GEORGES, M. 1997. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscling phenotype in cattle. *Nat. Genet.* 17:71-74.

- HALEY, C.S. 1991 Considerations in the development of future pig breeding programs. *Australasian J. Anim. Sci.* 4:305-328.
- HERNANDEZ, J., BENEDITO, J.L., CASTILLO, C. et al. 1997. Use of blood parameters as ethnic characteristics in cattle breeds. *Archiv. Fuer. Tierzucht*, 40:521-533.
- HETZEL, D.J.S., DAVIS, G.P., CORBET, N.J., SHORTHORSE, W.R., STARK, J., SCACHERI, S., MAYNE, C., STEVENSON, R., MOORE, S.S. e BYRNE, K. 1997. Detection of gene markers linked to carcass and meat quality traits in a tropical beef herd. *Proc. 12th Conf. Assoc. Adv. Anim. Breed. Genet.* 12:442-445.
- HOESCHELE, I., e MEINERT, T.R. 1990. Association of genetic defects with yield and type traits: The Weaver Locus effect on yield. *J. Dairy Sci.* 73:2503-2515.
- IRAQI, F., DARVASI, A., ZEITLIN, G., BECKMANN, J.S., SOLLER, M. 1994. Non-linear effect of chicken endogenous viruses on body weight may be responsible for maintaining these elements in a stable genetic polymorphism. *Poultry Science*, 73:1625-1632.
- IRAQI, F., SOLLER, M., BECKMANN, J.S. 1991. Distribution of endogenous viruses in some commercial chicken layer populations. *Poultry Sci.*, 70:665-679.
- JANSEN, R.C. 1992. A general mixture model for mapping quantitative trait loci by using molecular markers. *Theor. Appl. Genet.* 85: 252-259.
- KAHLER, A.L., WEHRHAHN, C.F. 1986. Association between quantitative traits and enzyme loci in the F2 population of a maize hybrid. *Theor. Appl. Genet.*, 72:15-26.
- KEHRLI, M.E., ACERMANN, M.R., SHUSTER, D.E., GILBERT, R.O. e RYNCARZ, R.E. 1994. Bovine leukocyte adhesion deficiency. *Proc. 5th World Congr. Genet. Appl. Livest. Prod.* 21:157-163.
- KNOTT, S., HALEY, C.S. 1992. Maximum likelihood mapping of quantitative trait loci using full-sib families. *Genetics*, 132:1211-1222.
- LANDE, R. e THOMPSON, R. 1990. Efficiency of marker-assisted selection in the improvement of quantitative traits. *Genetics*. 124:743-756.
- LANDER, E.S., BOTSTEIN, D. 1989. Mapping Mendelian factors underlying quantitative traits using RFLP linkage maps. *Genetics*, 121:185-199.
- LOFTUS, R.T., MACHUGH, D.E., BRADLEY, D.G. et al. 1994. Evidence for two independent domestications of cattle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:2757-2761.
- MACHUGH, D.E., LOFTUS, R.T., BRADLEY, D.G. et al. 1994. Microsatellite DNA variation within and among European cattle breeds. *Proc. R. Soc. Lond. B.*, 256:25-31.
- MARTINEZ, M.L., VUKASINOVIC, N., FREEMAN, A.E. 1998a. Estimating QTL location and QTL variance in half-sib families under the random model with missing parental genotypes. *J. Anim. Breed. Genet.* 115:165-180.
- MARTINEZ, M.L., VUKASINOVIC, N., FREEMAN, A.E., FERNANDO, R.L. 1998b. Mapping QTL in outbreed populations using selected samples. *Genet. Sel. Evol.* 30:453-468.
- MEUWISSEN, T.H.E. e GODDARD, M.E. 1996. The use of marker-haplotypes in animal breeding schemes. *Genet. Sel. Evol.* 28:161-176.
- MONTGOMERY, G.W., CRAWFORD, A.M., PENTY, J.M., DODDS, K.G., EDE, A.J., HENRY, H.M., PEIRSON, C.A., LORD, E.A., GALLOWAY, S.M.M SCHMACK, A.E., SISE, J.A., SWARBRICK, P.A., HANRAHAN, V., BUCHANAN, F.C. e HILL, D.F. 1993. The ovine Booroola fecundity gene is linked to markers from a region of human chromosome q. *Nat. Genet.* 4:410-414.
- MUIR, W.M. 1999. Molecular genetics in poultry breeding. In: *International Symposium on Animal Breeding and Genetics, Viçosa – MG. Setembro de 1999. Anais...*, Viçosa - MG. p. 243-267.
- O'BRIEN, S.J., WORNACK, J.E., LYONS, L.A., MOORE, K.J., JENKINS, N.A., COPELAND, N.G. 1993. Anchored reference loci for comparative genome mapping in mammals. *Nature Genetics* 3:103-112.
- PATERSON, A.H., LANDER, E.S., HEWITT, J.D., PETERSON, S., LINCOLN, S.E., TANKSLEY, S.D. 1988. Resolution of quantitative traits into Mendelian factors by using a complete linkage map of restriction fragment length polymorphisms. *Nature*, 335:721-726.
- PLOTSKY, Y., CAHANER, A., HABERFELD, A., LAVI, U., LAMONT, S.J., HILLEL, J. 1993. DNA fingerprint bands applied to linkage analysis with quantitative trait loci in chickens. *Animal Genetics*, 24:105-110.
- REICHMANN, K.G., DRINKWATER, R.D., HETZEL, D.J.S., HIELSCHER, R.W. e HEALY, P.J. 1994. Generalised glycogenosis (Pompe's Disease) in Brahman cattle. A review of the syndrome and its control in Australia. *Proc. 5th World Congr. Genet. Appl. Livest. Prod.* 21:165-168.
- ROCHA, J.L., BAKER, J.F., WOMACK, J.E., SANDERS, J.O. e TAYLOR, J.F. 1992. Statistical associations between restriction fragment length polymorphisms and quantitative traits in beef cattle. *J. Anim. Sci.* 70:3360-3370.
- ROTHSCHILD, M.F., JACOBSON, C., VASKE, D.A., TUGGLE, C.K., SHORT, T.H., SASAKI, S., ECKARDT, G.R., McCAREN, D.G. 1994. A major gene for litter size in pigs. *Proc. 5th World Cong. Genetics Appl. Livestock Prod.* 21:225-228.
- ROTHSCHILD, M.F., JACOBSON, C., VASKE, D.A., TUGGLE, C., WANG, L., SHORT, T., ECKARDT, G., SASAKI, S., VINCENT, A., McLAREN, D.G., SOWTHWOOD, O., VANDER STEEN, H., MILEHAM, A., e PLASTOW, G. 1996. The Estrogen Receptor locus is associated with a major gene influencing litter size in pigs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:201-205.

- ROTHSCHILD, M.F., SOLLER, M. 1997. Candidate gene analysis to detect traits of economic importance in domestic livestock. *Probe* 8:13-20.
- SHUSTER, D.E., KEHRLI, M.E., ACKERMANN, M.R. e GOLBERT, R.O. 1992. Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:9225-9229.
- SMITH, C. 1967. Improvement of metric traits through specific genetic loci. *Anim. Prod.* 9:349-358.
- SMITH, C., SIMPSON, S.P. 1986. The use of genetic polymorphisms in livestock improvement. *J. Anim. Breeding Genetic.* 103:205-217.
- SOLLER, M. 1974. On detecting linkage between a marker gene and a linked polygene affecting a quantitative trait. First World Congress of Genetics Applied to Animal Production, Madrid, 1974.
- SOLLER, M. 1994. Marker-assisted selection, an overview. *Animal Biotechnology*, 5: 193-208.
- SOLLER, M., BECKMANN, J.S. 1983. Genetic polymorphisms in varietal identification and genetic improvement. *Theor. Apl. Genet.* 67: 25-33.
- SOLLER, M., BECKMANN, J.S. 1989. Molecular markers in between-breed introgression programs. In: *Biotechnology for Livestock Production*. (Proc. of and Expert Consultation on Biotechnology for Livestock Production and Health, FAO, Rome, October, 1986). Plenum Press, N.Y. 127-137.
- SOLLER, M., BRODY, T., GENIZI, A. 1976. On the power of experimental designs for the detection of linkage between marker loci and quantitative loci in crosses between inbred lines. *Theor. Applied Genet.* 47:35-39.
- SOLLER, M., GENIZI, A. 1978. The efficiency of experimental designs for the detection of linkage between a marker locus and a locus affecting a quantitative trait in segregating populations. *Biometrics*, 34:47-55.
- STUBER, C.W., LINCOLN, S.E., WOLFF, D.W., HELENTJARIS, T., LANDER, E.S. 1992. Identification of genetic factors contributing to heterosis in a hybrid from two elite maize inbred lines using molecular markers. *Genetics*, 132:823-839.
- SZYDLOWSKI, M. e SZWACZKOWSKI. 1998. Searching for genes affecting some productive traits in laying hens by use of the Gibbs sampler. *World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 6. Proceedings... 24:306.
- TUISKULA-HAAVISTO, M., HONKATUKIA, M., VIKKI, J., DE KONNING, D.J., SCHULMAN, N., MIKI-TANILA, A. 1998. Use of microsatellite markers for locating genes affecting egg quality in chicken. *World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 6. Proceedings... 24:283.
- VAN KAAAN, J.B.C.H.M., VAN ARENDONK, J.A.M., GROENEN, M.A.M., BOVENHUIS, H., VEREIJKEN, A.L.J. 1998. Growth and feed efficiency traits in chickens using a three generation design. *World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, 6. Proceedings... 24:310.
- ZHANG, W. e SMITH, C. 1992. Computer simulation of marker-assisted selection utilizing linkage disequilibrium. *Theor. Appl. Genet.* 83:813-820.
- WELLER, J.I. 1987. Mapping and analysis of quantitative trait loci in *Lycopersicon* (tomato) with the aid of genetic markers using approximate maximum likelihood methods. *Heredity*, 59:413-421.
- WELLER, J.I., KASHI, Y., SOLLER, M. 1990. Daughter and granddaughter designs for mapping of quantitative trait loci in dairy cattle. *J. Dairy Science.* 73:2525-2532.
- WELLER, J.I., WOLLER, M., BRODY, T. 1988. Linkage analysis of quantitative traits in an interspecific cross of tomato (*Lycopersicon esculentum* x *Lycopersicon pimpinellifolium*) by means of genetic markers. *Genetics*, 118:329-339.
- WHITTAKER, J.C., CURNOW, R.N., HALEY, C.S., THOMPSON, R. 1995. Using marker-maps in marker-assisted selection. *Genet. Res. Camb.* 66:255.