

MATILDE DA CONCEIÇÃO PESSOA

**SISTEMA DE SIMULAÇÃO PARA AVALIAR A EFICIÊNCIA DA SELEÇÃO
GENÔMICA EM POPULAÇÕES DE SUÍNOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2015

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da
Universidade Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

P472s
2015 Pessoa, Matilde da Conceição, 1984-
Sistema de simulação para avaliar a eficiência da
seleção genômica em populações de suínos / Matilde da
Conceição Pessoa. - Viçosa, MG, 2015.
vii, 45f. : il. ; 29 cm.

Orientador: Robledo de Almeida Torres.
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.
Inclui bibliografia.

1. Suíno - Seleção. 2. Melhoramento genético.
3. Genética animal. 4. Simulação (Computadores).
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de
Zootecnia. Programa de Pós-graduação em Zootecnia.
II. Título.

CDD 22. ed. 636.4

MATILDE DA CONCEIÇÃO PESSOA

**SISTEMA DE SIMULAÇÃO PARA AVALIAR A EFICIÊNCIA DA SELEÇÃO
GENÔMICA EM POPULAÇÕES DE SUÍNOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 13 DE março de 2015

Antônio Policarpo Souza Carneiro

Fabyano Fonseca e Silva
(Coorientador)

Moyses Nascimento

Ricardo da Fonseca

Robledo de Almeida Torres
(Orientador)

*Aos meus pais Terezinha e Nelson e aos meus irmãos
pelo amor, amizade, dedicação e exemplo de vida
dedico este trabalho*

AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal de Viçosa, ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia pela oportunidade e realização do curso.

A Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG pela concessão da bolsa de estudos.

Ao meu orientador Robledo de Almeida Torres, pela atenção, confiança, incentivo, amizade, por estar sempre presente quando precisei, pelo exemplo de vida e de pessoa, meu respeito, gratidão e admiração.

Ao professor e amigo Ricardo da Fonseca pela grande ajuda na realização deste trabalho, conselhos e amizade.

Aos professores Jack Dekkers, Roberto A. de Almeida Torres Júnior, Fabyano da Fonseca pela atenção, apoio e sugestões para o aprimoramento deste trabalho.

Aos integrantes da empresa BRF S.A. pela disponibilidade do projeto de pesquisa e fornecimentos de informações utilizadas neste trabalho.

Aos meu pais, que sem os quais eu não teria chegado até aqui, agradeço por tudo que fizeram por mim, pelos sacrifícios, pelo apoio e carinho. Aos meus irmãos, eternos companheiros, pela amizade, confiança e apoio.

Ao Diogo, por todo amor, carinho, amizade e confiança. Também por colaboração para aprimorar este trabalho.

Aos amigos que fiz durante o período de doutorado, Carolzinha, Rodrigo, Juliana e Nívia pela paciência, companheirismo e amizade.

Aos amigos que fiz durante o período de doutorado sanduíche pelo companheirismo e amizade.

Aos amigos dos Departamentos de Zootecnia e Genética e Melhoramento, pela amizade e companheirismo.

Aos amigos da Unesp Dracena, agradeço pelo grande acolhimento e amizade.

A todos que cruzaram meu caminho e/ou trocaram comigo suas experiências, conhecimento, atenção, contribuindo assim para minha formação e felicidade.

Meu muito obrigado!

BIOGRAFIA

Matilde da Conceição Pessoa, filha de Terezinha Venceslau da Silva Pessoa e Nelson Pessoa, natural de Mariana, MG, nasceu em 12 de novembro de 1984.

Em agosto de 2004 iniciou o curso de Zootecnia na Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, MG, onde foi monitora da disciplina de experimentação animal por dois anos e bolsista de iniciação científica por um ano sob orientação do professor Idalmo Garcia Pereira e Aldrin Vieira Pires, acompanhando pesquisas na área de melhoramento genético de bovinos de corte e peixes.

Em dezembro de 2008 graduou-se em Zootecnia pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri.

Iniciou o curso de Mestrado em Genética e Melhoramento Animal, sob orientação do professor Henrique Nunes de Oliveira, em fevereiro de 2009, na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Defendeu sua dissertação em fevereiro de 2011 intitulada Estudo do valor adaptativo de fêmeas da raça Nelore utilizando modelos de regressão aleatória.

Em março de 2011 iniciou o doutorado em Zootecnia pela Universidade Federal de Viçosa, sob orientação do professor Robledo de Almeida Torres, submetendo-se ao exame de defesa de Tese em março de 2015.

ÍNDICE

| | |
|--|-----|
| RESUMO | vi |
| ABSTRACT | vii |
| 1. INTRODUÇÃO GERAL | 1 |
| 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 3 |
| 2.1. Seleção genômica ampla | 3 |
| 2.2. Abordagem Single Step (Único passo) | 4 |
| 2.3. Simulação de dados genômicos aplicada ao melhoramento genético animal | 5 |
| 3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 6 |
| | |
| CAPÍTULO 1. Eficiência da seleção genômica para características de desempenho em uma linhagem comercial de suínos | 11 |
| Resumo | 11 |
| Abstract | 12 |
| INTRODUÇÃO | 13 |
| MATERIAL E MÉTODOS | 14 |
| RESULTADOS E DISCUSSÃO | 19 |
| CONCLUSÃO | 24 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 24 |
| | |
| CAPÍTULO 2. Eficiência da seleção genômica para idade a puberdade em uma linhagem comercial de suínos | 28 |
| Resumo | 28 |
| Abstract | 29 |
| INTRODUÇÃO | 30 |
| MATERIAL E MÉTODOS | 31 |
| RESULTADOS E DISCUSSÃO | 36 |
| CONCLUSÃO | 41 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 42 |

RESUMO

PESSOA, Matilde da Conceição, D. Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2015. **Sistema de simulação para avaliar a eficiência da seleção genômica em populações de suínos.** Orientador: Robledo de Almeida Torres. Coorientador: Fabyano Fonseca e Silva.

O objetivo deste trabalho foi avaliar estratégias de seleção, em termos de acurácia de seleção e tendência genética, em uma linhagem de suínos para as características de desempenho idade para atingir 100 kg ($h^2=0,45$) e conversão alimentar ($h^2=0,36$) e para a característica reprodutiva idade a puberdade ($h^2=0,15$). Para tal, foi utilizado um simulador escrito em linguagem C++, no qual, um programa seleção foi mimetizado considerando suas particularidades. Foram simuladas cinco gerações iniciais sob seleção tradicional que foram utilizadas como base para outras cinco gerações subsequentes onde se adotou as estratégias avaliadas. No primeiro capítulo foram avaliadas duas estratégias de seleção para as características de desempenho, sendo elas, seleção baseada em valores genéticos tradicionais (Blup tradicional - ESTR1) e seleção baseada em valores genéticos genômicos (Blup genômico - ESTR2). No segundo capítulo três estratégias de seleção foram utilizadas para idade a puberdade: seleção baseada em Blup tradicional (ESTR1), seleção baseada em Blup genômico considerando apenas informações genômicas de machos (ESTR2) e seleção baseada em Blup genômico considerando informações genômicas de todos os animais (ESTR3). A seleção genômica mostrou-se superior a seleção tradicional em todas as características avaliadas. Foi indicado uma pequena superioridade da ESTR3 sobre a ESTR2 para idade a puberdade. Como conclusão podemos indicar a seleção genômica como uma ferramenta capaz de incrementar ganhos já alcançados no programa de seleção mesmo quando um limitado número de animais genotipados seja utilizado. Entretanto, uma avaliação econômica que considere os gastos com genotipagem dos animais deve ser realizada antes de implementar a seleção genômica.

ABSTRACT

PESSOA, Matilde da Conceição, D. Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2015.
Simulation system to evaluate genomic selection efficiency in pig populations.
Adviser: Robledo de Almeida Torres. Co-Adviser: Fabyano Fonseca e Silva.

The aim of this study was to evaluate selection strategies, in terms of accuracy and genetic trend, in a commercial pig line on performance traits days to get 100 kg ($h^2 = 0.45$) and feed conversion ($h^2 = 0.36$), and for the reproductive trait age of puberty ($h^2 = 0.15$). For this purpose, we used a simulator written in C ++, in which a established selection program is mimicked. The five first generations of the simulated system was used as base to the next generations where the strategies were implemented. In the first chapter, two strategies of selection were evaluated for the performance traits, as follows, selection based on traditional breeding values (traditional Blup - ESTR1) and selection based on genomic breeding values, (Blup genomic - ESTR2). In the second chapter, three strategies of selection were used for age to puberty: selection based on traditional Blup (ESTR1), selection based on genomic Blup considering only genomic information of males (ESTR2) and selection based on genomic Blup considering genomic information of all animals (ESTR3). In conclusion we can indicate the genomic selection as a tool to increase gains already achieved in the selection program, however, an economic evaluation must to be conducted before its implementation.

1. INTRODUÇÃO GERAL

O sistema de produção de suínos no Brasil tem alcançado altos índices produtivos, ocupando hoje a quarta posição entre os maiores produtores mundiais, e segue aumentando constantemente sua participação, representando 3,4% da produção mundial (Abipecs, 2013). Essa consolidação do sistema iniciou-se na década de 70, quando a comercialização de reprodutores e matrizes passou a ser realizada por grandes empresas e, criadores independentes limitaram-se a trabalhar com granjas multiplicadoras e/ou comerciais.

Nesta mesma década, Henderson (1975) avançava nas técnicas da genética quantitativa com o desenvolvimento do modelo animal sob equações de modelos mistos, as quais geram BLUPs (*Melhor Preditor Linear Não-Viesado*) dos valores genéticos. Esta metodologia incorpora ao modelo a matriz de numeradores do coeficiente de parentesco e registros fenotípicos dos animais e/ou de seus parentes. A implementação destes procedimentos nos programas de melhoramento alavancou ainda mais a produção suinícola no Brasil.

O modelo animal tem sido utilizado como procedimento padrão nas avaliações genéticas dos programas de melhoramento, garantindo seleções acuradas e controle endogâmico do plantel. Com o advento dos marcadores genéticos de polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs*), Meuwissen et al. (2001) idealizaram a seleção genômica ampla (*Genome Wide Selection – GWS*), a qual consiste na inclusão dos efeitos destes marcadores na estimação dos valores genéticos dos animais como forma de aumentar a eficiência da seleção e acelerar o melhoramento genético.

Embora a implementação da seleção genômica tenha se tornado uma importante ferramenta em bovinos de leite, principalmente pela substancial diminuição no intervalo de geração (Schaeffer, 2006), trabalhos tem mostrado certa relevância também em suínos, principalmente em termos de acurácia de seleção (Lillehammer et al., 2011; Ostersen et al., 2011; Tribout et al., 2012; Wellmann et al., 2013). Estes resultados tem gerado um grande

interesse por parte dos programas de melhoramento genético de suínos em utilizar esta nova ferramenta nas avaliações genéticas como forma de aumentar o ganho genético por intervalo de tempo.

Entretanto, a eficiência da seleção genômica depende diretamente do objetivo de seleção, da estratégia de genotipagem e de fatores inerentes ao programa de seleção como intensidade de seleção, tamanho efetivo da população e controle endogâmico adotado. Porém, avaliar os benefícios trazidos pela seleção genômica na prática torna-se inviável tanto em termos de tempo de execução como em termos econômicos, o que tem levado muitos pesquisadores a utilizarem simulação computacional, dado sua importância em mimetizar arquiteturas e eventos genéticos em grandes populações.

A pesar de existirem programas de simulação aplicados à estudos genômicos (Sargolzai & Schenkel, 2009; Technow, 2011), estes apresentam algumas limitações quando se deseja realizar um estudo customizado de um programa de melhoramento considerando suas particularidades e especificações como aplicação de controle endogâmico, sendo necessário, desenvolver simuladores próprios capazes de imitar o real cenário onde se deseja implementar a seleção genômica (Brito et al., 2011; Lillehammer et al., 2011; Tribout et al., 2012; Clark et al., 2013) como forma de avaliar quão superior serão os resultados baseados em informações genômicas antes que se faça altos investimentos e qualquer modificação na estrutura do programa de seleção.

A proposta deste trabalho foi avaliar, via simulação, os benefícios da seleção genômica em relação à seleção tradicional, em termos de acurácia de seleção e tendências genéticas, para as características dias para atingir 100 kg, conversão alimentar e idade a puberdade em um programa de melhoramento genético de suínos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Seleção genômica ampla

A seleção genômica ampla ou seleção genômica foi proposta por Meuwissen et al. (2001) e enfatiza a predição simultânea dos efeitos genéticos de milhares de marcadores genéticos do tipo SNP dispersos por todo o genoma de um indivíduo de forma a capturar os efeitos de todos os locos e explicar toda a variação genética de uma característica quantitativa. Estes marcadores são considerados a forma mais abundante de variação do DNA em genomas, e são preferidos em relação a outros marcadores genéticos devido à sua baixa taxa de mutação e facilidade de genotipagem. Além disso, os marcadores SNPs são considerados estar em desequilíbrio de ligação com locos associados às características quantitativas (*Quantitative Trait Loci* – QTLs).

De acordo com Resende et al. (2012), a superioridade da seleção genômica sobre a seleção convencional pode ser atribuída a: (i) uso da matriz de parentesco real, fato que aumenta a acurácia seletiva; (ii) viabilização da seleção precoce direta, que aumenta o ganho genético por unidade de tempo; (iii) permissão da avaliação repetida de cada alelo (propicia repetição experimental) sem o uso de testes clonais e de progênies, fato que aumenta a acurácia seletiva; (iv) uso de maior número de informações (fenotípica, genotípica e genealógica) para corrigir e desregressar os dados e fazer a análise genômica, aumentando assim a acurácia.

Estudos avaliando a eficiência da seleção genômica têm relatado melhores valores de acurácia de predição dos valores genéticos para as principais espécies de interesse comercial quando comparado à seleção convencional (Ostersen et al., 2011; Wang et al., 2012). Entretanto, a superioridade da seleção genômica depende de vários fatores como densidade do chip de SNPs, metodologia de predição dos valores genéticos genômicos e número de animais genotipados (Brito et al., 2011; Nishio & Satoh, 2014).

Com a disponibilidade do chip SNP60 Illumina BeadChip (Illumina, Inc., San Diego, CA), que comporta 60 mil marcadores SNP, criou-se uma previsão para implementação da seleção genômica em suínos. Porém sistemas atuais de melhoramento genético de suínos são caracterizados por alta intensidade de seleção e curtos intervalos de geração. Assim a principal vantagem da seleção genômica em suínos seria o aumento da acurácia de predição dos valores genéticos. Lillehammer et al. (2011) avaliaram estratégias de seleção, via simulação, para melhorar características de fêmeas suínas e relataram que a seleção genômica foi a melhor ferramenta para aumentar a acurácia de valores genéticos sem aumentar o intervalo de gerações, e sem reestruturação do programa de melhoramento. Em uma linha macho de suínos, Tribout et al. (2012) indicaram que a seleção genômica pode substancialmente aumentar os ganhos genéticos e reduzir significativamente o aumento anual da endogamia na população sem que haja necessidade de modificação da estrutura do atual esquema de seleção.

2.2. Abordagem Single Step (Única etapa)

Estudos genômicos são usualmente realizados através de metodologias que utilizam passos distintos até obter de valores genéticos dos animais (VanRaden 2008; Hayes et al., 2009) o que, segundo Aguilar et al. (2010), pode gerar erros de predição, uma vez que, estes passos são dependentes de vários parâmetros e suposições, principalmente na estimação dos efeitos de marcadores SNPs. Legarra et al. (2009) propuseram uma abordagem baseada no modelo animal tradicional, na qual a matriz de covariância dos efeitos aleatórios (também denominada de matriz de parentesco) contempla simultaneamente informações de parentesco baseadas em pedigree (matriz **A** tradicional) e baseadas em marcadores SNPs, a denominada matriz de parentesco genômico. Utilizando-se desta metodologia Misztal et al. (2009) propuseram o método Single Step, onde a predição de valores genéticos genômicos é feita diretamente utilizando a matriz de parentesco baseada no pedigree aumentada pela

contribuição da matriz de parentesco genômica. Estes autores também sugeriram o procedimento computacional baseado em um sistema não simétrico das equações de modelo misto para milhões de animais.

A grande vantagem deste método é que valores genéticos genômicos estimados e suas acurácias são obtidos diretamente do sistema de equações do modelo misto de Henderson, não havendo necessidade de separar em passos distintos e possibilitando maior praticidade de aplicação em programas de melhoramento genético onde as avaliações genéticas são realizadas mais frequentemente.

2.3. Simulação de dados genômicos aplicada ao melhoramento genético animal

A simulação computacional tem ganhado maior importância em estudos envolvendo seleção genômica por representar a forma mais econômica e viável de gerar informações a respeito de estruturas genômicas complexas de diferentes espécies e customizar sistemas de seleção auxiliando nas decisões.

Os primeiros trabalhos utilizando dados genômicos simulados foram direcionados à seleção assistida por marcadores (Groen & Smith, 1995; Spelman & Garrick, 1998; Hayes & Goddard, 2003). Estes estudos impulsionaram a utilização de informações de marcadores nas avaliações genéticas dos animais. Entretanto, o conhecimento dos marcadores tipo SNP proporcionou uma série de avanços nos estudos envolvendo dados genômicos, principalmente, aqueles que, abrangem metodologias direcionadas à estimação de efeitos destes marcadores e sua utilização na predição dos valores genéticos genômicos (Misztal et al., 2009; Daetwyler et al., 2010; Habier et al., 2011; Wensch-Dorendorf et al., 2011). Além de estudos que englobam avaliações de estratégias com diferentes densidades de painéis de SNPs, tamanhos de populações de treinamento e, proporções de desequilíbrio de ligação (Brito et al., 2011; Nishio & Satoh, 2014).

Assim, pesquisadores e empresas tem optado por realizar pesquisas prévias à utilização desta nova ferramenta via dados simulados, devido ao limitado número de informações genômicas disponíveis, como forma de avaliar os benefícios trazidos aos programas de seleção. Além disso, os programas de melhoramento podem utilizar desta ferramenta para avaliar os benefícios da seleção genômica dentro do próprio programa levando em conta suas particularidades.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIPECS. <http://www.abipecs.org.br/pt/relatorios.html>

AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D. L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T. J. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy Science**, v.93, p.743–752, 2010.

BRITO, F. V.; NETO, J. B.; SARGOLZAEI, M.; COBUCCI, J. A.; SCHENKEL, F. Accuracy of genomic selection in simulated populations mimicking the extent of linkage disequilibrium in beef cattle. **Genetics**, v.12, p.80, 2011.

CLARK, S.; KINGHORN, B. P.; HICKEY, J. M.; van der Werf, J. HJ. The effect of genomic information on optimal contribution selection in livestock breeding programs. **Genetics Selection Evolution**, v.45, p.44, 2013.

- DAETWYLER, H. D.; PONG-WONG, R.; VILLANUEVA, B.; WOOLLIAMS, J. A. The Impact of Genetic Architecture on Genome-Wide Evaluation Methods. **Genetics**, v.185, p. 1021–1031, 2010.
- GROEN, A. F. & SMITH, C. A stochastic simulation study of the efficiency of marker-assisted introgression in livestock. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.112, p.161- 170, 1995.
- HABIER, D.; FERNANDO, R. L.; KIZILKAYA, K.; GARRICK, D. J. Extension of the bayesian alphabet for genomic selection. **BioMed Central Bioinformatics**, V.12, P.186, 2011.
- HAYES, B. & GODDARD, M. E. Evaluation of marker assisted selection in pig enterprises. **Livestock Production Science**, v.81, p.197-122, 2003.
- HAYES, B. J.; P. J. BOWMAN; A. J. CHAMBERLAIN; M. E. GODDARD. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. **Journal of Dairy Science**, v.92, p.433–443, 2009.
- HENDERSON, C. R. Best Linear Unbiased estimation an prediction under a selection model. **Biometrics**, v.31, p.423-439, 1975.
- LEGARRA, A., I. AGUILAR, AND I. MISZTAL. A relationship matrix including full pedigree and genomic information. **Journal of Dairy Science**, v.92, p.4656–4663, 2009.

- LILLEHAMMER, M.; MEUWISSEN, T. H. E.; SONESSON, A. K. Genomic selection for maternal traits in pigs. **Journal of Animal Science**, v.89, p.3908–3916, 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, p.1819–1829, 2001.
- MISZTAL, I.; LEGARRA, A.; AGUILAR, I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree and genomic information. **Journal Dairy Science**, v.92, p.4648–4655, 2009.
- NISHIO, M. & SATOH, M. Parameters affecting genome simulation for evaluating genomic selection method. **Animal Science Journal**, v.85, p.879-887, 2014.
- OSTERSEN, T.; CHRISTENSEN, O. F.; HENRYON, M.; NIELSEN, B.; SU, G.; MADSEN, P. Deregressed EBV as the response variable yield more reliable genomic predictions than traditional EBV in pure-bred pigs. **Genetics selection evolution**, v.43, p.38, 2011.
- RESENDE, M.D.V.; SILVA, F.F.; LOPES, P.S.; AZEVEDO, C.F. **Seleção Genômica Ampla (GWS) via Modelos Mistos (REML/BLUP), Inferência Bayesiana (MCMC), Regressão Aleatória Multivariada (RRM) e Estatística Espacial**. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa/Departamento de Estatística.2012. 291p. ISBN: 978-85-89119-08-5. http://www.det.ufv.br/ppestbio/corpo_docente.php.
- SARGOLZAI, M. & SCHENKEL, F. QMSim: a large-scale genome simulator for livestock. **Bioinformatics**, v.25, p.680-681, 2009.

- SCHAEFFER, R. Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. **Journal of Animal Breeding Genetics**, v.123, p.218-223. 2006.
- SPELMAN, R. J. & GARRICK, D. J. Genetic and Economic Responses for Within-Family Marker-Assisted Selection in Dairy Cattle Breeding Schemes, **Journal of Dairy Science**, v.81, p.2942-2950, 1998.
- TECHNOW, F. *R package hypred: Simulation of genomic data in applied genetics*. R package version 1.16.0. 2011.
- TRIBOUT, T.; LARZUL, C.; PHOCAS, F. Efficiency of genomic selection in a purebred pig male line **Journal of Animal Science**, v.90, p.4164–4176, 2012.
- VanRADEN, P. M. 2008. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of Animal Science**, v.91, p.4414-4423, 2008.
- WANG C.; MA, P.; ZHANG, Z.; DING, X.; LIU, J.; FU, W.; WENG, Z.; ZHANG, Q. Comparison of five methods for genomic breeding value estimation for the common dataset of the 15th QTL-MAS Workshop. **BioMed Central Proceedings** 6 (Suppl 2):S13, 2012.
- WELLMANN, R.; PREUB, S.; THOLEN, E.; HEINKRL, J.; WIMMERS, K.; BENNEWITS, J. Genomic selection using low density marker panels with application to a sire line in pigs. **Genetics Selection Evolution**, p.45-28, 2013.

WENSCH-DORENDORF, M.; YIN, T.; SWALVE, H. H.; KONIG, S. Optimal strategies for the use of genomic selection in dairy cattle breeding programs. **Journal Dairy Science**, v.94, p.4140 - 4151, 2011.

CAPÍTULO 1

Eficiência da seleção genômica para características de desempenho em uma linhagem de suínos

Resumo

O objetivo deste trabalho foi comparar a eficiência da seleção genômica sobre a seleção tradicional, em termos de acurácia de predição de valores genéticos e tendência genética para as características idade para atingir 100 kg (ID100) e conversão alimentar (CA) em uma linhagem de suínos. A comparação foi feita utilizando um sistema de simulação que se baseou em um programa de melhoramento genético de suínos estabelecidos. O sistema de simulação contou com cinco gerações de seleção tradicional e mais cinco gerações subsequentes onde foram aplicadas separadamente as estratégias de seleção: seleção tradicional e a seleção genômica. Avaliações genéticas foram realizadas mensalmente, totalizando 11 avaliações por geração. Restrições de parentesco na seleção e no acasalamento foram utilizadas para controle endogâmico na população. Em termos de acurácia de predição a seleção genômica foi superior a seleção tradicional em 1,23% para ID100 e 2,08% para CA. Já em relação as tendências genéticas, essa superioridade foi de 18,28% para ID100 e 18,52% para CA. As estimativas de herdabilidade diminuiriam com o processo de seleção pela fixação dos genes favoráveis na população. Os resultados obtidos neste trabalho indicam que a seleção genômica pode trazer benefícios consideráveis para o programa de melhoramento sem que modificações sejam necessárias. Entretanto, antes de qualquer decisão, faz-se necessário uma avaliação sobre os custos adicionais com genotipagem dos animais.

Palavras-chave: esquemas de seleção, simulação, single-step, valores genéticos genômicos

CHAPTER 1

Efficiency of genomic selection on performance traits in a pig line

Abstract

The aim of this study was to compare the efficiency of genomic selection over traditional selection, in terms of accuracy of prediction and genetic trends on the traits days to get 100 kg (ID100) and feed intake (CA) in a pig line. We used a simulation system based in a breeding program established. In the first five generations the traditional BLUP have been used. After these generations, the strategies using genomic selection and tradicional selection were implemented separately by more five generations. Genetic evaluation were done monthly with a total of the 11 evaluations per generations. Restrictions of kinship in the selection and in the mating were used to control inbreeding in the population. The accuracy of prediction in genomic selection was greater than in tradicional selection in 1.23% for ID100 and 2.08% for CA. in relation to genetic trends, the superiority of genomic selection was 18.28% on ID100 and 18.52% on CA. The heritability estimated decreased over generation due to fixation of genes favorable in the population. The results obtained in this paper show that genomic selection can to bring considerable benefits to breeding program without need great modifications. However, before of any decision, it is necessary a prior evaluation about adictional costs with genotyping of animals.

Keywords: breeding scheme, genomic breeding values, simulation, single-step

INTRODUÇÃO

Como forma de garantir a minimização de gastos com manutenção, sistemas de produção de suínos tem buscado animais mais eficientes no sentido de atingir o peso de abate requerido em menor tempo. Além disso, é desejável que o animal consuma menor quantidade de ração necessário para ganhar um quilo de peso vivo. Essas duas características são de grande importância econômica dentro de um sistema produtivo de suínos por estarem diretamente relacionadas aos custos com manutenção dos animais no rebanho. Embora as estimativas de herdabilidade para estas características sejam de moderada à alta magnitude, elas são altamente influenciadas pelo manejo alimentar, o que pode gerar erros na predição dos valores genéticos quando o modelo animal tradicional é utilizado. Uma alternativa para reduzir o viés causado pela grande influência ambiental seria a inclusão de informações genômicas no modelo de avaliação.

A seleção genômica proposta por Meuwissen et al. (2001) tem se mostrado bastante promissora em bovinos de leite por diminuir substancialmente o intervalo de gerações, garantindo menores custos de produção. Entretanto, em suínos a principal vantagem da seleção genômica é tornar a predição de valores genéticos mais acurada e, conseqüentemente atingir maior ganho genético por intervalo de tempo. Esta nova metodologia conta com um grande número de marcadores do tipo SNP (*single nucleotide polymorphisms*), que cobrem todo o genoma e encontram-se em desequilíbrio de ligação com QTLs (*quantitative trait loci*), para estimar valores genéticos, que passam a ser chamados valores genéticos genômicos, e tornar a seleção de reprodutores mais acurada.

Estudos simulados têm indicado ganhos significativos com a implementação da seleção genômica em suínos (Lillehammer et al. 2011; Tribout et al. 2012; Wellmann et al. 2013). Entretanto, a estrutura de programas de melhoramento podem variar em manejo reprodutivo, controle endogâmico e objetivos de seleção, o que gera a necessidade de realizar

um estudo singular capaz de mimetizar o real cenário de um programa de melhoramento onde se pretende adotar a seleção genômica, afim de avaliar os benefícios desta metodologia em relação ao sistema de seleção comumente utilizado evitando maiores modificações no sistema e investimentos desnecessários.

O objetivo deste trabalho foi avaliar, via simulação, os benefícios da seleção genômica, em termos de acurácia de seleção e tendência genética, em relação à seleção tradicional para as características idade para atingir 100 kg e conversão alimentar em uma linhagem de suínos.

MATERIAL E MÉTODOS

A comparação da eficiência da seleção genômica em relação a seleção tradicional para as características dias para atingir 100 kg (ID100) e conversão alimentar (CA) foi realizada através de um simulador escrito em linguagem C++ seguindo alguns índices e parâmetros de uma linhagem pertencente ao programa de melhoramento genético de suínos estabelecido no estado de Santa Catarina.

Descrição da simulação

Genoma e indivíduos

Inicialmente foram simulados locos bialélicos onde informações de codificação e efeito foram incluídas. A codificação dos alelos foi simulada utilizando frequências iniciais de uma distribuição uniforme (0,1). Os sinais dos efeitos foram positivos ou negativos com probabilidade de 0,5 de acordo com a codificação dos alelos.

O genoma foi composto por 18 pares de cromossomos autossômicos. Cada par de cromossomo continha 1000 SNPs e um número aleatório de QTLs amostrado por uma distribuição de Poisson com média igual ao comprimento do cromossomo em centimorgan

(cM) dividido por 10. Em média 250 QTLs foram simulados. O comprimento do genoma simulado foi 2800 cM e cada cromossomo foi simulado seguindo comprimentos similares aos cromossomos dos suínos. As posições físicas no genoma atribuídas aos SNPs seguiram as posições do chip de SNPs Illumina Porcine 60K. Para os QTLs, essas posições foram amostradas aleatoriamente no intervalo do comprimento de cada cromossomo.

Cada indivíduo foi simulado contendo um genoma. Foram simulados dois tipos de indivíduos: sem pais conhecidos (não aparentados) e com pais conhecidos. Aqueles indivíduos sem pais conhecidos constituíram a população base (geração zero) e seus valores genéticos aditivos e residuais foram gerados a partir de uma distribuição conhecida. Os indivíduos com pais conhecidos foram gerados a partir da simulação do processo de gametogênese em cada um dos pais.

O número de ocorrências e as posições de recombinação nos gametas paternos e maternos foram amostrados de uma distribuição de Poisson com média igual a 0,01 e por uma distribuição uniforme com intervalo entre as posições físicas do primeiro até o último loco do genoma, respectivamente. A cada mudança de cromossomo uma fita de DNA era escolhida aleatoriamente com igual probabilidade. Mutações não foram incluídas.

Além do Genoma, outras informações como identificação, sexo, identificação dos pais, valor fenotípico, valor genético aditivo, valor de desvio de ambiente e desvio de correção para diferentes sexos foram atribuídas ao indivíduo.

Os valores genéticos verdadeiros dos animais foram calculados pela soma dos efeitos de QTLs amostrados de uma distribuição Gama com parâmetros de forma e escala iguais a 0,4 e 1,66, respectivamente (Hayes and Goddard, 2001). O resíduo foi amostrado de uma distribuição normal com variância fixada em valores que proporcionam as herdabilidades de 0,45 e 0,36 para ID100 e CA respectivamente. Os registros fenotípicos para cada animal foram obtidos pela soma da média da característica avaliada, um valor fictício de correção para sexo

(efeito fixo), valor genético verdadeiro e desvio residual.

População histórica

Partiu-se de uma população base em equilíbrio de ligação, contendo 1000 animais não aparentados com igual probabilidade de ser macho ou fêmea (probabilidade=0,5). Para geração do LD, foram feitos acasalamentos ao acaso por três gerações discretas entre animais de maior valor fenotípico para uma segunda característica não correlacionada com a característica de interesse. O LD médio na última geração da população histórica foi 0,20 concordando com o real valor de LD em suínos (Harmegnies, et al., 2006; Badke et al., 2012; Veroneze et al., 2014) e seu cálculo foi realizado através do pacote *snpStats* (Clayton, 2014) do programa R (R Core Team, 2014).

População sob seleção tradicional

Os animais pertencentes à última geração da população histórica foram os fundadores da população onde se iniciou o processo de seleção tradicional (BLUP tradicional). O processo de seleção tradicional foi simulado por cinco gerações contínuas com avaliações genéticas mensais, sendo cada geração composta por 11 meses. Um modelo animal uni característica incluindo sexo como efeito fixo foi adotado.

Duas restrições para controle endogâmico foram aplicadas antes de selecionar os animais como reprodutores: I) na seleção dos machos e fêmeas: todos os irmãos completos e meio irmãos dos machos de maior valor genético e todas as irmãs completas de fêmeas de maior valor genético foram eliminados, sendo mantidas apenas as 50 meio-irmãs, no máximo, de fêmeas com maior valor genético. II) no acasalamento: adotou-se um coeficiente de parentesco máximo de 0,11 entre macho e fêmea. Os coeficientes de parentesco entre os animais utilizados nas restrições foi calculado utilizando o programa *par3.f* (Boichard, 2002).

O número de crias por fêmea foi amostrado através da distribuição Binomial com probabilidade de sucesso igual a 0,6 e média de 12,8 leitões. A relação macho:fêmea adotada foi 1:10, entretanto em alguns acasalamentos esta relação variou devido o grau de parentesco entre os animais. Machos foram avaliados como reprodutores no máximo duas vezes e fêmeas tiveram no máximo quatro partos.

Estratégias de seleção

Após cinco gerações de seleção tradicional, animais pertencentes à última geração foram utilizados como fundadores das populações submetidas às estratégias de seleção usando seleção tradicional (ESTR1) e seleção genômica (ESTR2). Ambos seguiram as mesmas especificações do processo de seleção tradicional por mais cinco gerações sobrepostas. Entretanto, na ESTR2 os animais foram selecionados com base nos valores genéticos genômicos obtidos através da abordagem Single-step (Misztal et al., 2009). Abaixo segue descrito o modelo utilizado nas análises e suas pressuposições.

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{e}$$

onde \mathbf{y} é o vetor de fenótipos, $\boldsymbol{\beta}$ representa o vetor de efeitos fixos, \mathbf{u} representa o vetor de valores genéticos aditivos diretos, \mathbf{e} representa o vetor de resíduos, assumindo que $\mathbf{e} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}\sigma_e^2)$.

O modelo de avaliação utilizado foi o mesmo para ambas as estratégias analisadas, porém, as pressuposições a respeito do vetor de valores genéticos aditivos diretos (\mathbf{u}) diferem pelo uso da matriz de relação de parentesco entre os animais, como descrito abaixo:

ESTR1: $\mathbf{u} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{A}\sigma_u^2)$ sendo \mathbf{A} a matriz de numeradores do coeficiente de parentesco;

ESTR2: $\mathbf{u} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{H}\sigma_u^2)$ sendo \mathbf{H} uma matriz que combina a informação de pedigree (\mathbf{A}) e

informação dos SNPs (\mathbf{G}), dada pela equação:

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{11} & \mathbf{A}_{12} \\ \mathbf{A}_{21} & \mathbf{G} \end{bmatrix} = \mathbf{A} + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{G} - \mathbf{A}_{22} \end{bmatrix}$$

onde \mathbf{A}_{11} representa a matriz de numeradores de coeficientes de parentesco tradicional entre indivíduos não genotipados; \mathbf{A}_{12} e \mathbf{A}_{21} representa a matriz de numeradores de coeficientes de parentesco tradicional entre indivíduos genotipados e não genotipados; \mathbf{A}_{22} representa a matriz de numeradores de coeficientes de parentesco tradicional entre os indivíduos genotipados; \mathbf{G} representa a matriz de parentesco genômico entre os indivíduos genotipados dada por: $\mathbf{G} = \mathbf{M}\mathbf{M}'/2\sum q_i(1-q_i)$ sendo \mathbf{M} a matriz de genótipos (N linhas e p colunas, em que N é o número de animais genotipados e p é o número de marcadores) e q_i a menor frequência alélica de cada marcador i .

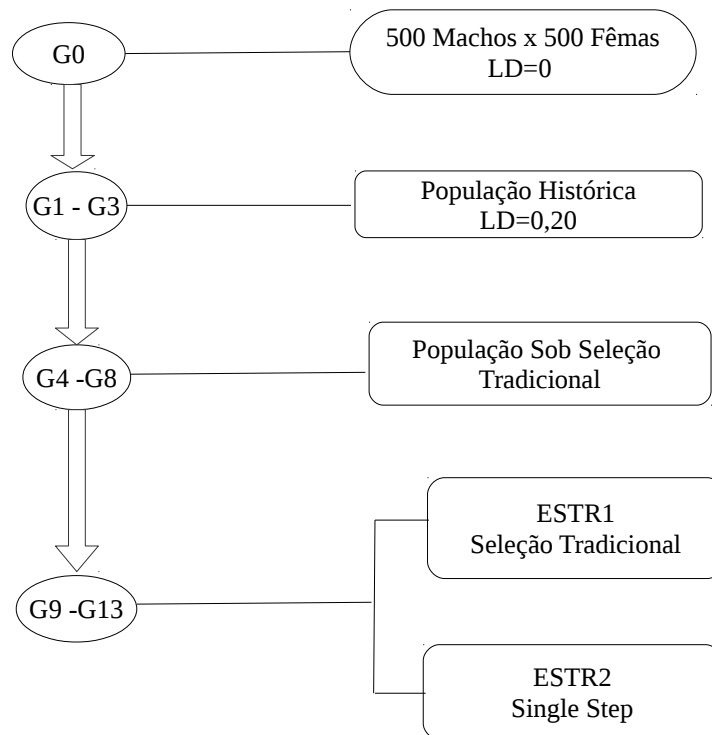
Acurácias, tendências genéticas e parâmetros genéticos

Em ambas as estratégias as acurácias foram calculadas através da correlação de Pearson entre os valores genéticos verdadeiros e os valores genéticos estimados para ESTR1 e, valores genéticos verdadeiros e os valores genéticos genômicos estimados para ESTR2. Para o cálculo das correlações foram mantidas as informações das gerações anteriores.

As tendências genéticas foram calculadas pela regressão dos valores genéticos médios estimados para ESTR1 e dos valores genéticos genômicos para ESTR2 nas características ID100 e CA sobre 10 gerações. Ao final de cada estratégia de seleção as herdabilidades foram reestimadas.

A predição de valores genéticos e estimação dos componentes de variância foram realizadas utilizando os programas BLUPF90 e REMLF90 (Miształ, 1999; Miształ, 2002)

respectivamente. Por questões de limitação computacional, foram mantidos apenas os 5 mil animais mais jovens genotipados nas avaliações genômicas. O fluxograma apresentado na figura 1 fornece uma visão geral de todo o processo simulado. Foram realizadas dez réplicas de todo o processo de simulação.



G = gerações
LD = desequilíbrio de ligação

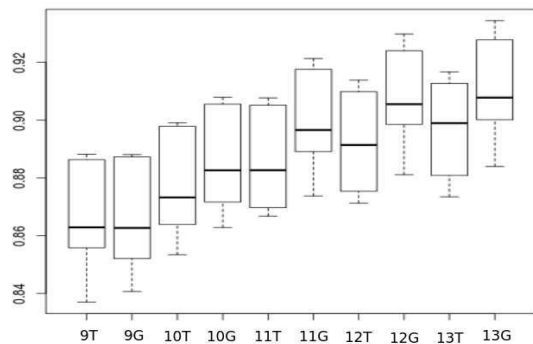
Figura 1. Visão geral do sistema simulado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Acurácias

A figura 2 apresenta a dispersão dos valores de acurácia em dez réplicas, para as características avaliadas, nas cinco últimas gerações onde utilizou-se as estratégias ESTR1 e ESTR2.

2a



2b

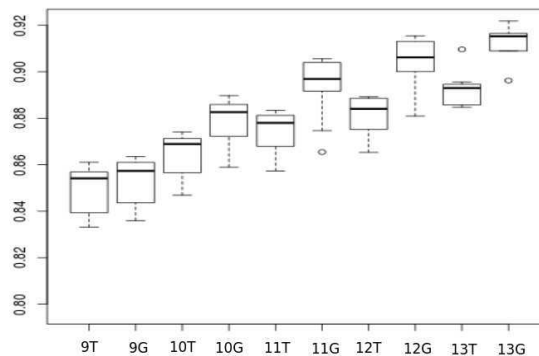
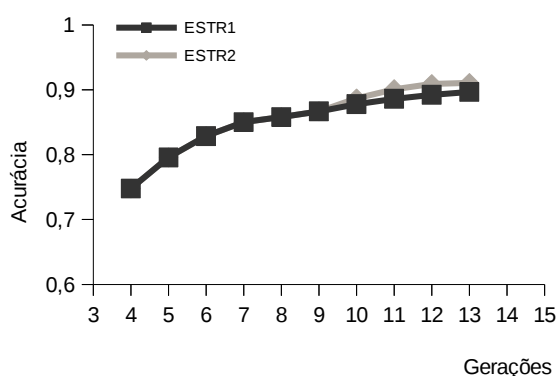


Figura 2. Dispersão dos valores de acurácias para ID100 (2a) e CA (2b) nas cinco últimas gerações sobre ESTR1 (T) e ESTR2 (G)

De acordo com os gráficos apresentados na figura 2 e 3 podemos perceber que em ambas as características avaliadas o valor médio de acurácia na ESTR2 foi superior as acurácias médias na ESTR1, principalmente na característica CA. De fato, a superioridade da ESTR2 em relação a ESTR1 foi de 1,23% para ID100 e 2,08% para CA. Estes resultados mostram que valores genéticos genômicos possuem maior associação com os valores genéticos verdadeiros simulados neste trabalho.

3a



3b

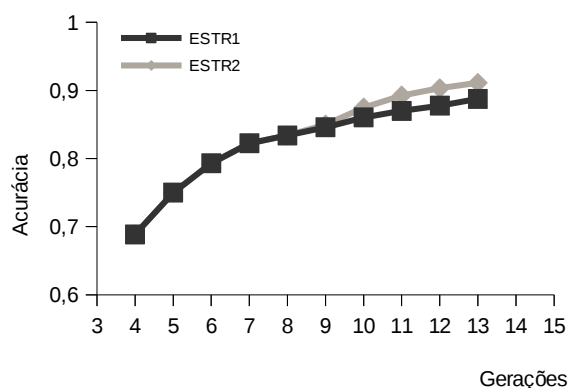


Figura 3. Acurácias médias para as características ID100 (3a) e CA (3b) nas estratégias de seleção tradicional (ESTR1) e seleção genômica (ESTR2) ao longo de 10 gerações.

Trabalhando com dados simulados Tribout et al. (2012) compararam esquemas de seleção em suínos incluindo seleção tradicional e seleção genômica para uma característica com herdabilidade igual a 0,4 e reportaram acurácias médias menores que as encontradas neste trabalho. Entretanto, a seleção foi baseada em valores genéticos genômicos estimados de acordo com a abordagem de Mewissen et al. (2001) variando o número de parentes genotipados dos candidatos à seleção na população de treinamento. Lee et al. (2011) simulando uma característica de herdabilidade igual a 0,50 e variando grupos de desequilíbrio de ligação reportaram valores de acurácias similares aos encontrados neste estudo. Contudo, ambos os trabalhos indicaram uma redução nos valores de acurácia com a seleção e uma maior eficiência da seleção genômica sobre a seleção tradicional que as obtidas neste estudo. Meuwissen & Goddard (2001) perceberam que acurácias de predição se mantiveram durante dez gerações de seleção, discordando dos resultados obtidos por Habier et al. (2007) que também indicaram diminuição nos valores de acurácia com a seleção. Estes autores indicam que o comportamento da acurácia com a seleção pode estar associada ao número de QTLs e ao desequilíbrio de ligação simulados. A diferença entre ESTR1 e ESTR2 poderia ser incrementada com a utilização de um painel de SNPs de maior densidade que o utilizado neste trabalho. O incremento da acurácia com a seleção, inicialmente inesperado, pode ser explicado pelo aumento de informações utilizadas no cálculo da correlação com as gerações.

Embora ambas as características avaliadas sejam possuidoras de herdabilidades moderada a alta, estes resultados mostram que a inclusão de informações genômicas através da matriz H no modelo de avaliação genética tradicionalmente utilizado no programa de seleção incrementa a acurácia de predição dos valores genéticos, principalmente quando a seleção é realizada para características de menor herdabilidade como o caso da característica CA.

Tendências genéticas e herdabilidades

As tendências genéticas foram superiores na ESTR2 em ambas as características estudadas (Figura 4). Para a característica ID100 as tendências genéticas foram de -2,56 dias/geração e -3,41 dias/geração nas ESTR1 e ESTR2, respectivamente. Para a CA as tendências foram de -0,033 por geração na ESTR1 e -0,044 por geração na ESTR2. Os intervalos de confiança para as tendências genéticas são apresentados na tabela 1. Embora os coeficientes de determinação (R^2) em ambas as estratégias tenham sido altos, a ESTR2 obteve um R^2 mais próximo de um (Figura 4).

Tablela 1. Intervalos de confiança a 95% para tendências genéticas nas ESTR1 e ESTR2 para as características ID100 e CA

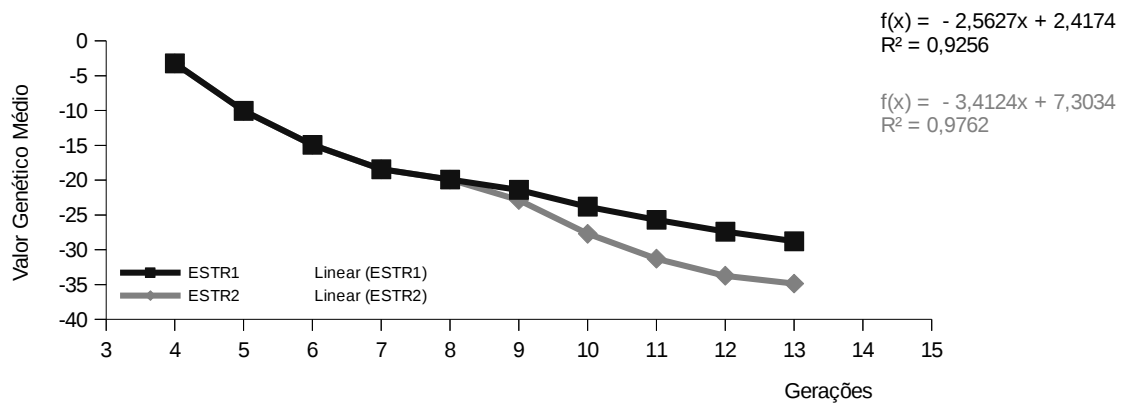
| Estratégias | Características | | | |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | ID100 | | CA | |
| | Limite inferior | Limite superior | Limite inferior | Limite superior |
| ESTR1 | -3,15 | -1,97 | - 0,042 | - 0,027 |
| ESTR2 | -3,84 | -2,97 | - 0,051 | - 0,042 |

As proporções de superioridade da ESTR2 sobre a ESTR1 em relação às tendências genéticas foram similares em ambas as características, sendo respectivamente 18,28% para ID100 e 18,52% para CA. A diferença entre as médias dos valores genéticos e valores genéticos genômicos com as gerações deve-se ao incremento em acurácia de predição dos valores genéticos genômicos e de seleção dos melhores reprodutores quando informações genômicas, através da matriz H, foram utilizadas.

Embora muitos trabalhos utilizando seleção genômica tem indicado maiores ganhos genéticos, que os apresentados neste trabalho, quando informações genômicas são utilizadas na predição dos valores genéticos (Lillehammer et al., 2011; Tribout et al., 2012; Wellmann et al. 2013), existem algumas particularidades inerentes ao programa de seleção simulado que

podem limitar maiores ganhos genéticos, como os rigoroso critério de controle endogâmico. Entretanto, concordando com alguns autores (Sonesson et al., 2012; Sitzenstock et al., 2013) em espécies como suínos, onde se tem curtos intervalos de geração e altas intensidades de seleção, é extremamente importante que a implementação da seleção genômica esteja aliada a um bom controle endogâmico.

4a



4b

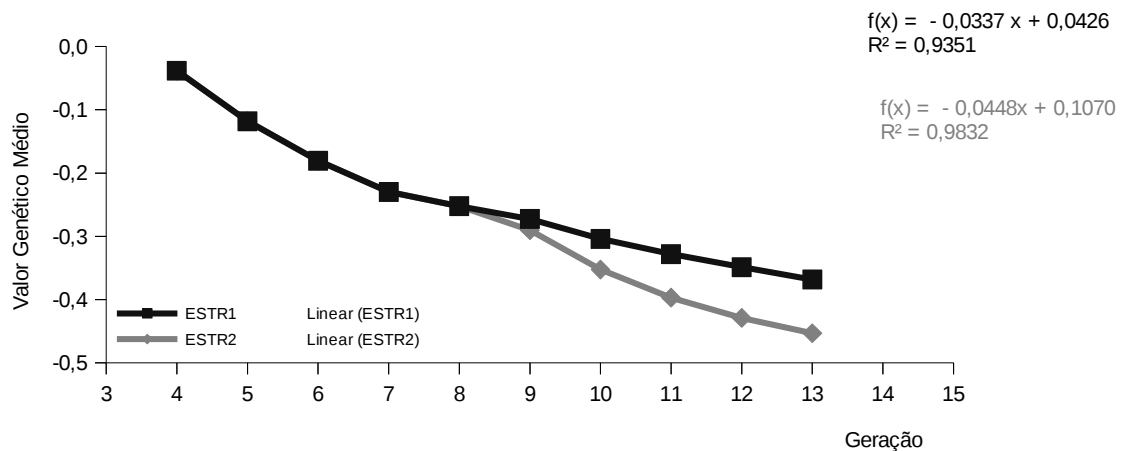


Figura 4. Tendências genéticas para as características ID100 (4a) e CA (4b) nas estratégias de seleção tradicional (ESTR1) e seleção genômica (ESTR2) ao longo de 10 gerações.

As estimativas de herdabilidade médias diminuíram consideravelmente em ambas as estratégias avaliadas com a seleção para as duas características (Tabela 2). A provável

explicação para a grande diminuição da variância genética foram as altas intensidades de seleção aliadas ao número inicial de QTLs simulados e a não reamostragem de novos QTLs controladores das características avaliadas. Estes resultados concordam com Tribout et al. (2012) que também obtiveram uma brusca perda em variabilidade genética com a seleção. Estes autores sugerem que o aumento do número de QTLs inicialmente simulados pode ser uma solução para manter a variabilidade genética.

Tablela 2. Estimativas de herdabilidade médias para as características ID100 e CA nas cinco primeiras gerações de seleção tradicional e nas demais gerações onde se utilizou diferentes estratégias de seleção

| Característica | Seleção tradicional | | ESTR1 | | ESTR2 | |
|----------------|---------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| | $h^2_{inicial}$ | h^2_{final} | $h^2_{inicial}$ | h^2_{final} | $h^2_{inicial}$ | h^2_{final} |
| ID100 | 0,40 | 0,30 | 0,30 | 0,12 | 0,30 | 0,16 |
| CA | 0,33 | 0,29 | 0,29 | 0,11 | 0,29 | 0,14 |

CONCLUSÃO

Conclui-se que a seleção genômica gera ganhos genéticos superiores aos já conseguidos no programa de melhoramento para as características ID100 e CA sem que maiores modificações sejam necessárias. Entretanto, um estudo econômico prévio que avalie os custos adicionais com genotipagem dos animais em relação aos benefícios trazidos por esta nova metodologia deve ser realizado antes que se tome qualquer decisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BADKE, Y. M.; BATES, R. O.; ERNST, C. W.; SCHWAB, C.; STEIBEL, J. P. Estimation of linkage disequilibrium in four US pig breeds, **BioMed Central Genomics**, v.13, p. 24, 2012.

BOICHARD, D. PEDIG: a Fortran Package for Pedigree Analysis Suited for Large Populations. In: Proceedings of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (WCGALP). **Available at CD-ROM communication** No. 28-13, Montpellier, 2002.

CLAYTON, D. *snpStats: SnpMatrix and XSnpmatrix classes and methods*. R package version 1.16.0. 2014.

HABIER, D., R. L. FERNANDO AND J. C. DEKKERS. The impact of genetic relationship information on genome-assisted breeding values. **Genetics**, v.177, p.2389–2397, 2007.

HARMEGNIES, N.; FARNIR, F.; DAVIN, F.; BUYS, N.; GEORGES, M.; COPPIETERS, W. Measuring the extent of linkage disequilibrium in commercial pig populations. **Animal Genetics**, v.37, p.225-231, 2006.

HAYES, B. & GODDARD, M. E. The distribution of the effects of genes affecting quantitative traits in livestock. **Genetic Selection Evolution**, v.33, p.209-229, 2001.

LEE, D.; VASCO, D. A. Predicting the accuracy of breeding values using high density genomes scans. **Asian-Aust. Journal Animal Science**, v.24, p.162-172, 2010.

LILLEHAMMER, M.; MEUWISSEN, T. H. E.; SONESSON, A. K. Genomic selection for maternal traits in pigs. **Journal of Animal Science**, v.89, p.3908–3916, 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, p.1819–1829, 2001.

MEUWISSEN, T. & GODDARD, M. Accurate Prediction of Genetic Values for Complex Traits by Whole-Genome Resequencing. **Genetics**, v.185, p.623-631, 2001.

MISZTAL, I. (1999): REMLF90 Manual. Disponível em:

<http://nce.ads.uga.edu/~ignacy/numpub/blupf90/docs/remlf90.pdf>

MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; STRABEL, T. et al. BLUPF90 and related programs (BGF90). World congress on genetics applied to livestock production, 8., 2002, Montpellier, França. **Proceedings...** Montpellier: WCGALP, 2002.

MISZTAL, I.; LEGARRA, A.; AGUILAR, I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree and genomic information. **Journal Dairy Science**, v.92, p.4648–4655, 2009.

R CORE TEAM. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2013. Disponível em: <<http://www.R-project.org/>>

SITZENSTOCK, F.; YTOURNEL, F.; SHARIFI, A. R.; CAVERO, D.; TÄUBERT, H.; PREISINGER, R.; SIMIANER, H. Efficiency of genomic selection in an established commercial layer breeding program, **Genetics Selection Evolution**, v.45, p.29, 2013.

SONESSON, A. K.; WOOLLIAMS, J. A.; MEUWISSEN, T. Genomic selection requires genomic control of inbreeding. **Genetics Selection Evolution**, v.44, p.27, 2012.

TRIBOUT, T.; LARZUL, C.; PHOCAS, F. Efficiency of genomic selection in a purebred pig male line **Journal of Animal Science**, v.90, p.4164–4176, 2012.

VERONEZE, R.; BASTIAANSEN, J. WM; KNOL, E. F.; GUIMARÃES, S. F.; SILVA, F. F.; HARLIZIUS, B.; LOPES, M.; LOPES, P. S. Linkage disequilibrium patterns and persistence of phase in purebred and crossbred pig (*Sus scrofa*) populations, **BioMed Central Genetics**, v.15, p.126, 2014.

WELLMANN, R.; PREUB, S.; THOLEN, E.; HEINKRL, J.; WIMMERS, K.; BENNEWITS, J. Genomic selection using low density marker panels with application to a sire line in pigs. **Genetics Selection Evolution**, p.45-28, 2013.

CAPÍTULO 2

Eficiência da seleção genômica para idade a puberdade em uma linhagem de suínos

Resumo: Três estratégias de seleção foram avaliadas em uma população de suínos para a característica idade à puberdade em termos de acurácia de seleção e tendência genética. Para realização deste estudo foi desenvolvido um simulador, escrito em linguagem de programação C++, no qual um programa de melhoramento genético de suínos estabelecido foi mimetizado. Inicialmente foram simuladas cinco gerações onde os animais foram selecionados com base nos valores genéticos preditos (seleção tradicional). As estratégias de seleção avaliadas foram empregadas separadamente por mais cinco gerações subsequentes a última geração onde se utilizou seleção tradicional. As estratégias avaliadas foram: 1) seleção tradicional, baseada em Blup tradicional (ESTR1), 2) seleção baseada em Blup genômico considerando apenas informações genômicas de machos (ESTR2) e 3) seleção baseada em Blup genômico considerando informações genômicas de todos os animais (ESTR3). As estratégias de seleção genômica mostrou-se superior a seleção tradicional tanto em termos de acurácia de seleção quanto em relação as tendências genéticas. Para as estratégias onde se adotou seleção genômica, a ESTR3 foi superior a ESTR2 em termos de acurácias em 2,7% nos machos e 3,5% nas fêmeas. Em relação a tendências genéticas a superioridade da ESTR3 sobre a ESTR2 foi de 8,15% nos machos e 5% nas fêmeas. Estes resultados mostram que a seleção genômica incrementa a acurácia de seleção e os ganhos genéticos já obtidos pelo programa de melhoramento genético para a característica idade a puberdade, ainda que, os altos gastos com genotipagem dos animais seja um fator limitante. Entretanto, avaliações econômicas são recomendáveis antes de qualquer decisão.

Palavras – chave: acurácia, precocidade, valores genéticos genômicos

CHAPTER 2

Efficiency of genomic selection for age to puberty in a pig line

Abstract: Three selection strategies were evaluated on a pig population for age to puberty in terms of accuracy and genetic trends. This study was developed using a simulator written in C++ programming language, that a pig breeding program was mimicked. Five generations of traditional selection, based in genetic breeding values were simulated. The strategies evaluated were: 1) traditional selection, based in genetic breeding values (ESTR1), 2) genomic selection based in genomic breeding values considering just males genomic information (ESTR2) and 3) genomic selection based in genomic breeding values considering genomic information of all animals (ESTR3). The accuracy and genetic gains were higher at both strategies that used genomic selection. Between the genomic selection strategies, ESTR3 was higher than ESTR2 in 2.7% for males and 3.5% for females in accuracy. For genetic trends, the superiorities of ESTR3 in relation ESTR2 were 8.15% in males and 5% in females. These results show that genomic selection increase the accuracy and genetic gains obtained at genetic breeding program for age to puberty, since, high investments with genotyping of animals to be a limitation. However, economics evaluations are recommended before some decision.

Keywords: accuracy, genomic breeding values, sexual precocity

INTRODUÇÃO

A precocidade sexual em suínos é considerada um grande indicador do desempenho reprodutivo e está diretamente ligada a eficiência do sistema de produção. Entretanto, o melhoramento genético para características reprodutivas, como idade à puberdade, tem sido limitado devido à baixas estimativas de herdabilidade e a dificuldade em se obter registros fenotípicos principalmente em fêmeas onde a detecção do primeiro cio é uma prática trabalhosa e altamente influenciada por fatores ambientais.

Como as avaliações genéticas tradicionalmente realizadas nos programas de melhoramento de suínos têm se baseado apenas em informações de fenótipos e pedigree entre os animais, uma alternativa para viabilizar a seleção de animais geneticamente superiores para idade a puberdade seria a adição de informações de marcadores moleculares no modelo de predição de valores genéticos.

A seleção genômica, proposta por Meuwissen et al. (2001), baseia-se na inclusão de informações de marcadores do tipo SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) no modelo de predição dos valores genéticos dos animais e tem se mostrado uma eficiente ferramenta em suínos, principalmente pelo aumento da acurácia de predição e incremento de ganhos genéticos por intervalo de tempo (Muir, 2007; Lillehammer, et al., 2011; Tribout et al., 2012). Um fator limitante para implementação da seleção genômica, porém, seria o alto investimento com genotipagem de um grande número de animais, principalmente em suínos, onde utiliza-se curtos intervalos de geração e altas taxas de reposição. Além disso, a eficiência da seleção genômica está relacionada diretamente a particularidades do programa de melhoramento como controle endogâmico e intensidade de seleção.

Por esta razão, seria inviável, em termos de tempo de execução e econômicos, testar na prática, quão eficiente a seleção genômica seria, mesmo que utilizando um menor número de animais genotipados, em relação a seleção tradicionalmente utilizada no programa de

melhoramento, o que tem levado muitos pesquisadores a utilizar ferramentas computacionais capazes de mimetizar o programa de melhoramento onde se deseja implementar a seleção genômica antes de empregar qualquer mudança e/ou investimentos, evitando assim gastos desnecessários.

O objetivo deste trabalho foi comparar, via simulação, estratégias de seleção genômica com diferente número de animais genotipados em relação a seleção tradicional, em termos de acurácia de predição e tendência genética para a característica idade à puberdade em uma linhagem de suínos.

MATERIAL E MÉTODOS

A comparação entre as estratégias adotadas para seleção da característica idade a puberdade foi realizada através de um simulador escrito em linguagem C++ seguindo alguns índices e parâmetros de uma linhagem pertencente ao programa de melhoramento genético de suínos estabelecido no estado de Santa Catarina.

Descrição da simulação

Genoma e indivíduos

Inicialmente foram simulados locos bialélicos onde informações de codificação e efeito foram incluídas. A codificação dos alelos foi simulada utilizando frequências iniciais de uma distribuição uniforme (0,1). Os sinais dos efeitos foram positivos ou negativos com probabilidade de 0,5 de acordo com a codificação dos alelos.

O genoma foi composto por 18 pares de cromossomos autossômicos. Cada par de cromossomo continha 1000 SNPs e um número aleatório de QTLs amostrado por uma distribuição de Poisson com média igual ao comprimento do cromossomo em centimorgan (cM) dividido por 10. Em média 250 QTLs foram simulados. O comprimento do genoma

simulado foi 2800 cM e cada cromossomo foi simulado seguindo comprimentos similares aos cromossomos dos suínos. As posições físicas no genoma atribuídas aos SNPs seguiram as posições do chip de SNPs Illumina Porcine 60K. Para os QTLs, essas posições foram amostradas aleatoriamente no intervalo do comprimento de cada cromossomo.

Cada indivíduo foi simulado contendo um genoma. Foram simulados dois tipos de indivíduos: sem pais conhecidos (não aparentados) e com pais conhecidos. Aqueles indivíduos sem pais conhecidos constituíram a população base (geração zero) e seus valores genéticos aditivos e residuais foram gerados a partir de uma distribuição conhecida. Os indivíduos com pais conhecidos foram gerados a partir da simulação do processo de gametogênese em cada um dos pais.

O número de ocorrências e as posições de recombinação nos gametas paternos e maternos foram amostrados de uma distribuição de Poisson com média igual a 0,01 e por uma distribuição uniforme com intervalo entre as posições físicas do primeiro até o último loco do genoma, respectivamente. A cada mudança de cromossomo uma fita de DNA era escolhida aleatoriamente com igual probabilidade. Mutações não foram incluídas.

Além do Genoma, outras informações como identificação, sexo, identificação dos pais, valor fenotípico, valor genético aditivo, valor de desvio de ambiente e desvio de correção para diferentes sexos foram atribuídas ao indivíduo.

Os valores genéticos verdadeiros dos animais foram calculados pela soma dos efeitos de QTLs amostrados de uma distribuição Gama com parâmetros de forma e escala iguais a 0,4 e 1,66, respectivamente (Hayes and Goddard, 2001). O resíduo foi amostrado de uma distribuição normal com variância fixada em valores que proporcionam a herdabilidades de 0,15 para idade a puberdade. Os registros fenotípicos para cada animal foram obtidos pela soma da média da característica avaliada, um valor fictício de correção para sexo (efeito fixo), valor genético verdadeiro e desvio residual.

População histórica

Partiu-se de uma população base em equilíbrio de ligação, contendo 1000 animais não aparentados com igual probabilidade de ser macho ou fêmea (probabilidade=0,5). Para geração do LD, foram feitos acasalamentos ao acaso por três gerações discretas entre animais de maior valor fenotípico para uma segunda característica não correlacionada com a característica de interesse. O LD médio na última geração da população histórica foi 0,20 concordando com o real valor de LD em suínos (Harmegnies, et al., 2006; Badke et al., 2012; Veroneze et al., 2014) e seu cálculo foi realizado através do pacote *snpStats* (Clayton, 2014) do programa R (R Core Team, 2014).

População sob seleção tradicional

Os animais pertencentes à última geração da população histórica foram os fundadores da população onde se iniciou o processo de seleção tradicional (BLUP tradicional). O processo de seleção tradicional foi simulado por cinco gerações contínuas com avaliações genéticas mensais, sendo cada geração composta por 11 meses. Um modelo animal uni característica incluindo sexo como efeito fixo foi adotado.

Duas restrições para controle endogâmico foram aplicadas antes de selecionar os animais como reprodutores: I) na seleção dos machos e fêmeas: todos os irmãos completos e meio irmãos dos machos de maior valor genético e todas as irmãs completas de fêmeas de maior valor genético foram eliminados, sendo mantidas apenas as 50 meio-irmãs, no máximo, de fêmeas com maior valor genético. II) no acasalamento: adotou-se um coeficiente de parentesco máximo de 0,11 entre macho e fêmea. Os coeficientes de parentesco entre os animais utilizados nas restrições foi calculado utilizando o programa *par3.f* (Boichard, 2002).

O número de crias por fêmea foi amostrado através da distribuição Binomial com probabilidade de sucesso igual a 0,6 e média de 12,8 leitões. A relação macho:fêmea adotada

foi 1:10, entretanto em alguns acasalamentos esta relação variou devido o grau de parentesco entre os animais. Machos foram avaliados como reprodutores no máximo duas vezes e fêmeas tiveram no máximo quatro partos.

Estratégias de seleção

Após cinco gerações de seleção tradicional, animais pertencentes à última geração foram utilizados como fundadores das populações onde aplicou-se as estratégias de seleção tradicional (ESTR1), de seleção genômica considerando somente informações genômicas dos machos (ESTR2) e de seleção genômica considerando informações genômicas de todos os animais (ESTR3). Todas as estratégias seguiram as mesmas especificações do processo de seleção tradicional por mais cinco gerações sobrepostas. Entretanto, nas ESTR2 e ESTR3 os animais foram selecionados com base nos valores genéticos genômicos obtidos pela abordagem Single-step (Misztal et al., 2009). Abaixo seguem descritos o modelo utilizado nas análises e suas pressuposições.

$$y = X\beta + Zu + e$$

onde y é o vetor de fenótipos; β representa o vetor de efeitos fixos; u representa o vetor de valores genéticos aditivos diretos; e representa o vetor de resíduos, assumindo que

$$e \sim N(\mathbf{0}, I\sigma_e^2) .$$

O modelo de avaliação utilizado foi o mesmo para ambas as estratégias analisadas, porém, as pressuposições a respeito do vetor de valores genéticos aditivos diretos (u) diferem pelo uso da matriz de relação de parentesco entre os animais, como descrito abaixo:

ESTR1: $u \sim N(\mathbf{0}, A\sigma_u^2)$ sendo A a matriz de numeradores do coeficiente de parentesco;

ESTR2 e ESTR3: $u \sim N(\mathbf{0}, H\sigma_u^2)$ sendo H uma matriz que combina a informação de pedigree (A) e informação dos SNPs (G), dada pela equação:

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{11} & \mathbf{A}_{12} \\ \mathbf{A}_{21} & \mathbf{G} \end{bmatrix} = \mathbf{A} + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{G} - \mathbf{A}_{22} \end{bmatrix}$$

onde \mathbf{A}_{11} representa a matriz de numeradores de coeficientes de parentesco tradicional entre indivíduos não genotipados; \mathbf{A}_{12} e \mathbf{A}_{21} representa a matriz de numeradores de coeficientes de parentesco tradicional entre indivíduos genotipados e não genotipados; \mathbf{A}_{22} representa a matriz de numeradores de coeficientes de parentesco tradicional entre os indivíduo genotipados; \mathbf{G} representa a matriz de parentesco genômico entre os indivíduos genotipados dada por: $\mathbf{G} = \mathbf{M}\mathbf{M}' / 2 \sum q_i(1 - q_i)$ sendo M a matriz de genótipos (N linhas e p colunas, em que N é o número de animais genotipados e p é o número de marcadores) e q_i a menor frequência alélica de cada marcador i.

Acurácias, tendências genéticas e parâmetros genéticos

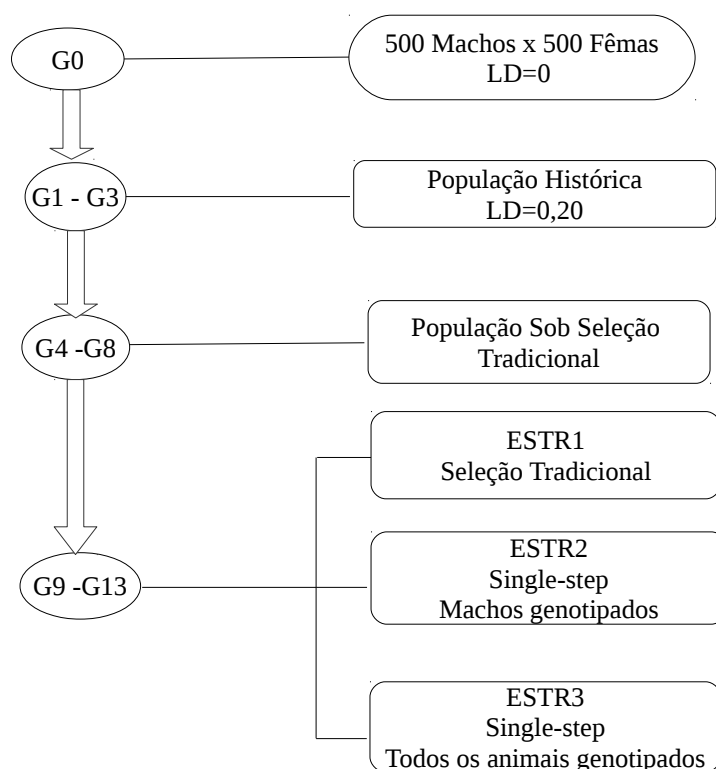
Em todas as estratégias as acurácias foram calculadas através da correlação de Pearson entre os valores genéticos verdadeiros e os valores genéticos estimados para ESTR1 e, valores genéticos verdadeiros e os valores genéticos genômicos estimados para ESTR2 E ESTR3 . No cálculo das correlações foram mantidas as informações de todas as gerações anteriores para cada uma das estratégias avaliadas.

As tendências genéticas foram calculadas pela regressão dos valores genéticos médios estimados nas estratégias ESTR1, ESTR2 E ESTR3, respectivamente, sobre 10 gerações. Ao final de cada estratégia de seleção as herdabilidades foram reestimadas.

As predições de valores genéticos e estimação dos componentes de variância foram realizadas utilizando os programas BLUPF90 e REMLF90 (Miształ, 1999; Miształ, 2002) respectivamente. Por questões de limitação computacional, foram mantidos apenas os 5 mil

animais mais jovens genotipados nas avaliações genômicas.

O fluxograma apresentado na figura 1 fornece uma visão geral de todo o processo simulado. Foram realizadas dez réplicas de todo o processo de simulação.



G = gerações
LD = desequilíbrio de ligação

Figura 1. Visão geral do sistema simulado.

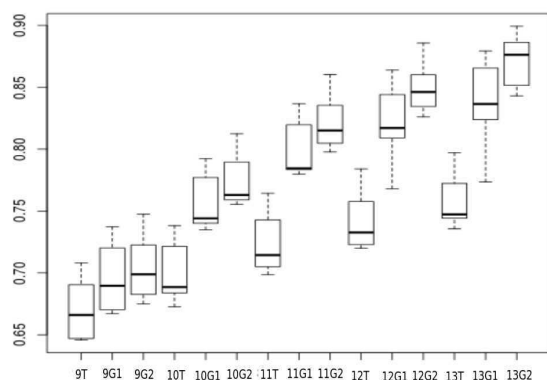
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Acurácias

É perceptível pelos gráficos apresentados nas figuras 2 e 3 que as acurácias de predição dos valores genéticos foram superiores nas estratégias onde se utilizou seleção genômica. A ESTR2 e ESTR3 foram, nesta ordem, superiores a ESTR1 em 8,9% e 12% nos machos e 7,6% e 11,3% nas fêmeas. Os gráficos também mostram uma pequena superioridade da ESTR3 em relação a ESTR2, sendo estas respectivamente 2,7% para machos e 3,5% para

fêmeas, indicando que os ganhos em acurácia alcançados quando se utiliza apenas informações genômicas de machos se aproximam dos ganhos quando todos os animais são genotipados.

2a



2b

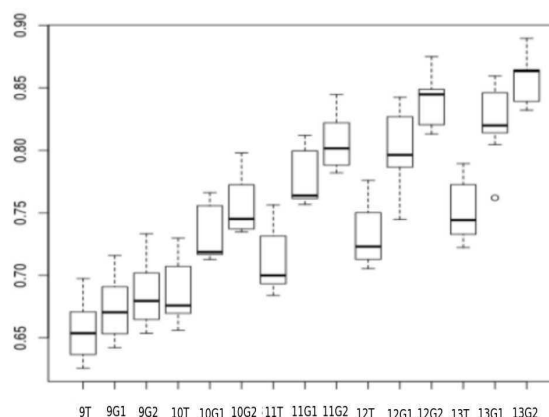
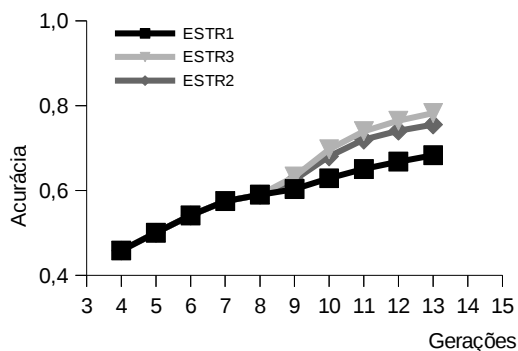


Figura 2. Dispersão dos valores de acurácias para machos (2a) e fêmeas (2b) nas cinco últimas gerações sobre ESTR1 (T), e ESTR2 (G1) e ESTR3 (G2) para idade a puberdade.

Maiores acurácias quando a seleção dos animais foi realizada utilizando seleção genômica também foram reportadas por Lillehammer et al. (2011) avaliando características reprodutivas de fêmeas de baixa herdabilidade. Comparando com os resultados apresentados no capítulo 1, pode ser observado que a seleção genômica gera maiores benefícios quando utilizada na avaliação de características detentoras de baixas estimativas de herdabilidade, como a idade a puberdade. Isto de fato, tem sido reportado por autores que avaliaram a seleção genômica em características de diferentes herdabilidades (Lee et al., 2011; Kapell et al., 2012; Sitzenstock et al., 2011).

3a



3b

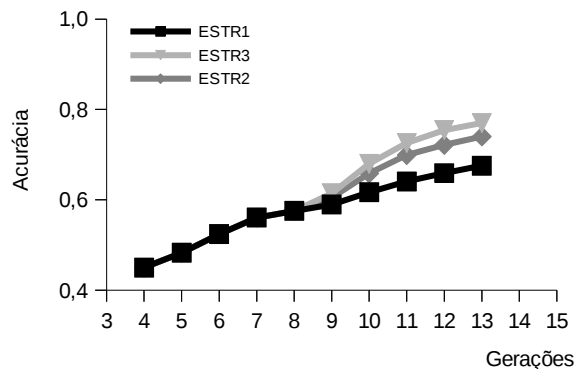


Figura 3. Acurácias médias para machos (3a) e fêmeas (3b) nas estratégias ESTR1, ESTR2 e ESTR3 ao longo de 10 gerações de seleção para idade a puberdade.

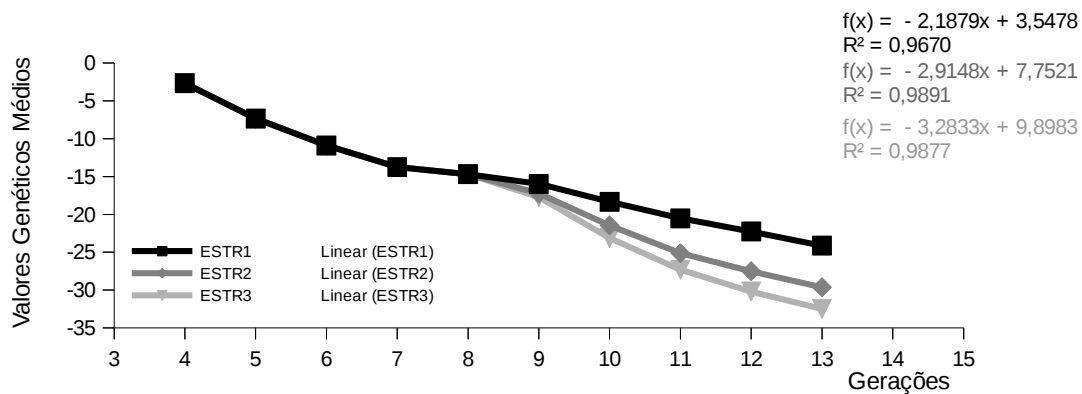
Pode ser observado que a ESTR3 apresentou uma pequena superioridade sobre a ESTR2, tanto para machos quanto para fêmeas, o que nos leva a crer que, genotipando apenas parte do plantel podemos conseguir ganhos em acurácia próximos aos obtidos quando se mantêm informações genômicas de todos os animais. Isto implica em redução de custos com genotipagem dos animais, uma vez que, a maior limitação encontrada hoje para implementar a seleção genômica por parte de grandes empresas de melhoramento tem sido o alto investimento com a genotipagem dos animais, principalmente para suínos pela rápida reposição de amimias no plantel (Cleveland et & Hickey, 2013; Badke et al., 2014). Comparando diferentes esquemas de implementação da seleção genômica para avaliar características mensuradas apenas em fêmeas e de baixa herdabilidade, Lillehammer et al. (2011) indicaram alta acurácia de seleção quando somente informações genômicas de fêmeas foram utilizadas na avaliação.

Tendências genéticas e herdabilidades

Os valores médios de tendência genética obtidos neste trabalho indicaram um

maior decréscimo em dias para atingir a idade a puberdade nas estratégias onde se utilizou seleção genômica tanto em machos como em fêmeas (figura 4). Na tabela 1 são apresentados os intervalos de confiança a 95% das tendências genéticas médias para machos e fêmeas separadamente. Em termos de proporção a ESTR2 foi 19,5% maior que a ESTR1 nos machos e 20,85 % nas fêmeas, já a ESTR3 foi 29% maior que a ESTR1 nos machos e 27,8% nas fêmeas. Estes resultados mostram quão vantajoso seria, para o programa de seleção, incluir informações genômicas ao modelo de avaliação genética, principalmente quando se deseja selecionar animais geneticamente superiores para características de difícil mensuração e baixa herdabilidade.

4a



4b

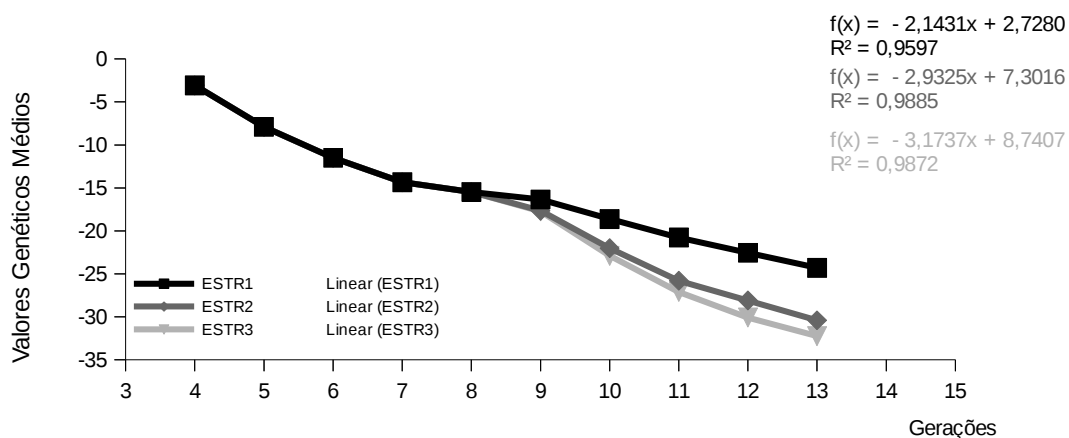


Figura 4. Tendências genéticas para machos (4a) e fêmeas (4b) nas estratégias ESTR1, ESTR2 e ESTR3 ao longo de 10 gerações para idade a puberdade.

Comparando as duas estratégias onde a seleção dos animais baseou-se em valores genéticos genômicos, maior decréscimo das tendências genéticas foram observadas na ESTR3, sendo -3,28 dias/geração e -2,91 dias/geração para os machos e -3,17 dias/geração e -2,93 dias/geração nas fêmeas para ESTR3 e ESTR2, respectivamente. As proporções de superioridade da ESTR3 sobre a ESTR2 foram de 8,15% nos machos e 5% nas fêmeas. Trabalhando com características mensurada apenas em fêmeas Lillehammer et al. (2011) tem indicado ganhos genéticos favoráveis com a seleção genômica quando somente informações genômicas de fêmeas são incluídas no modelo de avaliação.

Tabela 1. Intervalos de confiança a 95% para tendências genéticas nas estratégias de seleção tradicional (ESTR1), seleção genômica incluindo apenas informações genotípicas de machos (ESTR2) e seleção genômica utilizando informações de todos os animais (ESTR3)

| Estratégias | Machos | | Fêmeas | |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Limite inferior | Limite superior | Limite inferior | Limite superior |
| ESTR1 | -2,51 | -1,85 | -2,5 | -1,78 |
| ESTR2 | -3,16 | -2,66 | -3,19 | -2,67 |
| ESTR3 | -3,58 | -2,98 | -3,46 | -2,84 |

Embora o incremento genético por geração obtido na ESTR1 seja menor que na ESTR2 neste estudo, estes resultados nos levam a crer que uma pequena perda de incremento genético por geração quando se reduz o número de animais genotipados na matriz H, poderia viabilizar a implementação da seleção genômica sem que haja necessidade de grandes investimentos com genotipagem de um grande número de animais. Como citado acima, e concordando com alguns autores, estratégias de implementação da seleção genômica devem ser consideradas como forma de reduzir gastos adicionais com genotipagem, uma vez que, este tem sido o principal limitante para implementar a seleção genômica em programas de

melhoramento de suínos, principalmente pela alta taxa de substituição adotadas nos programas de melhoramento (Lillehammer et al., 2011; Cleveland et & Hickey, 2013; Badke et al., 2014).

As estimativas de herdabilidade diminuíram com a seleção pela fixação de genes favoráveis na população (tabela 2). Ao final das estratégias observou-se maiores estimativas de herdabilidade quando a seleção genômica foi utilizada. Como já descrito no capítulo 1, a mais provável explicação para a grande diminuição da variância genética seria as altas intensidades de seleção utilizadas aliadas ao número inicial de QTLs simulados (em média 250) e a não reamostragem de QTLs controladores das características avaliadas com a seleção. Meuwissen et al. (2001) e Tribout et al. (2012) também reportaram perda de variabilidade genética com a seleção avaliando seleção genômica em sistemas simulados.

Tabela 2. Estimativas de herdabilidade médias para idade a puberdade nas cinco primeiras gerações de seleção tradicional e nas demais gerações onde se utilizou diferentes estratégias de seleção

| Característica | Seleção tradicional | | ESTR1 | | ESTR2 | | ESTR3 | |
|-------------------|---------------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
| | $h^2_{inicial}$ | h^2_{final} | $h^2_{inicial}$ | h^2_{final} | $h^2_{inicial}$ | h^2_{final} | $h^2_{inicial}$ | h^2_{final} |
| Idade a puberdade | 0,19 | 0,16 | 0,16 | 0,05 | 0,16 | 0,06 | 0,16 | 0,08 |

CONCLUSÃO

A seleção genômica incrementa os ganhos já obtidos no programa de melhoramento genético de suínos tanto em termos de acurácia de seleção quanto em ganhos genéticos por geração para a característica idade a puberdade, mesmo quando gastos adicionais com a genotipagem de um grande número de animais torna-se um fator

limitante para implementação da seleção genômica. Entretanto, uma avaliação econômica em relação aos benefícios trazidos pela seleção genômica deve ser considerada antes de qualquer decisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BADKE, Y. M.; BATES, R. O.; ERNST, C. W.; SCHWAB, C.; STEIBEL, J. P. Estimation of linkage disequilibrium in four US pig breeds, **BioMed Central Genomics**, v.13, p. 24, 2012.
- BADKE, Y.M.; BATES,R.O.; ERNST, C.W.; FIX, J; STEIBEL, J.P. Accuracy of Estimation of Genomic Breeding Values in Pigs Using Low-Density Genotypes and Imputation. **G3 Genes, Genomes Genetic**, v.4 p.623-631, 2014.
- BOICHARD, D. PEDIG: a Fortran Package for Pedigree Analysis Suited for Large Populations. In: **Proceedings of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (WCGALP)**. Available at CD-ROM communication No. 28-13, Montpellier. 2002.
- CLAYTON, D. *snpStats: SnpMatrix and XSnpMatrix classes and methods*. R package version 1.16.0. 2014.
- CLEVELAND, M. A.; HICKEY J. M. Practical implementation of cost-effective genomic selection in commercial pig breeding using imputation. **Journal of Animal Science**, v.91, p. 3583 – 3592, 2013.

- HARMEGNIES, N.; FARNIR, F.; DAVIN, F.; BUYS, N.; GEORGES, M.; COPPIETERS, W. Measuring the extent of linkage disequilibrium in commercial pig populations. **Animal Genetics**, v.37, p.225-231, 2006.
- HAYES, B. & GODDARD, M. E. The distribution of the effects of genes affecting quantitative traits in livestock. **Genetic Selection Evolution**, v.33, p.209-229, 2001.
- HAYES, B. J.; BOWMAN, P. J.; CHAMBERLAIN, A. J.; GODDARD, M. E. Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. **Journal of Dairy Science**, v.92, p.433–443, 2009.
- KAPPELL, D. N. R.G.; SORENSEN, D. ; SU, G.; JANSS, L. L.G.; ROEHE, C. J. A. R. Efficiency of genomic selection using Bayesian multi-marker models for traits selected to reflect a wide range of heritabilities and frequencies of detected quantitative traits loci in mice. **BioMed Central Genetics**, v.13, p.:42, 2012.
- LEE, D.; VASCO, D. A. Predicting the accuracy of breeding values using high density genomes scans. **Asian-Aust. Journal Animal Science**, v.24, p.162-172, 2010.
- LILLEHAMMER, M.; MEUWISSEN, T. H. E.; SONESSON, A. K. Genomic selection for maternal traits in pigs. **Journal of Animal Science**, v.89, p.3908–3916, 2001.
- MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of total genetic value usingm genome-wide dense marker maps. **Genetics**, v.157, p.1819–1829, 2001.

MISZTAL, I. (1999): REMLF90 Manual. Disponível em:

<http://nce.ads.uga.edu/~ignacy/numpub/blupf90/docs/remlf90.pdf>

MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; STRABEL, T. et al. BLUPF90 and related programs (BGF90). world congress on genetics applied to livestock production, 8., 2002, Montpellier, França. **Proceedings...** Montpellier: WCGALP, 2002.

MISZTAL, I.; LEGARRA, A.; AGUILAR, I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree and genomic information. **Journal Dairy Science**, v.92, p.4648–4655, 2009.

MUIR, W. M. Comparison of genomic and traditional BLUP- estimated breeding value accuracy and selection response under alternative trait and genomic parameters. **Journal of Animal Breeding and Genetics**. v.124, p.342–355, 2007.

NIELSEN, H. M.; SONESSON, A. K.; MEUWISSEN T. H. E. Optimum contribution selection using traditional best linear unbiased prediction and genomic breeding values in aquaculture breeding schemes. **Journal of Animal Science**, v.89, p.630–638, 2011.

R CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria, 2013. Disponível em: <<http://www.R-project.org/>>

SITZENSTOCK, F.; YTOURNEL, F.; SHARIFI, A. R ;CAVERO, D.; TÄUBERT, H.; PREISINGER, R.; SIMIANER, H. Efficiency of genomic selection in an established commercial layer breeding program, **Genetics Selection Evolution**, v.45, p.29, 2013.

TRIBOUT, T.; LARZUL, C.; PHOCAS, F. Efficiency of genomic selection in a purebred pig male line **Journal of Animal Science**, v.90, p.4164–4176, 2012.

VERONEZE, R.; BASTIAANSEN, J. WM; KNOL, E. F.; GUIMARÃES, S. F.; SILVA, F. F.; HARLIZIUS, B.; LOPES, M.; LOPES, P. S. Linkage disequilibrium patterns and persistence of phase in purebred and crossbred pig (*Sus scrofa*) populations, **BioMed Central Genetics**, v.15, p.126, 2014.