

USO DA SELEÇÃO GENÔMICA NO MELHORAMENTO GENÉTICO DE BOVINOS

Marcos Vinicius G. Barbosa da Silva

Embrapa Gado de Leite, Rua Eugênio do Nascimento, 610, Dom Bosco, CEP 36038-330, Juiz de Fora, MG, Brasil. Endereço eletrônico: <marcos@cnppl.embrapa.br>.

Introdução

A seleção de fenótipos desejáveis tem sido praticada em bovinos desde sua domesticação ocorrida entre 7.500 e 10.000 anos (SONSTEGARD e VAN TASSELL, 2004). Até o início do século passado, entretanto, tal seleção era feita com base na avaliação visual. A partir de 1930, começaram a ser estabelecidos os métodos científicos, estatísticos e computacionais para avaliação genética de animais domésticos. Dessa forma, o melhoramento tradicional, baseado na teoria da genética quantitativa, tem assegurado ganho genético contínuo na maioria das características de interesse econômico. Assim, a maior parte do progresso genético obtido tem sido decorrente da seleção baseada no fenótipo do animal ou na estimativa do valor genético aditivo derivado do fenótipo. Essa seleção é realizada sem o conhecimento do número e do efeito dos genes que atuam nas características de interesse (DEKKERS, 2004).

Programas que visem à identificação de reprodutores com desempenho positivo em produção de leite e em outras características de importância econômica normalmente são fundamentados no teste de progênie. Esse teste é a prova zootécnica mais segura para identificar os valores genéticos preditos de touros e promover o melhoramento genético em rebanhos leiteiros. De acordo com Verneque et al. (2002), os resultados obtidos no Brasil com o Programa de Melhoramento Genético da Raça Gir indicaram ganho genético da ordem de 1% ao ano na produção de leite. Todavia, aumentar essa taxa de ganho por meio dos procedimentos da seleção tradicional é extremamente difícil, em razão da precisão de seleção e do intervalo de gerações. Para tanto, nas duas últimas décadas, as

pesquisas em melhoramento genético têm sido direcionadas também de modo a incorporar ao processo de seleção as informações de marcadores moleculares que estejam associados à substancial variação genética de algumas características. O valor dessas pesquisas está relacionado ao uso potencial da seleção assistida por marcadores (SAM). A SAM visa à redução do intervalo de gerações e à diminuição do custo dos testes de progênie por meio da maior confiabilidade na seleção dos animais, pois possibilita a separação dos indivíduos com as combinações alélicas mais adequadas aos objetivos de seleção (SONSTEGARD e VAN TASSELL, 2004). A inclusão de marcadores ao processo de seleção pode duplicar os ganhos genéticos e diminuir em até 92% os custos de testes de progênie tradicionais (SCHAEFFER, 2006).

Marcadores moleculares, lócus de características quantitativas e seleção assistida por marcadores

Por volta de 1990, o foco das pesquisas em genética quantitativa passou a ser direcionado também para a genética molecular. Uma das justificativas para isso foi que o uso de informações do DNA possibilitaria acelerar o ganho genético em relação ao método tradicional, o qual utiliza somente os registros fenotípicos e as informações de *pedigree* (MEUWISSEN et al., 2001). Sob esse novo enfoque, os estudos foram divididos em dois passos: primeiro, a detecção de marcadores associados a lócus de características quantitativas (*quantitative trait loci* – QTLs) e segundo, seu uso na SAM (MISZTAL, 2006). Quando marcadores de DNA estão disponíveis, eles podem ser usados para determinar se a variação alélica dos lócus dos marcadores, ao longo do mapa de ligação, está associada à variação na característica quantitativa. Encontrada a associação, pode ser efetuada a seleção com base nos marcadores, a qual, de acordo com Ruane e Colleau (1996), pode aumentar o ganho genético anual em até 24%.

Nas duas últimas décadas, foram identificados vários tipos de marcadores moleculares de DNA para os estudos da arquitetura genética das características e para uso na SAM, incluindo os polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição (*restriction fragment length polymorphisms* ou *RFLPs*), os polimorfismos de DNA amplificados ao acaso (*amplified fragment length polymorphisms* ou *RAPDs*), os microssatélites e os polimorfismos de único nucleotídeo (*single nucleotide*

polymorphisms ou SNPs). Embora cada tipo de marcador apresente vantagens e desvantagens, dependendo da sua abundância no genoma, do grau de polimorfismo e da facilidade e do custo de genotipagem, o que é realmente crucial para seu uso no mapeamento de QTLs e na SAM é o grau de desequilíbrio de ligação (DL) que há, na população, entre os marcadores e os loci que contribuem para a variação genética da característica em estudo (DEKKERS e VAN DER WERF, 2007).

Até recentemente, o número de marcadores de DNA identificados no genoma de bovinos era limitado e o custo de genotipagem era alto, o que restringia os experimentos delineados para o mapeamento de QTLs. Mesmo com o uso de mapas de ligação esparsos, baseados em alguns microssatélites, avanços substanciais têm sido obtidos por meio da identificação de loci e de regiões cromossômicas que contenham loci associados a características de importância econômica em animais domésticos (ANDERSSON, 2001). Em bovinos de leite, QTLs associados à produção de gordura e de proteína e ou de produção de leite foram mapeados por Grisart et al. (2002), Viitala et al. (2003) e Szyda et al. (2005).

De acordo com Ron e Weller (2007), os únicos polimorfismos com densidade suficiente para preencher os requisitos relativos ao DL são os SNPs, os quais têm sido produzidos por esforços de sequenciamento de todo o genoma de várias espécies. Em bovinos, um arranjo com aproximadamente 50.000 SNPs (50K) foi desenvolvido por Van Tassell et al. (2007). Esse arranjo é usado em projetos de genotipagem de larga escala desde dezembro de 2007. De acordo com esses autores, a genômica de bovinos entrou em nova era pela disponibilidade de dados de sequências de todo o genoma. Por meio dessa ferramenta, pode-se cobrir todo o genoma com marcadores que possuam média de distância de 0,05 cM, pressupondo-se que eles sejam informativos e que estejam em DL.

Desequilíbrio de ligação

O desequilíbrio de ligação, definido como a associação não-aleatória de alelos de dois ou mais loci, pode ser usado para identificar o que tem acontecido na população em estudo (seleção, deriva genética ou mutação, por exemplo) e para mapear QTLs (DU et al., 2007). Para que estudos de associação envolvendo todo o genoma (*whole-genome approach*) possam ser realizados com sucesso, o conhecimento e a caracterização da extensão do DL entre dois marcadores proveem

informação valiosa para a predição do DL entre o marcador e a variante alélica associada à característica de interesse (TANAKA et al., 2005). Tal informação também é útil quando se pretende 1) estimar a densidade necessária de marcadores a serem usados em estudos de associação, 2) identificar regiões cromossômicas sob seleção e 3) caracterizar os recursos genéticos e a diversidade genética. Em animais domésticos, trabalhos visando à caracterização do DL em populações sujeitas à seleção têm sido conduzidos em países desenvolvidos, tais como na raça Holandesa (FARNIR et al., 2002; TENESA et al., 2003; KHATKAR et al., 2006, 2007) e em duas raças japonesas de bovinos de corte (ODANI et al., 2006). De acordo com Thévenon et al. (2007), como esperado, esses estudos levaram à identificação de grande quantidade de DL ao longo do genoma. Ressalte-se que, além de ser etapa importante no processo de inclusão de marcadores em programas de avaliação genética, nenhum estudo que objetivasse caracterizar o DL em populações zebuínas ou em seus cruzamentos foi conduzido até o presente momento.

De acordo com Dekkers (2004), para a aplicação da genética molecular no melhoramento genético, três tipos de loci com polimorfismo observável podem ser distinguidos: 1) os marcadores diretos, ou loci que codifiquem a mutação funcional, 2) os marcadores em DL com a mutação funcional e 3) os marcadores em equilíbrio de ligação com a mutação funcional. Os métodos para detecção desses tipos de loci foram descritos por Andersson (2001).

Todavia, esses três tipos de marcadores diferem não somente em relação aos métodos de detecção, mas também pela aplicabilidade na SAM. Enquanto a seleção por meio dos marcadores diretos (*gene-assisted selection*) e, em menor grau, a seleção por meio dos marcadores em DL (DL-SAM) permitem a escolha dos genótipos em toda a população, em razão da consistente associação entre genótipo e fenótipo, a seleção por marcadores em equilíbrio de ligação (EL-SAM) pode ser usada se os marcadores e os QTLs estiverem em diferentes fases de ligação, quando famílias distintas forem analisadas (DEKKERS e VAN DER WERF, 2007). Atualmente, todos os três tipos de SAM estão sendo empregados comercialmente (DEKKERS, 2004). No entanto, segundo Hayes (2007), a EL-SAM é mais difícil de ser implementada, pois a ligação entre marcadores e QTLs não é suficientemente estreita para assegurar que a relação entre ambos persista em toda a população,

como ocorre com marcadores em DL, em razão da necessidade do conhecimento da fase de ligação dentro de cada família antes que aumentos na resposta à seleção possam ser obtidos.

Associações entre marcadores diretos ou marcadores em DL e características de importância econômica podem ser identificadas com base em número limitado de indivíduos que tenham genótipo e fenótipo disponíveis, mas não é necessário haver uma estrutura de família ou população específica (DEKKERS, 2004; DEKKERS e VAN DER WERF, 2007). A detecção de QTLs com marcadores em DL, no entanto, requer que a presença de DL seja estendida sobre 20 cM ou mais.

A incorporação de marcadores em DL na avaliação genética, no entanto, não é trivial. O primeiro trabalho nesse sentido foi realizado por Fernando e Grossman (1989). A abordagem desenvolvida por eles pressupõe que os dois alelos do QTL de cada indivíduo sejam efeitos aleatórios amostrados com base em distribuição com variância conhecida. Esses autores propuseram modificação nas equações do modelo misto (HENDERSON, 1984), de modo a permitir que a informação de marcadores genéticos baseada em populações com *pedigree* complexo pudesse ser usada para derivar (co)variâncias entre efeitos do QTL, produzindo soluções denominadas de melhor preditor linear não-viesado (*best linear unbiased predictor* ou BLUP) dos valores genéticos para os efeitos poligênicos e do QTL. Os efeitos aleatórios do alelo materno e do alelo paterno do QTL são somados ao valor obtido para o efeito poligênico. A estrutura de (co)variância do efeito aleatório do QTL, também conhecida como matriz de parentesco gamético (MPG), é baseada nas probabilidades de genes idênticos por descendência (IBD) e é derivada com base na co-segregação de marcadores e de QTLs dentro de cada família. Outros métodos, como o de Meuwissen e Goddard (2001), têm sido propostos e, de modo geral, as variações entre eles estão associadas à construção da MPG.

Conceito de seleção genômica

Independentemente do método utilizado, permanece o problema relativo à limitada proporção da variação genética total captada pelos marcadores (HAYES, 2007). Uma alternativa ao mapeamento de limitado número de QTLs com marcadores é mapear todos os QTLs. Isso pode ser feito por meio da divisão de todo o genoma em segmentos cromossômicos, definidos por marcadores

adjacentes, e do mapeamento desses marcadores. Esse método foi denominado **seleção genômica** por Meuwissen et al. (2001). A seleção genômica explora o DL, sob a pressuposição de que os efeitos dos segmentos cromossômicos serão os mesmos em toda a população, porque os marcadores estão em DL com o QTL que eles delimitam. Dessa forma, a densidade de marcadores deve ser suficientemente alta para assegurar que todos os QTLs estejam em DL com os marcadores ou com os haplótipos dos marcadores. Assim, estudos relativos à seleção genômica tornaram-se possíveis, pois, como citado anteriormente, espera-se que com o uso do *Illumina Bovine-50K SNP Chip*[®] (VAN TASSELL et al., 2007) a densidade ao longo do genoma seja de, no mínimo, um SNP por 0,05 cM, o que permitiria o mapeamento fino de QTLs.

A implementação da seleção genômica pode ser, conceitualmente, dividida em duas etapas: a primeira é relativa à estimação dos efeitos dos segmentos cromossômicos na população e a segunda é a predição dos valores genéticos genômicos (VGG) dos animais que não fazem parte da população, tais como indivíduos candidatos à seleção. A principal dificuldade na primeira etapa é que grande número de marcadores (ou haplótipos) existentes nos segmentos cromossômicos deve ser estimado, muito provavelmente em conjunto de dados no qual o número de informações fenotípicas é menor do que o número de efeitos dos segmentos cromossômicos a serem estimados. Hayes (2007) afirmou que a seleção genômica tem a propriedade desejável de estimar simultaneamente os efeitos de todos os segmentos cromossômicos, o que impede a ocorrência da superestimação dos efeitos do QTL em razão dos múltiplos testes efetuados. Ressalte-se que os procedimentos para a seleção genômica podem ser usados para o mapeamento de QTL tanto quanto para a predição do VGG.

A seleção genômica pode ser efetuada utilizando-se marcadores simples, blocos de haplótipos de marcadores ou abordagem por IBD. A diferença entre essas estratégias está relacionada ao número de efeitos estimados por segmento cromossômico. A determinação da estratégia a ser utilizada é questão importante e estreitamente relacionada ao efeito do DL sobre a acurácia da seleção genômica.

Blocos de haplótipos, segundo Khatkar et al. (2007), são regiões cromossômicas de alto desequilíbrio de ligação e tipicamente mostram baixa diversidade de haplótipos. A construção de blocos de haplótipos e a identificação de

tag SNP (SNP representativo da região do genoma com alto DL) são bastante informativas na identificação de marcadores específicos para estudos de associação em seres humanos (ZHANG et al., 2005; PE'ER et al., 2006). A vantagem do uso de blocos de haplótipos em relação a marcadores simples, na seleção genômica, é dependente da acurácia dos haplótipos na identificação dos segmentos cromossômicos de IBD, comparada à acurácia das marcas simples na execução do mesmo processo. De acordo com Hayes (2007), a comparação das proporções da variância do QTL, obtidas nos dois tipos de estratégias, pode ser determinante para definir a melhor estratégia. Apesar de sua importância, os trabalhos que envolvem animais domésticos têm se restringido à estimação do DL, em bovinos (TENESA et al., 2003; ODANI et al., 2006; KHATKAR et al., 2006; THÉVENON et al., 2007), em ovinos (McRAE et al., 2002), em suínos (NSENIGIMANA et al., 2004; DU et al., 2007) e em equinos (TOZAKI et al., 2005). Na literatura disponível, até o momento somente o trabalho de Khatkar et al. (2007), na raça Holandesa, foi direcionado para a construção de mapas de blocos de haplótipos em bovinos, por meio de um chip de SNP de 15K.

Diferentes metodologias têm sido propostas para a estimação de efeitos de haplótipos ou de marcadores simples nos segmentos cromossômicos para a seleção genômica. A diferença-chave entre elas é a pressuposição que se faz acerca das variâncias dos haplótipos ou dos marcadores simples.

A pressuposição mais simples é de que a variância dos efeitos dos haplótipos seja a mesma em todos os segmentos cromossômicos, isto é, análoga ao que é admitido pelas equações do modelo misto (HENDERSON, 1984) para predição dos valores genéticos. Essa pressuposição, no entanto, não considera o conhecimento *a priori* acerca dos segmentos que possuem QTLs de grande efeito ou de pequeno efeito ou daqueles que não possuem QTL. Nesse caso, o conhecimento *a priori* pode ser usado com a modelagem, numa primeira etapa, da média geral, da variância do erro e dos efeitos dos segmentos cromossômicos e, posteriormente, pela avaliação das diferentes variâncias dos segmentos estimadas anteriormente em cada uma das abordagens.

Métodos estatísticos usados para implementação da seleção genômica

Algumas metodologias mais usadas na seleção genômica são os quadrados mínimos, a *ridge regression* com o BLUP e os métodos bayesianos. No caso da estimação por quadrados mínimos, na verdade não há suposições sobre a distribuição dos efeitos dos segmentos cromossômicos, já que nessa metodologia eles são considerados como efeitos fixos.

No uso da *ridge regression* com o BLUP, com vistas a solucionar o problema de superestimação dos efeitos dos segmentos, Whittaker et al. (2000) sugeriram que os efeitos dos segmentos fossem reduzidos na direção da média e que essa redução poderia permitir a estimação simultânea de todos os efeitos. Essa metodologia consiste na adição de um coeficiente λ à diagonal principal da matriz de correlações, para quebrar as dependências lineares. Quanto mais for alto o valor de λ , tanto menores serão as correlações efetivas entre as variáveis independentes, porém, tanto maior também será o viés das estimativas. O problema em relação ao emprego dessa metodologia é que a escolha do valor de λ é arbitrária e subjetiva.

O uso de métodos bayesianos permite, na estimação dos efeitos dos haplótipos (ou de marcadores simples), a aplicação do conhecimento *a priori* de que existem alguns segmentos cromossômicos que contenham QTLs de grandes efeitos ou de pequenos efeitos ou que não contenham QTL. Meuwissen et al. (2001) descreveram métodos bayesianos, denominados método de Bayes A e método de Bayes B, pelos quais é possível estimar os efeitos dos segmentos cromossômicos simultaneamente à estimação de suas variâncias. Nesses métodos, os haplótipos dos marcadores são ajustados como efeitos aleatórios independentes para cada centimorgan no genoma. Pressupõe-se que as variâncias associadas a cada haplótipo sejam iguais para cada região cromossômica ou que sejam estimadas com base nos dados por meio de procedimentos bayesianos com distribuições *a priori* alternativas. Em essência, nesse procedimento estimam-se os valores genéticos para cada haplótipo, e os valores genéticos dos indivíduos são computados simplesmente por meio da soma desses valores para cada haplótipo que eles possuem. Os métodos de Bayes A e B diferem entre si em relação à densidade infinitesimal do prior, considerada como nula no método A e maior do que zero no método B. Outras variações foram propostas, posteriormente, por Xu (2003) e Ter Braak et al. (2005), as quais diferem essencialmente em relação às *prioris* utilizadas.

Métodos de predição de valores genômicos por meio de modelos lineares e não-lineares foram propostos por VanRaden (2008) e VanRaden et al. (2009). Nas predições lineares, a matriz de parentesco genético aditivo é substituída pela matriz de parentesco genômico, considerando-se a mesma variância genética aditiva para todos os marcadores. Nas predições não-lineares, os marcadores de pequeno efeito são regredidos a zero e os marcadores de grandes efeitos são regredidos para computar a distribuição dos valores *a priori* dos efeitos dos marcadores. Diferentes pressuposições sobre o número e o tamanho dos efeitos do QTL podem resultar em distintas (e provavelmente melhores) predições.

Resultados de avaliações genômicas em programas de melhoramento

A acurácia de valores genômicos, relatada em análises realizadas em alguns países, é impressionante. Nos EUA, VanRaden et al. (2009) mostraram que a média da confiabilidade dos valores genômicos de diversas características de bovinos da raça Holandesa foi de 50%, comparada ao valor de 27% obtido por meio da médias dos pais.

No Canadá, Schenkel et al. (2009) verificaram aumentos na confiabilidade de valores genômicos de várias características em relação à média dos pais, especialmente quando informações do MACE (*multiple-trait across-country evaluation*) foram incluídas nas análises.

Na Holanda, De Roos et al. (2009) relataram aumentos de 31%, 22% e 17% na média de confiabilidade de características de produção, de tipo e funcionais, respectivamente, em relação à confiabilidade obtida por meio da média dos pais. Esses autores verificaram ainda que os valores de confiabilidade foram, em média, 4% superiores aos relatados por VanRaden et al. (2009).

A confiabilidade dos valores genômicos de características de fertilidade da raça Holandesa, na Austrália, relatados por Hayes et al. (2009), foram substancialmente menores do que aqueles de outras características, provavelmente em razão da menor herdabilidade. Em características de produção, as médias de confiabilidade foram substancialmente maiores dos que a média dos pais.

Na Nova Zelândia, Harris et al. (2008) encontraram confiabilidade entre 50% e 67% em características de produção, de fertilidade, de escore de células somáticas e de longevidade, bem superiores às obtidas por meio das médias dos pais (34%).

Na Irlanda, Berry et al. (2009) encontraram diferenças entre as médias de confiabilidade obtidos por meio da média dos pais e por análises genômicas entre 0 (em características ligadas à locomoção) e 18% (em características de fertilidade). Segundo os autores, os valores baixos podem ter sido reflexo do pequeno número de animais genotipados.

Na Dinamarca e na Suécia, Lund e Su (2009) relataram média de confiabilidade moderadamente alta (51%).

Conclusões

A seleção genômica pode ter sido a tecnologia mais impactante para o aumento das taxas de ganho genético na indústria bovina no mundo nos últimos 20 anos. Atualmente, essa ferramenta está sendo usada em pelo menos quatro grandes programas de melhoramento no mundo, com resultado expressivo no que se refere ao aumento da acurácia. Entretanto, segundo Hayes (2007), consideráveis desafios ainda precisam ser vencidos para sua total implementação, incluindo a adaptação das avaliações genéticas nacionais de modo a acomodar a informação genômica, o controle da endogamia e a melhoria dos recursos metodológicos e computacionais.

Referências bibliográficas

- ANDERSSON, L. Genetic dissection of phenotypic diversity in farm animals. **Nature Reviews Genetics**, v. 2, n. 2, p. 130-138, 2001.
- BERRY, D. P.; KEARNEY, F.; HARRIS, B. L. Genomic selection in Ireland. In: INTERBULL GENOMIC SELECTION WORKSHOP, Uppsala, Sweden, 2009. **Proceedings...** INTERBULL, 2009. [CD-ROM]
- DEKKERS, J. C. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: strategies and lessons. **Journal of Animal Science**, v. 82, p. E313-E328, 2004.
- DEKKERS, J. C. M.; VAN DER WERF, J. H. J. Strategies, limitations, and opportunities for marker-assisted selection in livestock. In: GUIMARÃES, E. P.; RUANE, J.; SCHERF, B. D.; SONNINO, A.; DARGIE J. D. **Marker-assisted selection: current status and future perspectives in crops, livestock, forestry and fish**. Rome, Italy:FAO, 2007. p. 168-184.

- DE ROOS, A. P. W.; SCHROOTEN, C.; MULLAART, E.; VAN DER BEEK, S.; DE JONG, G.; VOSKAMP, W. Genomic selection at CRV. In: INTERBULL GENOMIC SELECTION WORKSHOP, Uppsala, Sweden, 2009. **Proceedings...** INTERBULL, 2009. [CD-ROM]
- DU, F. X.; CLUTTER, A. C.; LOHUIS, M. M. Characterizing linkage disequilibrium in pig populations. **International Journal of Biological Science**, v. 3, n. 3, p. 166-178, 2007.
- FARNIR, F.; GRISART, B.; COPPIETERS, W.; RIQUET, J.; BERZI, P.; CAMBISANO, N.; KARIM, L.; MNI, M.; MOISIO, S.; SIMON, P.; WAGENAAR, D.; VILKKI, J.; GEORGES, M. Simultaneously mining of linkage and linkage disequilibrium to fine map quantitative trait loci in outbred half-sib pedigrees: revisiting the location of a quantitative trait locus with major effect on milk production on bovine chromosome 14. **Genetics**, v. 161, n. 1, p. 275-287, 2002.
- FERNANDO, R. L.; GROSSMAN, M. Marker assisted selection using best linear unbiased prediction. **Genetics Selection Evolution**, v. 21, p. 467-477, 1989.
- GRISART, B.; COPPIETERS, W.; FARNIR, F.; KARIM, L.; FORD, C.; CAMBISANO, N.; MNI, M.; REID, S.; SPELMAN, R.; GEORGES, M.; SNELL, R. Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. **Genome Research**, v. 12, n. 2, p. 222-231, 2002.
- HAYES, B. **QTL Mapping, MAS, and genomic selection**. Ames, IO: Iowa State University, 2007. 116 p. Disponível em:
<<http://www.ans.iastate.edu/section/abg/shortcourse/notes.pdf>>. Acesso em: 10 jun 2009.
- HAYES, B. J.; BOWMAN, P. J.; CHAMBERLAIN, A. J.; GODDARD, M. E. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 2, p. 433-443, 2009.
- HARRIS, B. L.; JOHNSON, D. L.; SPELMAN, R. J. Genomic selection in New Zealand and the implications for national genetic evaluation. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF ANIMAL REPRODUCTION, 36., Niagara Falls, NY, 2008. **Proceedings...** Niagara Falls, NY: ICAR, 2008. p. 35.
- HENDERSON, C. R. **Applications of linear models in animal breeding**. Guelph, Ont: University of Guelph, Canada, 1984. 462 p.
- KHATKAR, M. S.; THOMSON, P. C.; TAMMEN, I.; CAVANAGH, J. A.; NICHOLAS, F. W.; RAADSMA, H. W. Linkage disequilibrium on chromosome 6 in Australian Holstein-Friesian cattle. **Genetic Selection Evolution**, v. 38, n. 5, p. 463-477, 2006.
- KHATKAR, M. S.; ZENGER, K. R.; HOBBS, M.; HAWKEN, R. J.; CAVANAGH, J. A. L.; BARRIS, W.; MCCLINTOCK, A. E.; MCCLINTOCK, S.; THOMSON, P. C.; TIER, B.; NICHOLAS, F. W.; RAADSMA, H. W. A primary assembly of a bovine haplotype

block map based on a 15k SNP panel genotyped in Holstein-Friesian cattle. **Genetics**, v. 176, n. 2, p. 763-772, 2007.

LUND, M. S.; SU, G. Genomic selection in Nordic countries. In: INTERBULL GENOMIC SELECTION WORKSHOP, Uppsala, Sweden, 2009. **Proceedings...** INTERBULL, 2009. [CD-ROM]

MCRAE, A. F.; MCEWAN, J. C.; DODDS, K. G.; WILSON, T.; CRAWFORD, A. M.; SLATE, J. Linkage disequilibrium in domestic sheep. **Genetics**, v. 160, n. 3, p. 1113-1122, 2002.

MEUWISSEN, T. H. E.; GODDARD, M. E. Prediction of identity by descent probabilities from marker-haplotypes. **Genetics Selection Evolution**, v. 33, n. 6, p. 605-634, 2001.

MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. **Genetics**, v. 157, n. 4, p. 1819-1829, 2001.

MISZTAL, I. Challenges of application of marker assisted selection – a review. **Animal Science Papers and Reports**, v. 24, n. 1, p. 5-10, 2006.

NSENGIMANA, J.; BARET, P.; HALEY, C. S.; VISSCHER, P. M. Linkage disequilibrium in the domesticated pig. **Genetics**, v. 166, n. 3, p. 1395-1404, 2004.

ODANI, M.; NARITA, A.; WATANABE, T.; YOKOUCHI, K.; SUGIMOTO, Y.; FUJITA, T.; OGUNI, T.; MATSUMOTO, M.; SASAKI, Y. Genome-wide linkage disequilibrium in two Japanese beef cattle breeds. **Animal Genetics**, v. 37, n. 2, p. 139-144, 2006.

PE'ER, I.; CHRETIEN, Y. R.; DE BAKKER, P. I.; BARRETT, J. C.; DALY, M. J.; ALTSHULER, D. M. Biases and reconciliation in estimates of linkage disequilibrium in the human genome. **American Journal of Human Genetics**, v. 78, n. 4, p. 588-603, 2006.

RON, M.; WELLER, J. I. From QTL to QTN identification in livestock – winning by points rather than knock-out: a review. **Animal Genetics**, v. 38, n. 5, p. 429-439, 2007.

RUANE, J. J.; COLLEAU, J. Marker-assisted selection for a sex-limited character in nucleus breeding population. **Journal of Dairy Science**, v. 79, n. 9, p. 1666-1678, 1996.

SCHAEFFER, L. R. Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 123, n. 4, p. 218-223, 2006.

SCHENKEL, F. S.; SARGOLZAEI, M.; KISTEMAKER, G.; JANSEN, G. B.; SULLIVAN, P.; VAN DOORMAAL, B. J.; VANRADEN, P. M.; WIGGANS, G. R. Reliability of genomic evaluation of Holstein cattle in Canada. In: INTERBULL

GENOMIC SELECTION WORKSHOP, Uppsala, Sweden, 2009. **Proceedings...**
INTERBULL, 2009. [CD-ROM]

SONSTEGARD, T. S.; VAN TASSELL, C. P. Bovine genomics update: making a cow jump over the moon. **Genetical Research**, v. 84, n. 1, p. 3-9, 2004.

SZYDA, J.; LIU, Z.; REINHARDT, F.; REENTS, R. Estimation of quantitative trait loci parameters for milk production traits in German Holstein dairy cattle population. **Journal of Dairy Science**, v. 88, n. 1, p. 356-367, 2005.

TANAKA, G.; MATSUSHITA I.; OHASHI J.; TSUCHIYA, N.; IKUSHIMA, S.; ORITSU, M.; HIJIKATA, M.; NAGATA, T.; YAMAMOTO, K.; TOKUNAGA, K.; KEICHO, N. Evaluation of microsatellite markers in association studies: a search for an immune-related susceptibility gene in sarcoidosis. **Immunogenetics**, v. 56, n. 12, p. 861-870, 2005.

TENESA, A.; KNOTT, S. A.; WARD, D.; SMITH, D.; WILLIAMS, J. L.; VISSCHER, P. M. Estimation of linkage disequilibrium in a sample of the United Kingdom dairy cattle population using unphased genotypes. **Journal of Animal Science**, v. 81, n. 3, p. 617-623, 2003.

THÉVENON, S.; DAYO, G. K.; SYLLA, S.; SIDIBE, I.; BERTHIER, D.; LEGROS, H.; BOICHARD, D.; EGGEN, A.; GAUTIER, M. The extent of linkage disequilibrium in a large cattle population of western Africa and its consequences for association studies. **Animal Genetics**, v. 38, n. 3, p. 277-286, 2007.

TER BRAAK, C. J.; BOER, M. P.; BINK, M. C. Extending Xu's Bayesian model for estimating polygenic effects using markers of the entire genome. **Genetics**, v. 170, n. 3, p. 1435-1438, 2005.

TOZAKI T.; TAKEZAKI N.; HASEGAWA T.; ISHIDA N.; KURUSAWA M.; SAITOU N.; MUKOYAMA, H. Microsatellite variation in Japanese and Asian horses and their phylogenetic relationship using a European horse outgroup. **Journal of Heredity**, v. 94, n. 5, p. 374-380, 2003.

VAN TASSELL, C. P.; MATUKUMALLI, L.; TAYLOR, C.; SMITH, T.; SONSTEGARD, T.; SCHANABEL, R.; SILVA, M. V. G. B.; WIGGANS, G.; LIU, G.; MOORE, S.; TAYLOR, J. **Construction and application of a bovine high-density SNP assay**. San Antonio, USA: American Dairy Science and Society of Animal Science, 2007. 1 CD-ROM.

VANRADEN, P. M. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of Dairy Science**, v. 91, n. 11, p. 4414-4423, 2008.

VANRADEN, P. M.; VAN TASSELL, C. P.; WIGGANS, G. R.; SONSTEGARD, T. S.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; SCHENKEL, F. Invited review: reliability of genomic predictions for North America. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 1, p. 16-24, 2009.

VERNEQUE, R. S.; TEODORO, R. L.; MARTINEZ, M. L.; LEDIC I. L.; PAULA, L. R. O. Programa nacional de melhoramento do Gir leiteiro. In: CURSO DE JULGAMENTO, 2002, Uberaba. **Anais...** Uberaba: ABCGIL, 2002. p. 51-60.

VIITALA, S. M.; SCHULMAN, N. F.; DE KONING, D. J.; ELO, K.; KINOS, R.; VIRTA, A.; VIRTA, J.; MAKI-TANILA, A.; VILKKI, J. H. Quantitative trait loci affecting milk production traits in Finnish Ayrshire dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 86, n. 5, p. 1828-1836, 2003.

WHITTAKER, J. C.; THOMPSON, R.; DENHAM, M. C. Marker-assisted selection using ridge regression. **Genetical Research**, v. 75, n. 2, p. 249-252, 2000.

XU, S. Estimating polygenic effects using markers of the entire genome. **Genetics**, v. 163, n. 2, p. 789-801, 2003.

ZHANG, K.; QIN, Z.; CHEN, T.; LIU, J. S.; WATERMAN, M. S.; SUN, F. HapBlock: haplotype block partitioning and tag SNP selection software using a set of dynamic programming algorithms. **Bioinformatics**, v. 21, n. 1, p. 131-134, 2005.

Literatura consultada

TENESA, A.; NAVARRO, P.; HAYES, B. J.; DUFFY, D. L.; CLARKE, G. M.; GODDARD, M. E.; VISSCHER, P. Recent human effective population size estimated from linkage disequilibrium. **Genome Research**, v. 17, n. 4, p. 520-526, 2007.

Biologia Molecular Aplicada à Produção Animal

São Carlos, SP / Julho de 2009

Embrapa

Pecuária Sudeste

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CBAB
Centro Brasileiro de Pesquisas de Biotecnologia

Prodimol
BIOTECNOLOGIA
uma parceria com
Inviness medical

AB Applied Biosystems

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

BRASIL
UM PAÍS QUE TRABALHA
GOVERNO FEDERAL