

**SELEÇÃO GENÔMICA APLICADA AO MELHORAMENTO ANIMAL: DESAFIOS ATUAIS
E EXPECTATIVAS FUTURAS DO CRIADOR¹**

José Bento Sterman Ferraz², Joanir Pereira Eler² e Fernanda Marcondes de Rezende³

¹ Texto apresentado à Sociedade Brasileira de Melhoramento Animal referente a palestra apresentada no IX Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal, João Pessoa, 20 a 22/06/2012.

² Professores Titulares do Departamento de Ciências Básicas, Grupo de Melhoramento Animal, da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo. Cx. Postal 23, 13635-900, Pirassununga, SP, Brasil. (jbferraz@usp.br e joapeler@usp.br)

³ Professora Adjunta do Instituto de Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Campus Avançado de Patos de Minas, MG. (frezende@ingeb.ufu.br)

Introdução

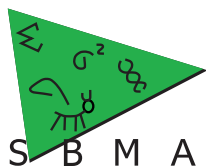
O melhoramento animal faz parte do cotidiano do ser humano, pois vem sendo aplicado, de maneira instintiva, empírica ou científica, desde que o homem começou a domesticar os animais domésticos e percebeu que poderia modificar a produtividade e aptidão dos mesmos, ao longo das gerações.

Essa ciência, o melhoramento genético animal versa sobre o uso dos conhecimentos de genética para, por meio de alteração das frequências dos genes, causar o aumento da produtividade e/ou rentabilidade das explorações pecuárias, na dependência dos objetivos e critérios de seleção definidos. Essas alterações nos níveis de produtividade ou rentabilidade, decorrentes das alterações dessas frequências gênicas ocorre devido a alguns fenômenos genéticos, em especial a mutação, a seleção, a migração e a oscilação gênica.

As mutações, fenômenos aleatórios, portanto imprevisíveis, causam mudança na sequência de bases nitrogenadas do ácido desoxirribonucleico (DNA), a molécula responsável pelo armazenamento das informações genéticas e essas mudanças podem resultar em alterações na expressão dos genes e certamente alterar a frequência dos mesmos. No entanto, o impacto das mutações é, em geral, muito pequeno, pois as taxas de ocorrência das mesmas são muito baixas, da ordem 1:100.000 ou até mesmo 1:1.000.000. Além disso, as mutações precisam ocorrer em células germinativas, aquelas que darão origem aos gametas, para poderem ser transmitidas para os descendentes.

A seleção, uma das mais importantes maneiras de alterar a frequência gênica das populações consiste na escolha dos animais que transmitirão seus genes para as próximas gerações, através de sua reprodução, ou seja, seu acasalamento de forma mais privilegiada que os demais indivíduos da população. Esse processo permite que esses animais escolhidos deixem mais descendentes do que outros e, conseqüentemente, contribuam de forma diferenciada com o patrimônio genético da próxima geração, deixando mais cópias de seus genes e alterando a frequência gênica.

A migração é outra maneira de alterar a frequência dos genes e é muito utilizada na produção animal. Quando se introduz material genético, através de reprodutores, sêmen ou embriões numa população, está se promovendo a migração, uma maneira muito eficiente de alterar a frequência gênica, desde que esses animais se reproduzam de forma diferenciada dos demais animais da população.



Finalmente, a oscilação gênica, um fenômeno típico de pequenas populações, onde as frequências são alteradas por razões aleatórias, que alteram as taxas reprodutivas dos indivíduos. Um exemplo disso é uma população com 1000 fêmeas e 40 machos, onde 4 machos de machucam e perdem a estação reprodutiva, não transmitindo seus genes para a próxima geração. Esses 4 machos significarão 10% dos machos disponíveis e haverá um impacto na frequência dos genes.

Desses processos que alteram a frequência dos genes, apenas a seleção traz resultados previsíveis e, para se entender como funciona esse processo e como o melhoramento genético animal pode ser aplicado para melhorar a produtividade e a rentabilidade, é necessário o conhecimento de alguns conceitos.

Para que servem os reprodutores e as matrizes?

Reprodutores e matrizes têm uma função muito clara na produção animal: são as verdadeiras máquinas de produção de todo o sistema. Essas máquinas, muito especiais porque necessitam ter conforto e bem estar, produzem seus produtos: os bezerros, leitões, pintinhos, borregos, cabritos, láparos, potros, etc. Mas essas máquinas produzem esses produtos através da reprodução e essa se dá somente por gametas, espermatozoides e óvulos, no caso dos animais superiores. E mais, esses produtos têm que ser adequados ao ambiente que estiver disponível e ao sistema de produção disponível. Assim, o valor dos reprodutores e das matrizes é o valor dos gametas que eles passam para a progênie gerada em sua vida útil. Esse raciocínio é de extrema valia quando da aquisição de reprodutores e matrizes para um plantel. Eles valem o que produzirem ou o que produzirão em sua vida.

O que é melhoramento genético animal?

O melhoramento genético animal é a ciência que estuda as ações da genética dos indivíduos e do ambiente na determinação de suas características de interesse econômico. Essa ciência se divide, basicamente, em duas ações: a seleção e os sistemas de acasalamento.

A seleção consiste em escolher os animais que, pela união de seus gametas, formarão a próxima geração. A seleção, por permitir taxas reprodutivas diferenciadas, é uma das mais poderosas forças de alteração da frequência dos genes nas populações.

Mas como escolher os reprodutores e as matrizes de maneira adequada a determinados objetivos? Essa é a pergunta que está sempre intrigando os criadores.

Se reprodutores e matrizes são nossas máquinas, que valem exatamente o valor de seus gametas, é necessário conhecer esse valor.

Infelizmente não é possível conhecer com precisão o valor genético dos animais. O problema é muito simples: o desempenho dos animais, também denominado de fenótipo é resultado do patrimônio genético que o animal possui, o chamado genótipo e, ainda, dos efeitos de meio ambiente, existindo ainda uma interação entre os efeitos de genótipo e de meio ambiente, já que alguns animais são superiores a outros em alguns ambientes, mas podem se tornar inferiores àqueles em outros ambientes.

A Figura 1, apresentada a seguir, simboliza os fatores que condicionam o desempenho de um animal, desempenho esse que pode se expressar em características de crescimento, reprodutivas, de qualidade de carcaça e de carne.

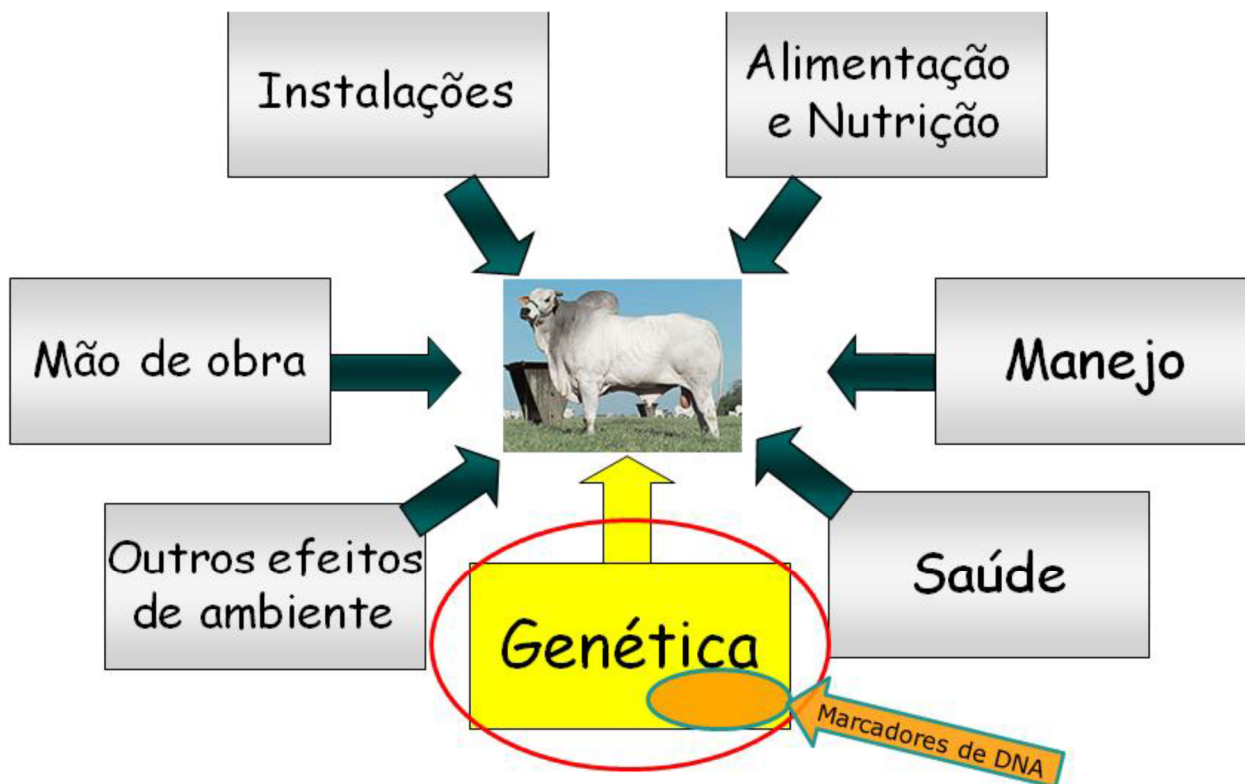


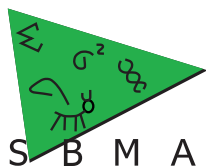
Figura 1. Esquema dos fatores que influenciam a produtividade dos animais.

Para facilitar o entendimento, é possível colocar esse diagrama na forma de um modelo ou equação simples e simbolizar o fenótipo com a letra **F**, o genótipo com a letra **G**, o meio ambiente com a letra **E** e a interação entre o genótipo e o ambiente com as letras **GE**. O desempenho dos nossos animais, seja qual for a característica estudada (peso à desmama, peso ao ano, produção de leite, circunferência escrotal, etc.) poderá ser colocado numa equação muito simples:

$$F = G + E + GE$$

Esta equação nos mostra que, infelizmente, **o fenótipo que medimos nos animais não demonstra diretamente sua qualidade ou potencialidade genética**. Essa produção ou medida **F** estará sempre influenciada pelo meio ambiente **E** e pela interação genótipo-ambiente **GE**.

Para complicar mais um pouco, a fração **G** pode ser dividida em três componentes: todo gene tem seu valor e esses valores são somados. Esse componente é chamado de valor aditivo dos genes (**A**). No entanto, com o processo evolutivo, devido às mutações, os genes passaram a apresentar pequenas variações e diferentes formas, os chamados alelos ou polimorfismos. Além disso, os genes agem aos pares, sendo que um dos membros dos pares vem carregado pelo gameta do pai e o outro, pelo gameta da mãe (nos organismos diploides). A maneira como essas diferentes formas dos genes (os alelos) interagem e pode ocorrer um desvio da ação aditiva, denominado desvios ou efeitos de dominância (**D**). Por fim, genes de loci diferentes, ou seja localizados em



outras partes do cromossomo ou até mesmo em outros cromossomos, podem interferir na expressão de um gene específico, no que é chamado de interação entre genes de loci diferentes (**I**).

Assim, nossa equação, ficaria:

$$F = (A + D + I) + E + GE$$

No entanto, o único termo previsível dessa equação é o **A**. A enorme evolução das metodologias de análise de dados visando estimar esse valor de **A**, ocorrido no século XX, exige o uso de modelos estatísticos bastante complexos para, dado um conjunto de observações e informações de pedigree dos animais, podermos fazer essa estimativa.

Quando estimamos esse valor de **A** e o utilizamos para a escolha dos animais que deixarão descendentes, estaremos perto de obter o ganho máximo que a seleção pode oferecer.

As avaliações genéticas

O processo pelo qual são estimados os valores genéticos aditivos dos animais, o **A** da equação acima é conhecido como **avaliação genética**.

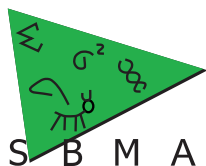
Avaliar a qualidade genética de um animal nada mais é do que estimar o seu valor genético aditivo, ou seja, o **A** de nossa equação. Jamais conheceremos com precisão o valor que um animal tem como reprodutor, mas, através de metodologias diversas, é possível **estimar** esse valor. É, entretanto, necessário que a estimativa seja livre dos efeitos de meio ambiente e da interação genótipo-ambiente.

O valor genético dos animais depende da ação dos genes envolvidos na determinação das características, do número de informações a respeito dos animais avaliados (quanto maior este número, melhor a estimativa do valor genético), do parentesco entre os animais avaliados e as fontes de informação (quanto mais próximo o parentesco, maior a ênfase que a informação deve ter), além dos chamados efeitos permanentes de ambiente e da precisão com que os efeitos de ambiente são identificados.

Por definição, o valor genético aditivo esperado (**Expected Breeding Value ou EBV**) de um animal é o valor que ele teria como reprodutor, ou seja como transmissor de genes que condicionam um determinado fenótipo. Em última análise o **valor genético aditivo** (lembra-se do **A** de nossa equação?) é o que os rebanhos selecionadores vendem, pois expressa o potencial genético dos animais vendidos. Este valor mostra o quanto **a média** dos filhos de um animal seria desviada em relação **à média** de todos os filhos dos reprodutores em utilização, ou seja, produziram "a mais" ou "a menos" que **a média** dos filhos dos outros reprodutores, que tenham sido utilizados na mesma população de animais onde estivemos estimando os valores genéticos.

As **DEPs** (Diferenças Esperadas de Progenie) são, por definição, a fração de uma superioridade de progênie devidas aos efeitos dos genes do reprodutor e correspondem a metade de seu valor genético aditivo.

Uma conta muito útil para entender a aplicação prática das DEPs: imagine que um touro A tem DEP de +12,0 kg para **ganho de peso ao sobreano** e outro touro B tem DEP de -3,0 kg para a mesma característica. A diferença entre os dois touros será de 15 kg e os filhos do touro A serão 15 kg mais pesados ao sobreano que os do touro B, se ambos forem acasalados com vacas semelhantes. Se essa diferença se mantiver até o abate, o que é comum, multiplique esta arroba extra de peso



vivo por animal por 30 filhos/touro/ano e por 5 anos (vida útil do touro) e por 52% de rendimento de carcaça. O resultado é de cerca de 80 arrobas de peso de carcaça, equivalente, a preços de dezembro de 2011, a cerca de R\$8.000,00 (ou cerca de US\$4.700,00), que é o valor da diferença, no bolso do criador, entre os valores de abate dos filhos dos touros A e B. Este conceito de **DEP** é usado em geral pelos criadores de gado de corte. Os criadores de gado de leite utilizam-se dos termos **PTA** (Predicted Transmitting Ability ou habilidade prevista de transmissão), **TA** (Transmitting Ability, ou Habilidade de Transmissão), ou ainda **PD** (Predicted Difference) ou **SC** (Sire Comparison ou Comparação entre Reprodutores). Em essência, todos estes termos estimam a metade do valor genético de um reprodutor.

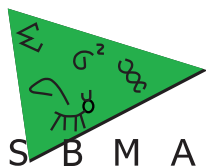
As **DEPs** são uma potente ferramenta para auxiliar as decisões de seleção por parte dos pecuaristas. Utilizar-se dessa ferramenta no momento de decidir qual touro, ou sêmen, será adquirido, deve aumentar de maneira acentuada o progresso genético dos rebanhos. Para sua correta estimação, é necessária uma análise criteriosa, que considere com precisão os diversos efeitos ambientes que afetam a produção de um animal, conforme apresentado na **Figura 1** e que, normalmente são reunidos nos chamados de grupos de contemporâneos, ou seja, lotes de animais que tiveram as mesmas oportunidades para expressar seu potencial. Outros efeitos que não foram apresentados na citada figura e que são muito importantes na estimação das **DEPs** são a idade da mãe ao parto, a idade do animal, em dias, na qual foram tomadas as medidas, etc. A estimação de componentes de variância e covariância e parâmetros genéticos é discutida em outros capítulos deste livro.

Os pecuaristas brasileiros têm feito intenso uso das avaliações genéticas nas suas decisões de aquisição de reprodutores, com grandes ganhos de produtividade. Uma maneira de checar o status de um rebanho são os ganhos genéticos por geração, ou, melhor ainda, os ganhos genéticos por ano, que refletem a média do patrimônio genético dos animais nascidos, ano a ano, expresso em valor genético aditivo (**A**).

Gráficos que representem a tendência genética de um rebanho são ótimos indicativos da eficiência dos processos de seleção, pois indicam se a evolução dos rebanhos está na direção adequada e, ainda mais, a sua velocidade de ganho. É comum criadores entenderem que estão realizando seleção de maneira eficiente, quando, na verdade, estão evoluindo numa velocidade muito menor do que a possível.

A acurácia das avaliações

Outro conceito de extrema importância para o entendimento do impacto do uso de novas tecnologias é a **acurácia** da estimativa de valor genético aditivo (do inglês accuracy), também conhecida como repetibilidade da avaliação. Acurácia é uma medida da correlação entre o valor estimado e os “valores verdadeiros”, ou seja, mede o quanto a estimativa que obtivemos é relacionada com o “valor real” do parâmetro. Ela nos informa o quanto o valor estimado é “bom”, o quanto o valor estimado é “próximo” do valor real e nos dá a “confiabilidade” daquela estimativa ou valor. Se o valor genético é estimado apenas pelo desempenho do próprio animal (em peso ao sobreano, por exemplo), o valor da acurácia será de 0,50 (para herdabilidade de 0,25), mas se a estimativa for baseada em 18 filhos (progênie) de um touro com uma amostra aleatória (tirada ao acaso) de vacas, a acurácia subirá para 0,74. Quanto mais informações a respeito de um reprodutor estiverem disponíveis, mais acurada, mais “confiável” é a estimativa.



A acurácia, no entanto, não depende somente do número de filhos de um reprodutor que foram medidos, mas, também do número de parentes medidos que esse reprodutor teve. Assim, é comum touros com menor número de filhos do que outros terem acurácias maiores, devido à contribuição de maior número de parentes na estimação de seu valor genético.

Este conceito de acurácia é muito importante para as decisões de um criador, pois indica o "risco" da decisão. Se o criador tiver um pequeno rebanho de alto valor genético, fica muito difícil utilizar-se um reprodutor cujo valor genético aditivo (DEP) tenha baixa acurácia, pois o valor estimado não é muito "confiável" e quando aumentarem as informações a respeito daquele reprodutor, por exemplo, na próxima avaliação ou no próximo ano, aquele valor genético previsto poderá diminuir e o pequeno criador terá à venda então filhos de um reprodutor inferior ao que ele imagina que iria ter. Mas aquele valor poderá também subir e então o criador terá filhos de um bom touro. A acurácia nos informa em última análise a "segurança" que temos de que aquele valor estimado vá mudar ou não.

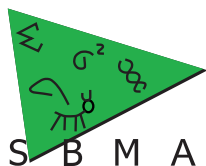
Mas se o criador tem um porte maior e gosta de correr riscos (que, talvez, possa levar a maiores lucros), ele poderá investir adquirindo tourinhos (ou sêmen) com altos valores genéticos estimados, mas baixa acurácia, que em geral são mais baratos, e usar este material genético em uma parte de seu rebanho. Se o tourinho confirmar seu alto potencial e tiver maior acurácia na próxima avaliação, esse criador terá feito um bom negócio, mas se tiver um pior desempenho, só parte dos seus produtos será originária de reprodutores "inferiores".

Altas acurácias só são conseguidas a partir de muitas informações a respeito do animal que está sendo testado, em geral obtidas a partir de muitos filhos e filhas do touro e isto significa mais tempo entre o nascimento desse reprodutor e seu uso no rebanho. Isso, no entanto, aumenta o intervalo entre gerações e diminui o ganho genético por ano. Assim, o uso de animais jovens, com baixa acurácia, pode aumentar o risco, mas se a avaliação estiver sendo bem feita, o mérito genético do rebanho como um todo cresce mais rapidamente do que se utilizar touros "provados", com altas acurácias. A decisão é estritamente técnica e deve ser tomada caso a caso.

A Tabela 1, apresentado a seguir, nos dá uma ideia aproximada desse risco:

Tabela 1. Relação entre acurácia de uma estimativa de valor genético de um animal e o risco de utilizar-se ou não tal animal como reprodutor na propriedade.

Acurácia	Razão	Risco de mudança futura do valor genético
0,10 a 0,30 (baixa)	poucas informações a respeito do animal, animal em geral muito jovem ► acurácia baixa, diminui o intervalo entre gerações	alto
0,31 a 0,70 (média)	número razoável de informações, reprodutor jovem, com de 10 a 20 filhos já testados (em gado de leite, 10 a 20 filhas com lactação) ► acurácia média, intervalo entre gerações médio	médio
acima de 0,7 (alta)	número suficiente de informações, animal com mais de 20 filhos ou filhas testados ► acurácia alta, aumenta muito o intervalo entre gerações	baixo



Em todas essas espécies de interesse zootécnico, o homem deixou de escolher animais para reprodução, através, apenas, de avaliações visuais e passou a utilizar-se de informações para estimar qual seria o valor dos indivíduos como reprodutores. O avanço da produtividade nessas espécies foi enorme. Infelizmente, no caso dos bovinos de corte, no entanto, muitos criadores ainda compram tourinhos e novilhas de reposição apenas através da avaliação visual ou das informações do pedigree dos animais. Mas o que **realmente mudou** com a evolução dos métodos de avaliação de animais **foi a acurácia das estimativas** e, conseqüentemente, a diminuição dos erros na escolha dos reprodutores e a velocidade dos processos de ganho genético.

A enorme valorização de reprodutores e matrizes campeões de exposições pecuárias de gado de corte, com preços de venda incompatíveis com a pecuária comercial, muitas vezes se baseia em seleção por avaliação visual, associada a seleção pelo pedigree, métodos pouco acurados de avaliação do valor que os animais têm como transmissores de material genético, que é a função real dessas matrizes e reprodutores. A transferência de embriões, muitas vezes realizada em fêmeas que tiveram problemas reprodutivos ou até mesmo nunca pariram, e que não têm avaliações genéticas de qualquer tipo, têm sido realizadas como forma de obter embriões de alto preço, mas que não têm, novamente, nenhum tipo de avaliação genética. Esses dois mecanismos de supervalorização desses animais e embriões têm como conseqüências não o melhoramento da raça, mas resultados imprevisíveis, na maioria das vezes representam um trabalho de seleção contrária aos reais objetivos da pecuária de corte. Os processos de seleção devem ser orientados pelos valores genéticos dos indivíduos e, dependendo do nível de risco que se pode assumir, pela acurácia das avaliações.

A **Figura 2** representa a evolução dos métodos de seleção utilizados pelo homem, desde a domesticação dos animais.

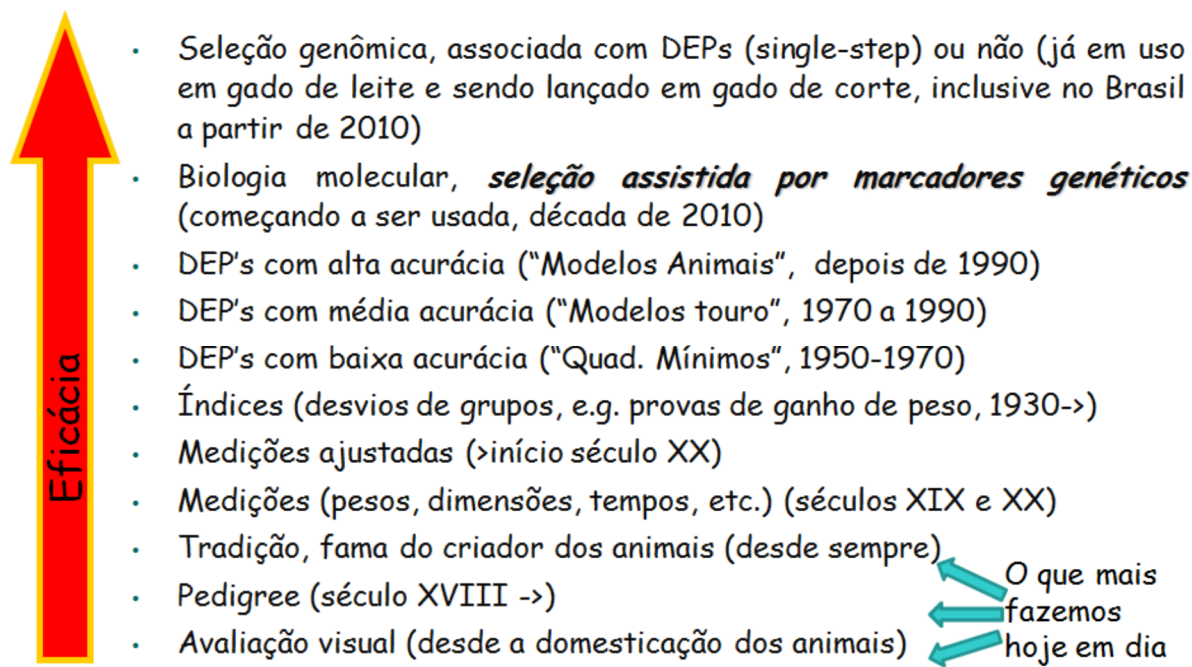
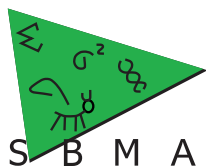


Figura 2. Esquema dos principais métodos de seleção dos animais utilizados pelo homem.



O futuro chegou: Os marcadores de DNA ou marcadores genéticos e a seleção assistida por marcadores

Uma alternativa para aumentar o ganho genético para essas características seria a descoberta de genes que afetam a expressão das mesmas e a seleção direta para seus alelos favoráveis. Entretanto, apesar do aprimoramento das técnicas de genética e biologia molecular ter permitido o estudo do genoma e das variações existentes, tanto em regiões codificadoras quanto naquelas cuja função permanece pouco compreendida ou até mesmo desconhecida para muitas espécies, a identificação de genes com grandes efeitos em características produtivas (major genes) é rara.

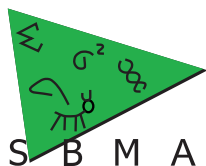
Marcadores genéticos são frações polimórficas do DNA – o ácido desoxirribonucleico, a molécula que armazena as informações genéticas de todos os seres vivos – que estão próximas de genes (ou que até mesmo façam parte desses genes e seus promotores) que condicionam diferenças na expressão de características de interesse zootécnico. Essas frações se tornam “marcadores” quando se apresentam em mais de uma forma, são detectáveis e suas associações com essas características devem ser comprovadas. Os marcadores genéticos são resultantes de mutações pontuais ou outras causas que resultam em modificações da sequência do DNA dos animais, com mudança sensível nas proteínas ou peptídeos e no desempenho dos animais.

A detecção de diversos polimorfismos genéticos dispersos ao longo do genoma e a construção de mapas de ligação tornaram possível a identificação de regiões do cromossomo, denominadas QTL (Quantitative Trait Loci), com efeito significativo em características economicamente relevantes (Haley; Visscher, 1998).

Diversos mapas de ligação com marcadores genéticos em baixa densidade, em média com mais de 10 cM de intervalo entre eles, foram publicados para bovinos (Barendse et al., 1994; Bishop et al., 1994; Georges et al., 1995; Ma et al., 1996) e foram usados para identificação de QTL com efeito em características de importância na produção animal. Embora essa densidade seja suficiente para a detecção da maioria dos QTL, nesses mapas faltava resolução necessária para o uso eficiente da seleção assistida por marcadores, para o mapeamento fino ou para clonagem posicional. Um estudo publicado por Kappes et al. (1997) baseado em 623 marcadores do tipo microssatélites previamente descritos integrou quatro mapas de ligação anteriormente publicados para bovinos (Barendse et al., 1994; Bishop et al., 1994; Georges et al., 1995; Ma et al., 1996). Esse mapa de ligação de alta resolução com 1.250 marcadores microssatélite dispersos em 2.990 cM apresentou intervalo médio entre marcadores igual a 2,5 cM, aumentando assim o poder de detecção de QTL e melhorando o potencial de resolução de QTL já mapeados.

Vários tipos de marcadores têm sido usados para a identificação da variabilidade existente no DNA, os mais comuns são RFLP (restriction fragment length polymorphism), RAPD (random amplification of polymorphism), AFLP (amplified fragment length polymorphism), microssatélites (VNTR – variable number of tandem repeats) e, mais recentemente, com o desenvolvimento de equipamentos que permitem o sequenciamento do DNA, os polimorfismos de base única (SNP – single nucleotide polymorphism).

Análises moleculares de características quantitativas permitiram a identificação de dois tipos de loci polimórficos: os marcadores diretos e os marcadores indiretos. Os marcadores diretos por codificarem uma mutação funcional também são denominados mutações causais. Por outro lado, o marcador indireto se caracteriza por ser um marcador genético aparentemente não funcional que está ligado ao QTL. Dependendo da maneira como os marcadores indiretos se relacionam com a



mutação causal eles são denominados marcadores em equilíbrio de ligação (LE – linkage equilibrium) ou marcadores em desequilíbrio de ligação (LD - linkage disequilibrium, Dekkers, 2004; Dekkers; Hospital, 2002).

Esses tipos de marcadores diferem quanto sua aplicação nos programas de seleção. Enquanto os marcadores diretos e os marcadores LD possibilitam a seleção pelo genótipo entre populações, uma vez que há associação consistente entre o genótipo e o fenótipo, o uso dos marcadores do tipo LE demandam a identificação de diferentes fases de ligação entre o marcador e o QTL de uma família para outra. Além disso, dependendo do tipo de marcador para o qual estamos selecionando, a seleção passa a ser denominada seleção assistida por genes (GAS - gene-assisted selection), seleção assistida por marcadores LD (LD-MAS - LD markers-assisted selection) ou seleção assistida por marcadores LE (LE-MAS - LE markers-assisted selection, Dekkers, 2004). A denominação GAS refere-se também a seleção assistida por genótipos.

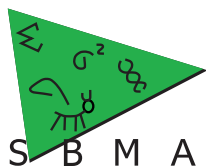
Os marcadores genéticos do tipo microssatélites foram amplamente utilizados até recentemente, mas, já na década de 2010, os do tipo SNP (single nucleotide polymorphism) têm sido os mais comumente empregados. Mas, apesar dos microssatélites serem mais polimórficos, os SNP se apresentam em maior quantidade ao longo do genoma, tanto em regiões codificadoras como nas não codificadoras. Os bovinos, por exemplo, têm, no mínimo, 22.000 genes segundo sequenciamento relatado por Elsik et al. (2009), no periódico Science. Mas estima-se que essa mesma espécie tenha mais de 6 milhões de SNP. Além disso, a grande vantagem dos SNP é a baixa ou nula taxa de recombinação observada, pelo fato de muitas vezes esse polimorfismo estar muito próximo ou ser a mutação funcional do gene.

Em 1961, Neimann-Sorensen e Robertson questionaram a importância da detecção de genes e marcadores genéticos para os programas de seleção, fazendo um paralelo com os métodos clássicos de genética quantitativa, baseados apenas nas medidas das características de interesse. Desde então, o uso dos marcadores como ferramenta auxiliar em programas de seleção genética tem sido amplamente discutido (Calus; Veerkamp, 2007; Dekkers, 2004; Dekkers, 2007; Dekkers; Hospital, 2002; Fernando; Grossman, 1989; Goddard, 1992; Goddard; Hayes, 2009; Haley; Visscher, 1998; Meuwissen; Goddard, 1996; Meuwissen; Hayes; Goddard, 2001; Smith; Simpson, 1986; Soller, 1978; Soller; Beckman, 1983; Spangler; Bertrand; Rekaya, 2007; Van Arendonk; Tier; Kinghorn, 1994).

Todas as estratégias para o uso de informações moleculares para o melhoramento genético estão baseadas na seleção para um escore molecular, cuja composição difere de uma aplicação para outra (Dekkers, Hospital, 2002). Em geral, três estratégias de seleção podem ser ilustradas para o uso do escore molecular:

- Seleção sequencial, ou seja, pré-seleção baseada no escore molecular, seguida pela seleção fenotípica ou baseada na DEP (Soller, 1978);
- Índice de seleção composto pelo escore molecular e pelo fenótipo (Lande, Thompson, 1990);
- Pré-seleção pelo escore molecular ou por índice de seleção quando jovem, seguido por seleção baseada na DEP na idade adulta (Lande, Thompson, 1990).

Lande e Thompson (1990) descrevendo resultados teóricos relataram que os marcadores genéticos poderiam ser usados na seleção para aumentar substancialmente o ganho genético em características quantitativas.



Entretanto, existiam três limitações práticas para a utilização da MAS em programas de melhoramento: o número de marcadores, o tamanho das amostras e os erros de amostragem na ponderação das informações fenotípicas e moleculares no índice de seleção.

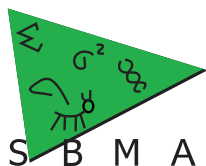
Os primeiros métodos propostos para a análise de informações moleculares em características quantitativas foram os modelos de regressão múltipla ou quadrados mínimos, máxima verossimilhança e modelos mistos ou BLUP (Goddard, 1992). Fernando e Grossman (1989) demonstraram a aplicação do método BLUP em dados de um único marcador. Posteriormente, esse modelo foi expandido por Goddard (1992) para a análise de diversos marcadores.

Atualmente, o domínio da técnica de sequenciamento total do genoma e o desenvolvimento da tecnologia dos SNP chips promoveram um aumento exponencial do número de marcadores disponíveis. Já existem SNP chips com 4 milhões de SNP para humanos e para bovinos os SNP chips são formados por mais de 777.000 SNP, o que barateou o custo da genotipagem dos animais por marcador. Enquanto a genotipagem para um marcador microssatélite custa cerca de US\$ 2,50/animal/marcador a genotipagem para um SNP é menos de US\$ 0,0005/animal/marcador, isso porque o custo de genotipagem para SNP chip de 777K já pode ser realizado por menos de US\$400.00/animal, segundo informação de uma das empresas que desenvolveu chips para bovinos, a Illumina, em 2011.

Atualmente duas empresas produzem tecnologia de ponta para genotipagem de bovinos, já estando disponíveis tecnologias do tipo BeadChip que permitem genotipar de 3 a 777.000 marcadores do tipo SNP em bovinos em uma única análise (<http://www.illumina.com/> e <http://www.affymetrix.com/>) ou mesmo mais de 4 milhões de marcadores do tipo SNP para humanos. Essas tecnologias têm avançado de maneira muito rápida a partir de 2008. Chip específicos para raças e espécies têm sido desenvolvidos e vêm sendo lançados num ritmo frenético, já estando disponíveis chips proprietários, de uso restrito às empresas que os desenvolveram, mas também chips comerciais para as espécies bovina, suína, ovina, canina, para peixes e várias espécies vegetais, como, por exemplo, milho (http://www.illumina.com/applications/detail/sequencing/dna_sequencing.ilmn).

Nesse novo cenário, surge o conceito de seleção genômica, que é a seleção assistida por marcadores na escala de milhares de marcadores, distribuídos pelo genoma, ou escala genômica, cujo grande desafio é o desenvolvimento de estratégias estatísticas e de bioinformática para a análise de dados uma vez que o volume de informações gerado é gigantesco.

Segundo Resende et al. (2010), a seleção genômica ampla é uma metodologia que, de forma pioneira, integra as tecnologias genômicas e as ferramentas da genética quantitativa e do melhoramento, propiciando um grande salto qualitativo nos sistemas de avaliação genética. Esta nova abordagem experimental vem rapidamente mudando os paradigmas do melhoramento genético de animais domésticos e plantas, causando uma verdadeira revolução na nossa capacidade de prever fenótipos e, com isso, aumentar a acurácia seletiva em idade precoce, maximizando o ganho genético por unidade de tempo. Ainda, segundo aqueles autores, a GWS (genome wide selection, ou seleção genômica ampla) enfatiza a predição simultânea (sem o uso de testes de significância para marcas individuais) dos efeitos genéticos de milhares de marcadores genéticos de DNA (SNP, microssatélites, DArT – diversity arrays technology - e outros) dispersos em todo o genoma de um organismo, de forma a capturar os efeitos de todos os locos (tanto de pequenos quanto de grandes efeitos) e explicar toda a variação genética de um caráter quantitativo. Enquanto as DEPs

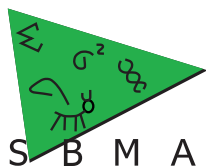


apresentam valor inestimável para características de alta herdabilidade e de fácil mensuração (peso ao nascimento, por exemplo), os marcadores nos permitem atuar com muita antecedência em características de baixa herdabilidade e de difícil e/ou onerosa mensuração, tais como maciez, rendimento de carcaça, peso de carcaça, precocidade sexual, percentagem de proteína ou gordura do leite, etc.

Algumas perguntas para reflexão: quanto custa descobrir o desempenho produtivo de um reprodutor ou grupo de animais para rendimento de carcaça, por exemplo, somente depois que os animais foram abatidos? Quanto se investiu nesses animais? E se conhecêssemos os potenciais genéticos destes animais já ao nascimento ou desmame? Quanto se economizaria em tempo e dinheiro? Que tal selecionar somente animais de altos e reconhecidos potenciais genéticos, descartando-se os de baixo potencial? Quais seriam os benefícios de toda a cadeia produtiva em se produzir bezerros de alto potencial genético para, dando outro exemplo, peso de carcaça? De quanto seriam os bônus para o criador, para o recriador, para o engordador e para os frigoríficos?

O uso dos marcadores moleculares se justifica em uma grande gama de aplicações. Entre outras coisas, servem para:

- Aumento de eficiência produtiva e reprodutiva pelo conhecimento preciso dos genes das características de interesse e a tomada antecipada de decisões permitida;
- Teste de paternidade em rebanhos que se utilizam de múltiplos touros, pois conhecendo-se a paternidade das progênes pode-se calcular o número de bezerros produzidos por touro na estação de monta e mesmo **DEPs** “intra-rebanho” para características de interesse;
- Seleção Assistida por Marcadores;
- Seleção genômica;
- Auxílio nos acasalamentos de animais de alto potencial e descartes daqueles de baixo potencial genético;
- Manejo Assistido por Marcadores: por exemplo, destinando-se para determinados sistemas de produção e dietas específicas somente animais de potencial genético conhecido. Não adianta terminar-se em confinamento animais de baixa conversão alimentar, e é desperdício terminar-se a pasto animais de elevado potencial genético para acabamento;
 - Decisão de estratégias de compra e venda;
 - Decisão de estratégias de ordenha;
 - Uniformidade/homogeneidade de lotes;
 - Bônus por sólidos totais no leite;
- Agregação de valor ao produto final e à cadeia produtiva como um todo;
- Ferramenta de rastreabilidade e certificação de origem;
- Caracterização racial;
- Diagnóstico de portadores de doenças genéticas e deficiências bioquímicas;
- Aumento de eficiência produtiva e reprodutiva;
- Teste de paternidade em pastagens que se utilizam de múltiplos touros;
- Auxílio nos acasalamentos e descartes;
- Decisão sobre o ponto ideal de abate, dado o potencial de crescimento de cada animal;



- Decisão sobre a composição de grupos de manejo, com base no potencial de produção dos animais, com uniformização e padronização dos lotes;
- Decisão de estratégia de ordenha.

Os marcadores moleculares são ferramentas adicionais para melhorar a eficiência dos processos de seleção. Sua utilização nos permitirá ter mais segurança na escolha dos reprodutores.

Ao se selecionarem reprodutores com DEPs semelhantes, deverão ser escolhidos aqueles que têm, em seu conjunto de genes, os marcadores associados a aumentos de produtividade. Isso será muito útil, ainda, nos casos em que a medição das características é difícil, como as medições de carcaça e qualidade de carne.

No caso do manejo, os marcadores moleculares poderão ser úteis ajudando a separar animais de grande potencial de crescimento, por terem marcadores favoráveis, daqueles com potencial mais limitado e para os quais deveremos ministrar dietas mais baratas, já que eles não têm potencial genético para ganhar tanto peso quando os anteriores.

Experimentos com mais de 50.000 animais nos USA mostraram grandes diferenças, de quase 15 kg, entre grupos com genótipos favoráveis e desfavoráveis para ganho de peso em confinamento, com dietas semelhantes. Os marcadores certamente trarão um importante aumento de velocidade de ganho genético. Centenas de outros experimentos têm sido feitos estudando o efeito de marcadores em características de desenvolvimento ponderal, reprodutivo, de qualidade de carcaça e carne, em eficiência alimentar tanto na subespécie *Bos taurus*, quanto em *Bos indicus*. No entanto, o conhecimento do impacto desses marcadores em raças sintéticas e em compostos oriundos de cruzamento dessas duas subespécies é muito reduzido.

Os efeitos de substituição alélica

Toda a base do estudo dos marcadores moleculares está na estimação, seja ela individual, seja ela em conjunto, do efeito de substituição alélica.

Suponhamos que estejamos estudando uma população onde um determinado SNP esteja correlacionado com, digamos, peso à desmama. Nesse caso, os indivíduos que apresentam genótipo “AA” para esse marcador apresentaram fenótipo de 180 kg, em média, já ajustados para os efeitos fixos como idade da mãe, idade do indivíduo, grupo de contemporâneos, sexo, etc. Os de genótipo “AG” tiveram fenótipo de 182 kg e os “GG” 184 kg. Graficamente, isso é apresentado na Figura 3.

A análise cuidadosa dessa representação gráfica nos remete a considerar o caso como uma regressão linear, onde os fenótipos estariam no eixo Y e o número de alelos “G” no eixo X. Se considerarmos o genótipo “AA” como sendo 0 alelos “G”, o genótipo “AG” como um alelo “A” tendo sido substituído por um alelo “G”, sendo representado pelo número 1, correspondente a ter 1 alelo G, e os indivíduos “GG” com tendo 2 alelos “G” e 0 alelos “A”, sabemos que o coeficiente de regressão linear pode ser calculado, dentre outras formas, por $\Delta Y / \Delta X$, ou seja corresponde à variação em Y (fenótipo) quando se altera uma unidade em X (número de alelos do marcador). Nesse caso hipotético, o valor da substituição de um alelo A por 1 alelo G seria 2 kg.

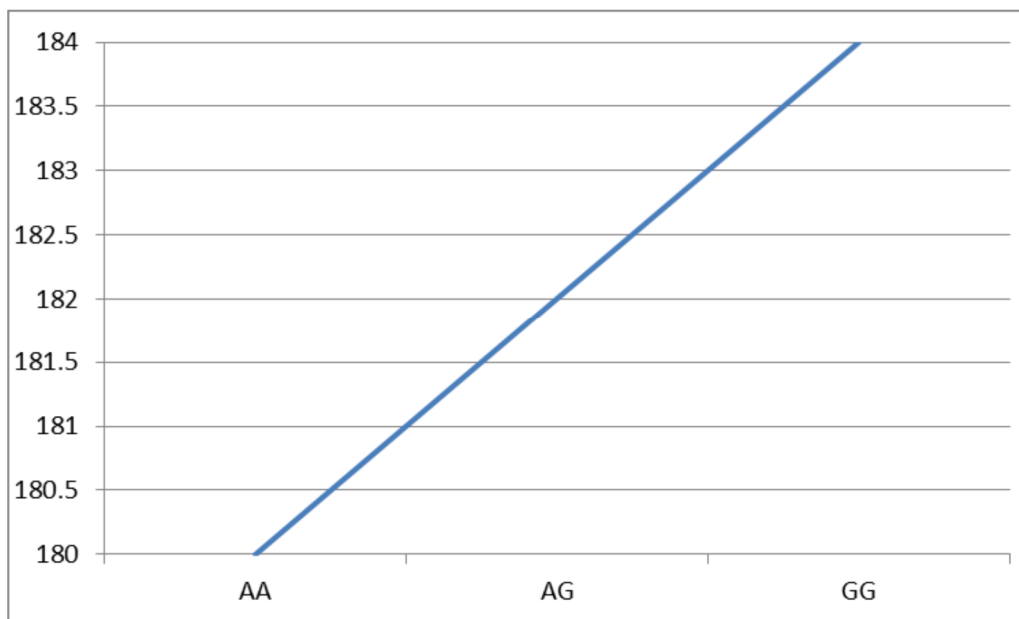
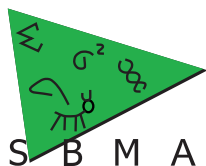


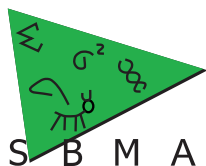
Figura 3. Representação gráfica da curva que representa a associação de um marcador do tipo SNP a uma dada característica.

A estimação dos efeitos dos marcadores genéticos

O advento da enorme quantidade de marcadores genéticos que estão sendo testados tem exigido um rápido avanço das metodologias estatísticas de análise do efeito desses marcadores sobre características de desenvolvimento e produção nos animais domésticos, em especial em bovinos de leite e corte. As metodologias evoluíram rapidamente de métodos como stepwise, GBLUP, Bayes A, B e C (Meuwissen et al., 2001), chegando ao Bayes D (publicado em 2011). Dezenas de artigos têm sido publicados nos principais periódicos do mundo, trazendo informações de associações de marcadores com características de relevância econômica em várias raças e espécies. Várias universidades têm se destacado no desenvolvimento dessas pesquisas e metodologias, devendo ser ressaltados os grupos liderados por Daniel Gianola e Guilherme Rosa (University of Wisconsin), Dorian Garrick, Jack Dekkers e Rohan Fernando (Iowa State University), Flavio Schenkel (University of Guelph), Curtis van Tassel, Paul vanRaden e Tad Sonstegard (USDA), Mike Goddard (University of Melbourne), Johan van Arendonk (University of Wageningen), Ignacy Misztal (University of Georgia), dentre outros.

O Grupo de Melhoramento Animal e Biotecnologia da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, onde os autores desse manuscrito trabalham, têm estudado, desde 2005, a associação de centenas de marcadores com mais de 50 características na raça Nelore.

Muitas metodologias de estimação de efeitos de substituição alélica têm sido desenvolvidas nos últimos anos, com diferenças de estratégia e métodos de análise. A lista que se segue cita alguns desses métodos:



- Stepwise
- Regressão Múltipla bayesiana
- Regressão de cumeieira bayesiana
- GBLUP (Genomic BLUP)
- Bayes A
- Bayes B
- Bayes C
- Bayes $C\pi$
- Bayes $C\pi C$
- Bayes D
- Bayes $D\pi$
- Bayes Lasso (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator)
- Improved LASSO, Bayesian elastic net LASSO
- Machine learning
- Bayesian Ridge regression
- Bayesian semiparametric regression

O desenvolvimento dos métodos e importantes revisões e discussões devem ser destacadas: Meuwissen et al. (2001), Gianola et al. (2009), Habier et al. (2011), Garrick & Saatchi (2011), Ibañez-Escriche & Gonzales-Recio (2011), Mizstal (2011), dentre outros.

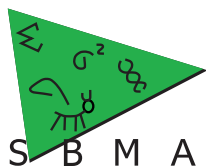
Uma interessante comparação de varios desses métodos foi realizada em tese de doutoramento recentemente defendida na Grupo de Melhoramento Animal da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo (REZENDE, 2012). Outras metodologias, ainda, podem ser utilizadas, como a abordagem realizada por Carmo (2012), em tese defendida na FCAV/UNESP, de Jaboticabal.

A validação do uso de marcadores genéticos

Os marcadores moleculares foram desenvolvidos, em sua maioria, em bovinos taurinos, em países como os Estados Unidos da América, Canadá, países europeus, Austrália e Nova Zelândia. No entanto, devido importantes diferenças de formação das raças de bovinos, chegando mesmo os taurinos e zebuínos terem sido classificados como espécies diferentes, é de se supor que os marcadores de DNA para cada uma dessas espécies sejam diferentes. Faz-se, portanto, de extrema importância que os marcadores moleculares descobertos em outros países e em raças diferentes das utilizadas no Brasil, sejam validados em rebanhos e sistemas de produção brasileiros.

Algumas empresas e instituições de pesquisa internacionais têm investido significativos recursos em pesquisa e aquisições de licenças de utilização de marcadores ligados a muitas características, como:

- Identificação de paternidade
- Características reprodutivas
- Longevidade
- Temperamento
- Peso à desmama



- Peso ao sobreano
- Ganhos de peso
- Conversão alimentar
- Doenças geneticamente transmissíveis
- Peso de carcaça
- Área de olho de lombo
- Espessura de Gordura Subcutânea
- Maciez de carne
- Marmoreio de carne

Um importante livro foi recentemente lançado pela Food and Agriculture Organization, das Nações Unidas, para ser livremente acessado e impresso, na internet e sua leitura é altamente recomendável (<http://www.fao.org/docrep/010/a1120e/a1120e00.htm>).

No entanto, os marcadores genéticos descobertos em taurinos nem sempre apresentam frequência gênica que permita a detecção de seu efeito em zebuínos e/ou raça sintéticas. Além disso, quebras do desequilíbrio de ligação, fenômeno genético básica para o estudo do efeito de marcadores ocorrem nas diferentes raças e ao longo das gerações e diferenças de expressão gênica em diferentes ambientes, levam à necessidade estrita de validação do uso de marcadores nas diferentes espécies e raças.

O Grupo de Melhoramento Animal e Biotecnologia da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo tem desenvolvido um extenso programa de validação do uso de marcadores moleculares na raça Nelore, em cooperação com a Igenity (http://www.merial.com.br/pecuaristas/igenity/index.asp?utm_source=igenity.com.br&utm_medium=organic&utm_campaign=igenity_redirect), empresa que era do grupo Merial/Sanofi, mas que recentemente passou para o controle do grupo Neogen (<http://www.neogen.com/>), contando com mais de 10.000 animais genotipados entre 2005 e 2012.

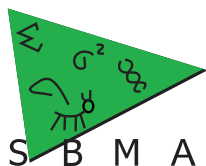
Esse mesmo grupo validou, em trabalho desenvolvido em parceria com a Embrapa – Centro Nacional de Gado de Leite, seus marcadores em animais das raças Gir Leiteiro e Girolando, além da raça Holandesa, esta última em trabalho desenvolvido nos USA (http://www.merial.com.br/pecuaristas/igenity/perfil_igenity_leite/perfil_igenity_leite.asp).

Outra empresa do ramo com produtos no Brasil, a Pfizer, lançou seus perfis Clarifide (<http://www.pfizersaudeanimal.com.br/clarifide.asp>), após intensos trabalhos de validação com animais da raça Nelore, avaliados geneticamente pela Associação Nacional de Criadores e Pesquisadores (ANCP), sob coordenação do Prof. Raysildo B. Lôbo.

Ainda uma outra empresa tinha produtos no mercado, a Genoa Biotecnologia (<http://www.genoabiotec.com.br/>), com seu produto G-Tag, que teve sua comercialização interrompida pela MSD (<http://www.msd-saude-animal.com.br/>), recentemente.

Porque utilizar marcadores moleculares?

O uso de marcadores moleculares serve para ajudar o criador a identificar reprodutores e matrizes, ainda na idade jovem, que têm potencial para transmitir genes favoráveis para o melhoramento dos rebanhos. Com seu uso, serão alteradas as frequências desses genes em detrimento de outros menos favoráveis ou até mesmo desfavoráveis, que existem na população. Os



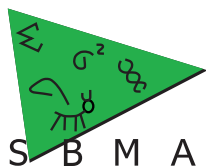
marcadores são poderosas ferramentas auxiliares dos processos de seleção. Juntamente com as DEP, os marcadores genéticos ou moleculares serão de grande valia para:

- Aquisição de touros, matrizes, animais de reposição e mesmo de lotes para engorda;
- Escolha de animais que deverão ser utilizados com maior intensidade, como doadores de sêmen ou oócitos (escolha de doadoras);
- Escolha de touros com habilidades especiais e sexo-específicas, para servirem como doadores de sêmen sexado;
- Escolha de matrizes que produzam maior sobrevivência embrionária e tenham maior produção de prenhez nas transferências de embrião;
- Orientação de acasalamentos de maneira mais objetiva;
- Classificação de animais em grupos de melhor desempenho, com alimentação diferenciada, numa nova ciência que está nascendo, a **nutrigenômica**;
- Uso mais racional de medicamentos que têm maior ação na dependência do genótipo dos animais, na nova ciência denominada **farmacogenômica**;
- Uso mais racional de vacinas e sua eficácia, conhecido como **vacinogenômica**;
- Identificação de reprodutores a serem utilizados em maior escala, para produzir carne de alta qualidade, mais macia e com cobertura adequada de gordura para mercados mais exigentes;
- Orientação da compra de novilhas de reposição e material genético, como sêmen e embriões;
- Antecipação, em muito tempo, da tomada de decisões, descartando-se, antecipadamente, animais não interessantes;
- Escolha de animais segundo a presença ou ausência de chifres em seus descendentes;
- Escolha da cor dos decendentes;
- Agilização do progresso genético;
- Diminuição dos riscos das escolhas de material genético, ou seja, aumento da acurácia da seleção, com importante impacto na velocidade de ganho genético.

Os avanços têm sido muito rápidos nessa área, com empresas mundiais utilizando-se de tecnologias geradas ao redor do planeta, numa autêntica corrida aos novos avanços, utilizando-se dos conhecimentos e novos marcadores, desenvolvidos ou descobertos em instituições de pesquisa em qualquer lugar do mundo.

Mas, é necessário frisar, o uso de painéis e marcadores desenvolvidos em *Bos taurus*, em sistemas de produção diferentes dos brasileiros pode gerar resultados desastrosos, pois uma parte significativa desses marcadores pode não mostrar associação alguma com a produção de nossos zebuínos, tão diferentes e geneticamente distantes dos bovinos taurinos. O mesmo se aplica às raças sintéticas, como Braford, Brangus, Canchim, Girolando, Guzolando, Santa Gertrudis e outras e aos programas de cruzamentos e compostos, onde os marcadores ainda não foram devidamente validados.

É preciso ressaltar que o fato de um reprodutor ter altos escores não garante que seus filhos terão desempenhos superiores naquelas características. Todos os demais cuidados com o ambiente oferecido aos animais devem ser observados, dentre os quais devemos destacar o adequado estado sanitário, alimentação e nutrição, manejo e instalações. A otimização desses fatores de ambiente é necessária para garantir o aumento de produtividade que o potencial genético, identificado pelas



avaliações genéticas e pelos marcadores moleculares, oferece. Além disso, os marcadores de DNA, atualmente, não explicam toda a variação genética envolvida em determinada característica. Com a evolução das tecnologias, porções cada vez maiores dessa variação serão explicadas e, num futuro próximo, os marcadores se constituirão em importante ferramenta auxiliar para a seleção dos animais.

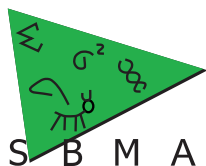
Como os efeitos dos marcadores têm sido expressos e o impacto do uso de marcadores genéticos na acurácia das predições de valores genéticos aditivos (DEP)

Quando as empresas começaram a comercializar as informações dos marcadores moleculares, esses efeitos eram expressos em estrelas, que marcavam se um animal era portador de um marcador favorável. Essa estratégia era utilizada pela empresa australiana Genestar, hoje pertencente à Pfizer. A Merial, através de sua divisão Igenity evoluiu expressando o resultado dos exames na forma de escores, ou notas, variando de 1 (a pior combinação de marcadores) a 10 (a melhor combinação). Essa maneira de divulgar os resultados era inovadora e de fácil compreensão pelos usuários. Mas, com a incorporação de um número ainda maior de marcadores e novas metodologias de análise, uma maneira mais informativa de divulgação dos resultados, que permitia detectar pequenas diferenças entre animais foi proposta. Assim, foram propostos os **valores genéticos moleculares**, resultado do efeito conjunto de marcadores estatisticamente significativos, cuja interpretação é semelhante à da DEP.

Mas aí veio a pergunta: - Será que juntando a DEP e o Valor Genético Molecular (VGM) numa única estimativa, a chamada DEP Assistida por Marcadores, não daríamos uma contribuição ainda maior à pecuária? Qual seria o impacto desses valores genéticos moleculares na acurácia dessas estimativas de "DEP ASSISTIDA"?

No Brasil, em parceria com uma importante empresa de pecuária de corte, líder no mercado da venda de touros da raça Nelore, a Agropecuária CFM, foram genotipados mais de 3.000 animais e foi estimado o impacto do uso conjunto das DEPs e dos VGMs na acurácia dessas DEP-AM. Os resultados, inéditos no mundo científico para zebuínos, nos surpreenderam positivamente e nos estimularam a lançar o conceito neste segundo semestre de 2011. Tornar o uso dessas informações algo de fácil interpretação é um desafio. A comparação entre DEP e os VGM pode trazer alguns conflitos, facilmente explicáveis para os pesquisadores, mas que podem confundir os pecuaristas. A estimação conjunta de uma DEP Assistida por Marcadores, as DEP-AM, traz um número único, onde tanto as informações normais dos programas de melhoramento, que resultam nas DEP usuais, quanto as informações moleculares são utilizadas de uma só vez, trazendo uma estimativa única de DEP-AM. Essa estratégia traz muito mais segurança para quem vai comprar material genético de reposição, já que a acurácia dessa DEP-AM chega a ter acurácia até 60% maior que a da DEP normal, fazendo com que o risco de mudanças na DEP quando novas informações das progênies desses reprodutores forem incorporadas, diminua.

Essas DEP-AM, no estágio tecnológico em que estamos, fazem com que um tourinho genotipado tenha acurácia das estimativas de DEP igual à de um touro com de 2 a 13 filhos, na dependência da proporção da variância genética explicada pelo painel de marcadores, dois a três anos antes dessas informações poderem ser obtidas nos processos normais de seleção e antes mesmo deles se reproduzirem, sem a assistência do uso de marcadores genéticos. Ganha-se tempo e segurança, aumentando o ganho genético por ano. O uso de tourinhos jovens, selecionados com



SOCIEDADE BRASILEIRA DE MELHORAMENTO ANIMAL – SBMA
IX Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal
20-22 de junho de 2012, João Pessoa, PB, Brasil

9th Biennial Symposium of the Brazilian Society of Animal Breeding
June 20-22, 2012, João Pessoa, Paraíba, Brazil

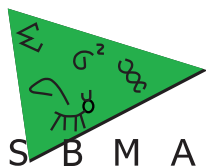
DEP-AM, acelerará, e muito, o ganho dos programas de seleção e melhoramento genético da raça Nelore, principalmente no caso da escolha dos touros que integram os atuais testes de progênie.

No segundo semestre de 2011 foi disponibilizado um software, desenvolvido por Ignacy Mizstal e colaboradores, na University of Georgia, USA, da família do BLUPF90 (<http://nce.ads.uga.edu/~ignacy/genomic-blupf90/>) que trará uma contribuição muito grandes para a produção animal, pois estima um único valor genético para os animais, incorporando as informações moleculares. Isso facilitará o uso pelos criadores, que terão que analisar uma informação única, obtida com acurácia muito maior no caso dos animais genotipados.

No entanto, as empresas que estão começando a comercializar produtos ligados a marcadores genéticos têm uma enorme responsabilidade de testar esses produtos em milhares de animais, nas populações onde serão utilizados, antes de lançar seus produtos no mercado.

O trabalho desenvolvido pelo Grupo de Melhoramento Animal e Biotecnologia da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, mais de 10.000 animais já foram genotipados e mais de 40 características fenotípicas analisadas. O mesmo grupo desenvolve pesquisa com marcadores de DNA ligados a crescimento, prolificidade e resistência a *Haemonchus contortus* em ovinos da raça Santa Inês. No Brasil, muitos outros trabalhos têm sido desenvolvidos com esses marcadores em diversas espécies animais, devendo ser destacados, em bovinos de corte, os da UNESP de Jaboticabal (liderados pela Dra. Lúcia Galvão de Albuquerque), de Araçatuba (sob liderança do Dr. José Fernando Garcia) e da Embrapa Pecuária Sudeste (Dra. Luciana Regitano e colaboradores), Gado de Corte (Dr. Luís Otávio Campos Silva e equipe) e Pecuária Sul (sob liderança do Dr. Fernando Flores Cardoso) e na ANCP (Prof. Raysildo B. Lobo). Na Embrapa Suínos e Aves, sob a liderança da Dra. Monica Ledur e na Caprinos e Ovinos, sob coordenação do Dr. Raimundo N. B. Lobo), além dos trabalhos com gado de leite desenvolvidos pela Embrapa Gado de Leite (coordenados pelos Drs. Marco Antônio Machado e Marcos Vinícius B. da Silva) e um amplo trabalho da Embrapa/Cenargen (Dr. Alexandre Caetano). Na Universidade Federal de Viçosa, importantes pesquisas têm sido desenvolvidas com suínos e outras espécies pelo laboratório liderado pelos Drs. Simone E. F. Guimarães, Paulo Sávio, Marcos Deon V. Resende e Fabyano Fonseca. Também na ESALQ/USP, muitas pesquisas têm sido desenvolvidas em aves, suínos e bovinos, pela equipe dos Drs. Luiz Lehmann Coutinho e Gerson Barreto Mourão. No Universidade de Mogi das Cruzes, o Dr. Alexandre W. S. Hilsdorf lidera um ativo grupo de pesquisa com biologia molecular aplicada a peixes de água doce e salgada. Muito outros grupos desenvolvem pesquisas com marcadores genéticos no país, constituindo-se essa numa promissora área de pesquisa, que trará importantes e rápidos avanços para a produção animal brasileira.

Com o avanço da tecnologia, espera-se que, ainda em 2011 ou início de 2012, sejam lançados BeadChips específicos para zebuínos, o que deverá elevar o número de marcadores genéticos estatisticamente importantes em dezenas de vezes, aumentando de maneira pronunciada o impacto o uso de seleção assistida por marcadores de DNA, ou até mesmo a seleção genômica, na acurácia das estimativas de valor genético dos animais e, conseqüentemente, a velocidade de ganho genético dos programas de seleção.



O impacto do uso de marcadores moleculares na seleção

A evolução das metodologias de estudo dos efeitos de substituição alélica dos marcadores nas diferentes características de relevância econômica tem sido muito rápida e a expressão dos resultados das análises genômicas tem, da mesma maneira, evoluído de maneira acentuada.

As tecnologias mais modernas de genotipagem para marcadores de DNA, os SNP BeadChip, realizam a genotipagem de até 777.962 marcadores em uma só análise de uma amostra de DNA de menos de 500 µg, enquanto que, em humanos a quantidade de marcadores chega a 4 milhões. Com essa grande quantidade de informações de marcadores moleculares os resultados não puderam mais ser expressos apenas por escores ou estrelas, pois a combinação dos efeitos dos marcadores é muito grande. Assim, surgiu o conceito de valor genético molecular (molecular breeding value ou molecular value predictions), que corresponde à somatória dos efeitos dos marcadores analisados ou de uma parte desses marcadores, que apresentaram efeito considerado relevante para a característica. Uma revisão interessante dos métodos foi publicada por Moser et al. (2009).

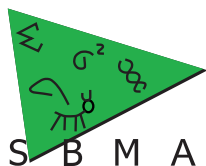
Mas duas grandes perguntas surgiram com a oferta dos valores genéticos moleculares por companhias ligadas à genômica:

- como um criador irá utilizar as duas informações disponíveis para seus processos de seleção, a DEP e o VGM? Muitas vezes essas informações são até conflitantes quando comparamos candidatos à seleção (o que é comum, pois os marcadores de DNA explicam apenas uma parcela da variação genética dos indivíduos). Não seria possível estimar uma única informação, que reunisse essas duas informações?
- Qual o impacto dessas informações moleculares na estimação de dessa informação única?

Duas estratégias surgiram para tentar reunir as estimativas de valor genético (as DEP em pecuária de corte, os PTA na pecuária de leite, os MBV em suinocultura, etc.), estimadas nas avaliações genéticas usuais com os valores genéticos moleculares. A primeira delas consiste nas análises em múltiplas etapas, com estimação conjunta de parâmetros genéticos e valores genéticos utilizando-se, simultaneamente, dos fenótipos, com seus modelos de análise e dos valores genéticos moleculares, considerados como uma outra característica, geneticamente correlacionada.

Recentemente, no Brasil, um trabalho de alta relevância foi desenvolvido por Lôbo et al. (2011), que, analisando as características reprodutivas Idade ao 1º Parto (N = 18.462), produtividade acumulada (N = 10325), habilidade de permanência (Stayability, N = 17.218) e probabilidade de prenhez precoce (N = 4.014) de fêmeas Nelore, avaliadas pela ANCP, encontrou impactos até 62% na acurácia dos animais genotipados, um fato de extrema relevância.

Trabalhos semelhantes desenvolvidos por Ferraz et al. (2011), realizados com peso à desmama, ganho de peso pós-desmama, perímetro escrotal e escore visual para musculosidade, com cerca de 95.000 animais na matriz de parentesco, dos quais poucos mais de 3.500 haviam sido genotipados, revelaram ganhos de mais de 60% na acurácia de touros jovens genotipados, em relação a touros jovens não genotipados, levando a níveis de acurácia para esses animais, semelhantes à acurácia de touros com 13 filhos, mas com 3 a 4 anos de antecedência, o que causa enorme impacto no ganho genético, não somente pelo aumento de acurácia, mas também pela diminuição do intervalo de gerações.



Tanto o trabalho de Lôbo et al. (2011), quanto de Ferraz et al. (2011) foram realizados com um número limitado de marcadores moleculares. Com a incorporação de maior número de marcadores aos painéis utilizados, maior deverá ser a proporção da variância genética explicada, maior a correlação genética entre os fenótipos (ou as DEP) e os valores genéticos moleculares e, portanto, maior o impacto na acurácia. No entanto, há que se ressaltar que, embora as estimativas de DEP e de valores genéticos moleculares sejam correlacionadas, as informações moleculares explicam apenas parte da variação genética e o uso combinado dessas informações pode alterar o ranking de uma parte significativa dos animais. Apesar dessa mudança de ranking, as estimativas conjuntas são mais acuradas. Adicionalmente, os resultados dos dois trabalhos mostram claramente que o impacto do uso das informações moleculares varia de acordo com a característica.

Uma outra estratégia foi proposta pelo grupo do Dr. Ignacy Misztal, de “single-step” (Legarra e Misztal, 2008, Aguilar et al., 2011, Chen et al, 2011, Forni et al., 2011) e altera a matriz de parentesco, utilizando as informações moleculares e analisa os dados fenotípicos com essa “matriz genômica”, muito mais precisa que a matriz tradicional, que sempre contém uma percentagem de erros de anotação de parentesco. Essa estratégia tem se mostrado bastante eficiente e apresentado impactos importantes na acurácia das estimativas, como sugerido por Chen et al. (2011).

Como se pode ver, os estudos sobre impacto do uso de informações moleculares nas avaliações genéticas é muito recente e promissor e a pesquisa agropecuária brasileira está atualizada em na fronteira do conhecimento.

Conclusões

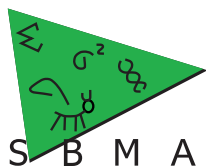
Os processos seletivos são uma parte da maior importância para o melhoramento genético animal. A correta definição dos objetivos e dos critérios de seleção, bem como a utilização adequada dos métodos mais modernos de estimação de valores genéticos aditivos e uso desses valores genéticos como critérios de seleção são essenciais para maximizar ou otimizar a velocidade de ganho genético e aumentar a produtividade dos rebanhos, sempre levando-se em conta a adequação dos mesmos aos sistemas de produção.

Os criadores devem conhecer e acreditar nos programas de avaliação genética, aprender a definir seus critérios de seleção e acasalar seus animais da forma mais adequada possível, para obter, mais rapidamente, resultados de produção e de retorno econômico.

As predições genômicas proporcionam interessantes e importantes oportunidades para o melhoramento animal, mas, como tecnologia em evolução, apresentam muitos desafios e obstáculos, que deverão ser transpostos nos próximos anos, tornando-se uma das mais importantes ferramentas à disposição do melhoramento genético animal.

Os marcadores de DNA chegaram para aumentar a acurácia das estimativas de valores genéticos e vieram para ficar. Eles formam um conjunto de ferramentas de enorme valor para o criador aumentar a velocidade de ganho, pois, com seu uso, o responsável pela seleção dos animais conseguirá escolher com maior precisão os animais que servirão como reprodutores, ou seja, transmitirão os genes mais interessantes para as próximas gerações.

Os marcadores genéticos se tornarão, com o desenvolvimento das tecnologias, importante fonte de apoio ao manejo, quer pela identificação de paternidade, quer pela identificação de animais mais adequados aos diferentes tipos de manejo, ajudando a uniformizar os lotes e as avaliações



genéticas, expressas em DEP, em conjunto com os marcadores moleculares ou genéticos poderão ser utilizados num sem número de novas aplicações, que agreguem valor ao produto e poderão causar um grande impacto na pecuária sul americana, colocando-a em nível de produtividade e qualidade semelhante ao dos principais países concorrentes no mercado mundial da carne bovina, facilitando a conquista e manutenção de mercados.

Melhoramento exige conhecimento, mas é uma das mais eficientes maneiras de aumentar, de maneira sustentável, a produtividade. O melhoramento animal, que traz aumento de produtividade, é a melhor maneira de causar significantes aumentos de produção sem agravar o impacto ao ambiente, diminuindo a emissão de gases ligados ao efeito estufa e o melhorando o balanço de carbono, pois com o mesmo número de animais se conseguirá produzir maior quantidade de proteínas animais.

Referências Bibliográficas

ALBERTS. B. Fundamentos da biologia celular: uma introdução a biologia molecular da célula. Porto Alegre. Artes Médicas Sul. 757p.. 1999.

ALLAIS, S. et al. Effects of polymorphisms in the calpastatin and μ -calpain genes on meat tenderness in 3 French beef breeds. J. Anim. Sci. v.89, p. 1-11, 2011.

ANDREA, M. V. et al. Incidência do polimorfismo do gene do hormônio de crescimento em um rebanho nelore do estado da Bahia. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 43., 2006, João Pessoa. Anais... João Pessoa: SBZ, 2006.

BANKS. L. R; MILLER. S. P.; WILTON. 1. W. Genetic parameter estimates for traits measured on bulls in central evaluation stations. <http://apsit.aps.uoguelph.ca/pub/jwwpapers/96beefrep6.html> (10/Oct/200 1).

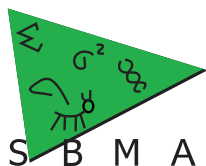
BARENDSE, W. et al. A genetic linkage map of the bovine genome. Nature Genetics, v.6, p.227-235, 1994.

BISHOP, M.D. et al. A genetic linkage map for cattle. Genetics, v.136, p.619-639, 1994.

BOLDMAN. K.G.; KRIESE. L.A.; VAN VLECK. L.D.; KACHMAN. S.D. A manual for use of MTDFREML: a set of programs to obtain estimates of variances and covariances. USDA-ARS. 1993.

BOLORMAA, S. et al. A genome-wide association study of meat and carcass traits in Australian cattle. J. Anim. Sci., v.89, p.2297-2309, 2011.

BOURDON. R. M. Understanding Animal Breeding. Upper Saddle River. Prentice Hall. 523p.. 1997.



CALUS, M.P.L.; VEERKAMP, R.F. Accuracy of breeding values when using and ignoring the polygenic effect in genomic breeding value estimation with a marker density of one SNP per cM. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, v.124, p.362–368, 2007.

CALUS, M.P.L.; VEERKAMP, R.F. Accuracy of multi-trait genomic selection using different methods. *Genetics, Selection, Evolution*, v.43, p.29-62, 2011.

CARMO, A.S. ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA E ANÁLISE DE ENRIQUECIMENTO FUNCIONAL DA CRIOTOLERÂNCIA ESPERMÁTICA EM BOVINOS DA RAÇA NELORE. Tese (doutorado). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. 106 p. 2012.

CARVALHO, M.E. Caracterização da frequência de polimorfismos em genes ligados à maciez da carne em bovinos da raça Nelore. 2008. 56 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2008.

CARVALHO, M.E. et al. Efeito médio de substituição alélica para os polimorfismos CAPN4753 e UOCAST no gene da calpaína e calpastatina. In: *Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal*, 7., 2008, São Carlos. Anais... São Carlos: SBMA, 2008.

CHEN, C.Y. et al. Genome-wide marker-assisted selection combining all pedigree phenotypic information with genotypic data in one step: An example using broiler chickens. *J. Anim. Sci.*, v.89, p.23-28, 2010.

CRUZ, C.D.; VIANA, J.M.S; CARNEIRO, P.C.S. *Genética*. Volume 2. GBOL. Viçosa. Editora UFV.. 475p.. 2001.

CURI, R. A. et al. Effects of GHR gene polymorphisms on growth and carcass traits in Zebu and crossbred beef cattle. *Livestock Production Science*, v.101, p.94-100, 2006.

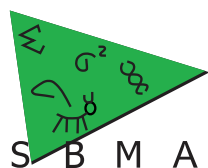
DE ROBERTIS, EDUARDO M. F.; HIB, JOSÉ. *Bases da Biologia Celular e Molecular*. 4.ed GUANABARA KOOGAN / 2006.

DEKKERS, J.C.M. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: Strategies and lessons. *Journal of Animal Science*, v.82, E. Suppl., p.E313–E328, 2004.

DEKKERS, J.C.M. Marker-assisted selection for commercial crossbred performance. *Journal of Animal Science*, v.85, p.2104–2114, 2007.

DEKKERS, J.C.M.; HOSPITAL, F. The use of molecular genetics in the improvement of agricultural populations. *Nature Reviews Genetics*, v.3, p.22-32, 2002.

DeVUYST, E.A. et al. Relationships between feed cattle traits and Igenity panel scores. *J. Anim.Sci.* v.89, p.1260-1269, 2011.



FALCONER. D.S. Introduccion a la genetica cuantitativa. Barcelona. Co. Edit. Continental. 429p.. 1981.

FERNANDO, R.L.; GROSSMAN, M. Marker assisted selection using best linear unbiased prediction. *Genetics and Selection Evolution*, v.21, p.467–477, 1989.

FERRAZ, J.B.S., PINTO, L.F.B., MEIRELLES, F.V., ELER, J.P., REZENDE, FERNANDA MARCONDES DE, OLIVEIRA, E.C.M., ALMEIDA, H.B., WOODWARD, B., NKRUMAH, D. Association of single nucleotide polymorphisms with carcass traits in Nellore cattle. *Genetics and Molecular Research*, v.8, p.1360 - 1366, 2009.

GAMA. L.T. da. Melhoramento Genético Animal. Lisboa. Escolar Editora. 306p. 2002.

GARRICK, D.J. & SAATCHI, M. Opportunities and challenges for genomic selection of beef cattle. *R. Bras. Zootec.* V.40, p.310-316, 2011 (sup. especial).

GEORGES, M. et al. Mapping quantitative trait loci controlling milk production in dairy cattle by exploiting progeny testing. *Genetics*, v.139, p.907-920, 1995.

GIANOLA D, DE LOS CAMPOS G, HILL WG, MANFREDI E, FERNANDO R: Additive Genetic Variability and the Bayesian Alphabet. *Genetics*, v.183, p.347-363, 2009.

GODDARD, M.E. A mixed model for analyses of data on multiple genetic markers. *Theoretical Applied Genetics*, v.83, p.878-886, 1992.

GODDARD, M.E.; HAYES, B.J. Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes. *Nature Reviews Genetics*, v.10, p.381-391, 2009.

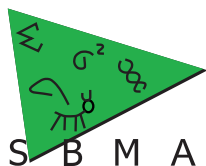
GOMES, R.C. ET al. Single-nucleotide polymorphisms in genes related to protein synthesis and degradation and their relationship with feed intake, feed efficiency, growth and ultrasound carcass traits in Nellore cattle. Paper submitted to *Livestock Science*, 2011.

GRIFFITS. J.F. et al. An introduction to genetic analysis. New York. W. R. Freeman and Company. 860 p.. 2000.

HABIER D, FERNANDO RL, KIZILKAYA K, GARRICK DJ. Extension of the Bayesian alphabet for genomic selection *BMC Bioinformatics*. V.23 (12), p.186, 2011. doi:10.1186/1471-2105-12-186.

HALEY, C.S.; VISSCHER, P.M. Strategies to utilize marker-quantitative trait loci associations. *Journal of Dairy Science*, v.81, n.2, p.85-97, 1998.

HENDERSON C.R. Best linear unbiased estimation and prediction under a selection model. *Biometrics*, v.31, p.423-439, 1975.



HILL, W.G. Evolution and animal breeding. Oxon : Cab International. 313p. 1989.

IBAÑEZ-ESCRICHE, N. & GONZALES-RECIO, O. Review. Promises, pitfalls and challenges of genomic selection in breeding programs. Spanish Journal of Agricultural Research, v.9(2), p.404-413, 2011.

KAPPES, S.M. et al. A second-generation linkage map of the bovine genome. Genome Research, v.7, p.235-249, 1997.

LACORTE, G. A. et al. Genotyping of the DGAT1 gene in brazilian cattle breeds. In: WORLD CONGRESS ON GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 8., 2006, Belo Horizonte. Anais... Belo Horizonte: SBMA, 2006.

LANDE, R., THOMPSON, R. Efficiency of marker-assisted selection in the improvement of quantitative traits. Genetics, v.124, p.743–756, 1990.

LARA, M. A. C. et al. Potencial genético de raças bovinas para produção de carne com qualidade com base em marcadores moleculares. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 43., 2006, João Pessoa. Anais... João Pessoa: SBZ, 2006.

LEWIN. B. Genes VII. Oxford : Oxford University Press. 990p. 2000.

MA, R.Z. et al. A male linkage map of the cattle (*Bos taurus*) genome. Journal of Heredity, v.87, p.261-271, 1996.

MADALENA, F.E. Efeitos colaterais da genética de alta produção. Matéria publicada no site www.milkpoint.com.br. Acessado em 25/02/2008. <http://www.milkpoint.com.br/?actA=9&erroN=1&areaID=73&referenciaURL=noticiaID=42598||actA=7||areaID=61||secaoID=171>).

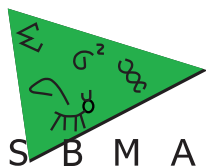
MARTINEZ, M. L. et al. Association of BoLA-DRB3.2 alleles with tick (*Boophilus microplus*) resistance in bovine. Genetics and Molecular Research, v.5, n.3, p.513-524, 2006.

MARTINS, F.R. et al. Associação entre marcador molecular ligado ao gene da calpaína e escore de repelência a parasitas em bovinos da raça Nelore. In: Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal, 7., 2008, São Carlos. Anais... São Carlos: SBMA, 2008.

MEUWISSEN, T.H.E.; Goddard, M.E. The use of marker haplotypes in animal breeding schemes. Genetics and Selection Evolution, v.28, p.161-176, 1996.

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

MIZSTAL, I. FAQ for genomic selection. J. Anim. Breed. Genet. Editorial, v.128, p.245-246, 2011.



MOURÃO, G.B. Estimação de efeitos genéticos aditivos diretos e maternos e não aditivos e, predição do desempenho de pesos, perímetro escrotal e musculosidade em uma população de bovinos de corte compostos (*Bos taurus* x *Bos indicus*). 2005. 109 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2005.

NEIMANN-SORENSEN, A.; ROBERTSON, A. The association between blood groups and several production characteristics in three Danish cattle breeds. *Acta Agriculturae Scandinavica*, p.163-196, 1961.

NICHOLAS. F.W. Introdução à genética veterinária. Porto Alegre : Artes Médicas Sul. 326p.. 1999.

PAZ, C.C.P. et al. Influência de polimorfismos genéticos sobre os parâmetros da curva de crescimento em bovinos de corte. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v.33, n.4, p.858-869, 2004.

PEREIRA, A.P. et al. Association of GH and IGF-1 polymorphisms with growth traits in a synthetic beef cattle breed. *Genetics and Molecular Biology*, v.28, n.2, p.230-236, 2005.

PEREIRA. J.C.C. Melhoramento Genético Aplicado à Produção Animal. Belo Horizonte. 416 p. 1996.

PÉREZ-ENCISO, M.; MISZTAL, I. Qxpak: a versatile mixed model application for genetical genomics and QTL analyses. *Bioinformatics*, v.20, p.2792-2798, 2004.

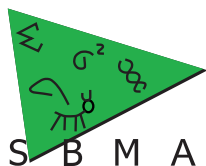
PINTO, L.F.B. et al. SNPs on CAPN and Leptin genes associated to color and water-holding capacity of Longissimus muscle in Nellore cattle. *Genetics and Molecular Research*, v.10, p.2057-2064, 2011.

PINTO, L.F.B., FERRAZ, J.B.S., MEIRELLES, F.V., ELER, J.P., REZENDE, F.M., CARVALHO, M.E., ALMEIDA, H.B., SILVA, R.C.G. Association of SNPs on CAPN1 and CAST genes with tenderness in Nellore cattle. *Genetics and Molecular Research*, v.9, p.1431 - 1442, 2010.

RESENDE, MDV et al. Computação da Seleção Genômica Ampla (GWS). Embrapa, (Documentos EMBRAPA). 79 p. 2010.

REZENDE, F.M. et al. Association of SNPs with carcass and meat quality traits in Nellore cattle. In: International Congress of Meat Science and Technology, 55., 2009, Copenhagen. Anais... Copenhagen: ICOMST, 2009.

REZENDE, F.M. et al. Influência de polimorfismos genéticos sobre maciez de carne em bovinos da raça Nelore. In: Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal, 7., 2008, São Carlos. Anais... São Carlos: SBMA, 2008.



REZENDE, F.M. et al. Influência de polimorfismos genéticos sobre maciez de carne em bovinos da raça Nelore. In: Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal, 7., 2008, São Carlos. Anais... São Carlos: SBMA, 2008.

REZENDE, F.M. et al. Study of using marker assisted selection on a Nelore breeding program by model comparison. *Livestock Science*, 2012. DOI: 10.1016/j.livsci.2012.03.017.

REZENDE, F.M. PROSPECÇÃO DA INFLUÊNCIA DE MARCADORES GENÉTICOS SOBRE CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO, CARCAÇA E QUALIDADE DE CARNE EM BOVINOS DA RAÇA NELORE. 2009. 171 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2009.

REZENDE, F.M. INCORPORAÇÃO DE INFORMAÇÕES DE MARCADORES GENÉTICOS EM PROGRAMAS DE MELHORAMENTO GENÉTICO DE BOVINOS DE CORTE. 2012. 102 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2012.

SAUNA, Z.E.; KIMCHI-SARFATY, C. Understanding the contribution of synonymous mutations to human disease. *Nature Reviews/ Genetics*, on-line, doi:10.1038/nrg3051, 2011.

SILVA, R.C.G. Estudo de caracterização e associação de marcadores moleculares relacionados à leptina para características de crescimento e precocidade de acabamento em bovinos da raça Nelore. 2008. 72 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2008.

SMITH, C.; SIMPSON, S.P. The use of genetic polymorphisms in livestock improvement. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, v.103, p.205-217, 1986.

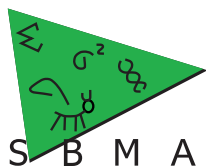
SOLLER, M. The use of loci associated with quantitative traits in dairy cattle improvement. *Animal Production*, v.27, p.133-139, 1978.

SOLLER, M.; BECKMANN, J.S. Genetic polymorphism in varietal identification and genetic improvement. *Theoretical Applied Genetics*, v.67, p.25-33, 1983.

SPANGLER, M.L.; BERTRAND, J.K.; REKAYA, R. Combining genetic test information and correlated phenotypic records for breeding value estimation. *Journal of Animal Science*, v.85, p.641-649, 2007.

STRICKBERGER, M.W. *Genética*. Barcelona. Ed. Omega. 461 p. 1980.

TAMBASCO-TALHARI, D. et al. Molecular marker heterozygosities and genetic distances as correlates of production traits in F1 bovine crosses. *Genetics and Molecular Biology*, v.28, n.2, p.218-224, 2005.



SOCIEDADE BRASILEIRA DE MELHORAMENTO ANIMAL – SBMA
IX Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal
20-22 de junho de 2012, João Pessoa, PB, Brasil

9th Biennial Symposium of the Brazilian Society of Animal Breeding
June 20-22, 2012, João Pessoa, Paraíba, Brazil

VALLE. SILVIO; TELES. JOSÉ LUIZ. Bioética e Biorrisco: Abordagem Transdisciplinar. INTERCIÊNCIA / 2003.

VAN ARENDONK, J.A.M. et al. Use of phenotypic and molecular data for genetic evaluation of livestock. In: JAY LUSH TO GENOMICS: VISIONS FOR ANIMAL BREEDING AND GENETICS, 1999, Ames. Anais... Ames: Iowa State University, 1999.

VAN ARENDONK, J.A.M.; TIED, B.; KINGHORN, B.P. Use of multiple genetic markers in prediction of breeding values. Genetics, v.137, p.319-329, 1994.

VAN VLECK. L.D. Selection Index and Introduction to Mixed Model Methods. Boca Raton. CRC Press. 481 p. 1993.

VAN VLECK. L.D.; POLLAK. E.J.; OLTENACU. E.A.B. Genetics for the animal sciences. N. York. W.H. Freeman. 391 p. 1987.

VIANA. J.M.S; CRUZ. C.D.; BARROS. E.G. Genética. Volume 1. Fundamentos. Viçosa. Editora UFV. 330p. 2ª edição. 2003.

WELLER. J.I. Economic Aspects of Animal Breeding. Padstow. TJ Press. 244p. 1994.