

UNIVERSIDADE ESTATUAL PAULISTA – UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**COMPARAÇÃO ENTRE MODELOS DE ANÁLISES
GENÔMICAS UTILIZANDO DADOS SIMULADOS E DADOS
REAIS EM OVINOS**

Michele Porto Pires

Zootecnista

2015

UNIVERSIDADE ESTATUAL PAULISTA – UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**COMPARAÇÃO ENTRE MODELOS DE ANÁLISES
GENÔMICAS UTILIZANDO DADOS SIMULADOS E DADOS
REAIS EM OVINOS**

Michele Porto Pires

Zootecnista

2015

UNIVERSIDADE ESTATUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**COMPARAÇÃO ENTRE MODELOS DE ANÁLISES
GENÔMICAS UTILIZANDO DADOS SIMULADOS E DADOS
REAIS EM OVINOS**

Michele Porto Pires

Orientador: Prof. Dr. Ricardo da Fonseca

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de
Jaboticabal, como parte das exigências para
obtenção do título de Doutor em Genética e
Melhoramento Animal.**

2015

Pires, Michele Porto

Comparação entre modelos de análises genômicas utilizando dados simulados e dados reais em ovinos. / Michele Porto Pires. – – Jaboticabal, 2015

xii, 59 p. ; 28 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2015

Orientador: Ricardo da Fonseca

Banca examinadora: Henrique Nunes de Oliveira, Francisco Ribeiro de Araújo Neto, Fernando Sebastian Baldi Rey, Leonardo de Oliveira Seno

Bibliografia

1. Melhoramento Animal. 2. Simulação de dados. 3. Validação Cruzada. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

MICHELE PORTO PIRES - nascida em Osasco – SP no dia 25 de junho de 1986. Ingressou em 2004 no curso de zootecnia na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita filho” - UNESP – Campus de Dracena – SP, concluindo-o em agosto de 2009. Em agosto de 2009 ingressou no curso de mestrado em Genética e Melhoramento Animal pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária (FCAV) da UNESP, Campus de Jaboticabal, sob orientação do prof. Doutor Ricardo da Fonseca, concluindo-o em julho de 2011. Em Agosto de 2011 ingressou no curso de doutorado em Genética e Melhoramento Animal pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária (FCAV) da UNESP, Campus de Jaboticabal, sob orientação do prof. Doutor Ricardo da Fonseca, concluindo-o em julho de 2015.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e marido, pelo amor, apoio financeiro e durante a minha jornada no doutorado.

Ao Prof. Dr. Ricardo da Fonseca pela amizade, orientação e pelos conhecimentos transmitidos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado sanduíche no exterior concedida.

Ao Dr. Andrew Swan pela orientação, ensinamentos e confiança.

Ao Dr. Vinzent Boerner pelos ensinamentos.

A “Animal Genetics and Breeding Unit” (AGBU) e a University of New England (UNE) pela recepção e oportunidade de crescimento científico.

Aos membros da banca examinadora, Prof. Dr. Henrique Nunes de Oliveira, Prof. Dr. Francisco Ribeiro de Araújo Neto, Prof. Dr. Leonardo Seno e Prof. Dr. Fernando Baldi pelos importantes questionamentos e sugestões.

Ao amigos do LuCCA-Z, Luís Orlando, Michel, Adam, Rafael, Matilde, Diogo, Camila Tino, Tássia, Thamilis, Robert e Matos pela amizade, aprendizado e momentos de descontração.

À UNESP e ao Programa de Pós-graduação em Genética e Melhoramento Animal, pela oportunidade de crescimento científico que me proporcionaram.

Aos amigos da Austrália, Polly, Edie, Matieu, Mohamadi, Mahmudi, Edwin, Sarah, Ali, Samie, Flávio, Tharcilla e todos os outros amigos, os quais não consigo escrever o nome, pela amizade, aprendizado e momentos de descontração.

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para minha formação pessoal e profissional.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
1.1 Introdução	1
1.2 Revisão de Literatura	3
1.2.1 Características de resistência à endoparasitas.....	3
1.2.2. Interação genótipo – ambiente	4
1.2.3. Informações Genômicas	5
1.2.4. Seleção Genômica – SG	6
1.2.5. GBLUP ou BLUP Genômico.....	8
1.2.6 Simulação de dados.....	8
1.3. Objetivos	10
1.3 Referências Bibliográficas	11
CAPÍTULO 2 – COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS BLUP E GBLUP NA PRESENÇA DE IMPRECISÃO NOS DADOS FENOTÍPICOS	17
RESUMO	17
ABSTRACT	18
2.1. Introdução	19

2.2. Material e Métodos	20
2.2.1. Simulação dos dados	20
2.2.2. Modelo	22
2.2.3. Comparação entre métodos	23
2.3. Resultados e Discussão	24
2.4. Conclusão	34
2.5. Referências Bibliográfica	35
 CAPÍTULO 3 - SELEÇÃO GENÔMICA PARA CARACTERÍSTICA DE RESISTÊNCIA A PARASITAS GASTROINTESTINAIS EM OVINOS COM INTERAÇÃO GENÓTIPO X AMBIENTE	 38
RESUMO	38
ABSTRACT	39
3.1. Introdução	40
3.2. Material e Métodos	41
3.2.1. Descrição dos rebanhos	41
3.2.2. Descrição dos ambientes estudados	42
3.2.3. Protocolo de manejo nutricional dos rebanhos	43
3.2.4. Dados genotípicos e fenotípicos	44
3.2.3. População de treinamento e população de validação	45
3.2.4. Consistência dos Dados	47
3.2.5. Modelos estatísticos	47
3.2.6 Estimativa da acurácia padronizada.....	51

3.3. Resultados e Discussão	52
3.4. Conclusão	56
3.5. Referências Bibliográfica	57

COMPARAÇÃO ENTRE MODELOS DE ANÁLISE GENÔMICAS UTILIZANDO DADOS SIMULADOS E DADOS REAIS EM OVINOS

RESUMO – Para o capítulo 2 o objetivo do trabalho foram avaliar a qualidade das predições de mérito genético entre os métodos BLUP e GBLUP na presença de imprecisão nos dados. Para o capítulo 3 o objetivo do trabalho foi comparar os métodos BLUP, GBLUP e BAYESR considerando ou não a interação genótipo-ambiente em ovinos multirraciais. Os dados utilizados para a realização do capítulo 2 foram simulados com três níveis de imprecisão nos dados fenotípicos, 0%, 25% e 50% em três características com magnitude de herdabilidade de 0,02, 0,15 e 0,30, respectivamente, as metodologias BLUP e GBLUP foram aplicadas nesse dados e seus desempenhos foram comparados. Para a comparação das metodologias os parâmetros de erro quadrático médio, variância do erro de predição, viés, acurácia e eficiência de seleção foram utilizados. Melhores resultados foram obtidos pelo método BLUP em relação ao método GBLUP. O método GBLUP não apresentou vantagem em relação ao método BLUP, exceto quando a magnitude da herdabilidade foi de 0,02 e não houve imprecisão nos dados fenotípicos. Para o capítulo 3 foram utilizados 4.288 fenótipos e genótipos de dois rebanhos núcleos de informação (Information Nucleus Flock) oriundos do Australian Sheep Cooperative Research Center program (CRC). Para acessar a acurácia das estimativas, foi utilizada a validação cruzada. Os métodos BLUP, GBLUP e BAYESR, foram utilizados para estimar os valores genéticos sob dois modelos, univariado, o qual não considera a interação genótipo-ambiente e o modelo bivariado com o efeito da interação é considerado. As acurácias dos modelos univariados variaram de 0,17 à 0,27 para o ambiente 1 e de 0,19 à 0,20 para o ambiente 2. As acurácias dos modelos bivariados variam de 0,14 à 0,23 para o ambiente 1 e para o ambiente 2 as acurácias foram de 0,19. Não houve benefício da aplicação da seleção genômica sobre o método BLUP no ambiente 2 para a característica de resistência a parasitas gastrointestinais. Por outro lado, para o ambiente 1 a aplicação da seleção genômica apresentou grande benefício em relação a seleção tradicional. As acurácias obtidas pelos modelos univariado e bivariado dos métodos GBLUP e BAYESR foram similares dentro dos ambientes estudados.

Palavras-Chave: melhoramento animal; simulação de dados; validação cruzada.

COMPARISON OF GENOMIC ANALYSIS MODELS USING SIMULATED DATA AND REAL DATA IN SHEEP

ABSTRACT - In Chapter 2 the objective of the work was to evaluate the quality of the genetic merit of predictions between BLUP and GBLUP methods in the presence of uncertainty in the data. In chapter 3 the objective was to compare the BLUP methods, GBLUP and BAYESR considering whether or not to genotype-environment interaction in multi-racial sheep. The data used for the realization of Chapter 2 were simulated with three levels of inaccuracy in phenotypic data, 0%, 25% and 50% in three features with magnitude of heritability of 0.02, 0.15 and 0.30, respectively, the BLUP and GBLUP methodologies were applied this data and their performances were compared. To compare the methodologies the mean square error parameters, prediction error variance, bias, accuracy and selection efficiency were used. Better results were obtained by BLUP method over the GBLUP method. The GBLUP method showed no advantage over the BLUP method, except when the magnitude of heritability was 0.02 and there was no inaccuracy in phenotypic data. For chapter 3 we were used 4,288 phenotypes and genotypes dual-core herds of information (Information Nucleus Flock) coming from the Australian Sheep Cooperative Research Center program (CRC). To access the accuracy of the estimates, cross-validation was used. Methods BLUP, GBLUP and BAYESR, were used to estimate breeding values under two models, univariate, which does not consider the genotype-environment interaction and the bivariate model with the interaction effect is considered. The accuracies of the univariate models ranged from 0.17 to 0.27 for the environment 1 and 0.19 to 0.20 for the environment 2. The accuracies of bivariate models ranging from 0.14 to 0.23 for the environment 1 to the environment and the accuracies were 0.19. There was no benefit from the application of genomic selection on BLUP method in environment 2 for gastrointestinal resistance feature. On the other hand, for the application of 1 atmosphere genomic selection showed major benefit over traditional selection. The accuracies obtained by univariate and bivariate models of GBLUP and BAYESR methods were similar in the studied environments.

Keywords: animal breeding; data simulation; cross-validation.

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

1.1. Introdução

A disponibilidade de marcadores de polimorfismos de nucleotídeo simples (SNPs), incentivou o desenvolvimento de métodos de avaliação genética que a utilizam a informação desses para aumentar a acurácia das avaliações genéticas. A seleção realizada de tais avaliações é conhecida com seleção genômica, e esta, em bovinos leiteiros está sendo realizada desde 2008. A principal razão do sucesso da implementação à campo da seleção genômica no mundo todo em gado leiteiro, é devido à sua estrutura de dados e esquema de coleta de fenótipos, assim como, a suas características biológicas (IBAÑEZ-ESCRICHE; GONZALEZ-RECIO, 2011).

Entretanto, segundo o autor supracitado, para outras espécies de animais domésticos, suínos, bovinos de corte, ovinos e caprinos, a implementação à campo da seleção genômica encontra dificuldades, sendo uma das razões os esquemas de coletas de fenótipos.

Características de resistência a endoparasitas e reprodutivas são mais difíceis de serem medidas do que as características de desempenho e portanto, sujeitas a imprecisões inerentes ao processo de medida. Quando o valor fenotípico contém erros, então esses são propagados, em algum grau, aos valores genômicos que podem ser sub ou superestimados. Assim, os ganhos genéticos preditos e realizados são aquém do esperado.

Assim, é importante que o estudos sejam realizados para que haja um entendimento mais amplo das magnitudes dos erros embutidos nos valores genômicos devido aos erros de medida nos valores fenotípicos. Estudos como esse podem contribuir para o desenvolvimento de um nível aceitável de erros nos fenótipos, para os quais o procedimento de SG poderiam ser realizados com razoável acurácia, compensando os custos do procedimento.

Os erros nos fenótipos são uma das causas da baixa herdabilidade de características importantes para o sistema de produção de ovinos como as reprodutivas e algumas de resistência a endoparasitas. Entretanto, na busca de maiores ganhos genéticos para essas características, procura-se selecionar características indicativas com herdabilidade mais alta e fortemente correlacionadas com a característica de interesse. Esse é o caso quando utilizamos contagem de ovos (OPG) para a realização de seleção de animais resistentes.

A característica OPG pode ser coletada com relativa precisão e sua herdabilidade é normalmente mediana, em torno de 0,27 (SAFARI; FOGART; GILMOUR, 2005). As características com herdabilidades médias são as que mais se beneficiam das informações de marcadores moleculares, uma vez que são medidas com maior precisão que as de baixa herdabilidade e a correlação entre valor genômico e valor fenotípico não é tão alta como nas características de alta herdabilidade. Assim, a contribuição relativa da informação de marcadores moleculares para o incremento dos ganhos genéticos é relativamente maior do que nos outros dois casos.

Um fator importante que deve ser considerado na avaliação genética da característica de OPG, é a interação genótipo-ambiente. Se a interação genótipo-ambiente existir e não for considerada nos modelos, esta pode reduzir a acurácia das estimativas e o progresso genético para a característica em questão (TORAL et al., 2004; HABIER; FERNANDO; DEKKERS, 2007; HABIER et al., 2010). Pollot e Greef (2004b), observaram evidências da existência da interação genótipo-ambiente para a característica de resistência a parasitas gastrointestinais em ovinos da raça Merino.

Portanto, a aplicação da SG para a característica OPG pode ter importante contribuição para o incremento dos ganhos genéticos na seleção de animais para resistência a endoparasitas em populações de ovinos e o efeito da interação genótipo-ambiente nas avaliações genômicas deve ser investigado.

1.2 Revisão de Literatura

1.2.1 Características de resistência à endoparasitas

Com o aumento da população mundial e com questões relacionadas ao uso sustentável dos recursos naturais, torna-se fundamental nos dias atuais, elevar a eficiência produtiva da cadeia da ovinocultura. Entretanto, para maximizar a produção e a qualidade da carne ovina de forma sustentável, a susceptibilidade que a espécie ovina apresenta aos endoparasitas, principalmente aos gastrointestinais, deve ser minimizada. De acordo com Chagas et al. (2005), elevadas perdas econômicas decorrentes da baixa produtividade dos animais adultos, da elevada mortalidade e do atraso no desenvolvimento corporal dos jovens são devidos a estes parasitas.

A fim de controlar e minimizar as perdas causadas pelas infecções por helmintos são utilizados produtos sintéticos. Porém, o surgimento de populações de nematódeos resistentes, associados aos elevados custos, riscos de resíduos nos alimentos e de contaminação ambiental, tornou necessário a busca por novas alternativas de controle (HERD, 1996; MELO et al., 2003). O uso de raças ou animais resistentes à endoparasitas gastrintestinais dentro do sistema de produção é uma das alternativas. Animais geneticamente resistentes são capazes de suprimir o estabelecimento dos parasitas e/ou eliminar os que se estabeleceram. Rebanhos com estas características toleram melhor os efeitos das infecções helmínticas e promovem menor contaminação nas pastagens, reduzindo o número de vermifugações, retardando assim, a resistência anti-helmíntica (VIEIRA, 2003).

A habilidade dos ovinos adquirirem e expressarem imunidade contra os nematódeos gastrintestinais apresenta elevada variabilidade entre raças e entre indivíduos da mesma raça (STEAR; MURRAY, 1994), aspecto favorável à aplicação do melhoramento genético. Assim, em um rebanho, pode haver três tipos de animais classificados de acordo com a resposta imune a infecções devido aos endoparasitas, são estes: animais resistentes, animais resiliêntes ou intermediários

e animais susceptíveis. Animais resistentes podem matar e eliminar os vermes, animais resiliêntes são aqueles que embora permitam a persistência dos endoparasitas, prejudicam a sobrevivência e a fecundidade dos mesmos e animais susceptíveis são aqueles que permitem a persistência dos parasitas, aparentemente inativos (AMARANTE et al., 2004).

Nos estudos realizados para a avaliação de animais resistentes, a contagem de ovos por grama de fezes (OPG), volume globular, contagem de eosinófilos e método famacha, são os principais indicadores utilizados. Dentre os quais, de acordo com Pollot et al. (2004a), o indicador mais utilizado é a contagem de OPG. Pesquisando na literatura, a herdabilidade para esse indicador observou-se magnitudes que variaram de 0,0 a 0,70 (SHAW et al., 1999; GAULY; ERHANDT, 2001; POLLOT et al., 2004a; BISHOP et al., 2004; VANIMISSETTI et al., 2004; PFEFFER et al., 2007; LÔBO et al., 2009; GOLDBERG et al., 2012). Tais herdabilidades apresentaram variação dentro dos períodos (estações) estudados, e/ou dos desafios impostos e/ou da faixa etária dos animais, evidenciando a complexidade da característica.

Assim, o conhecimento sobre os aspectos biológicos, principalmente aos relacionados com a imunogenética são necessários para aprimorar os estudos na área. Neste sentido, o uso de marcadores moleculares se torna essenciais.

1.2.2 Interação genótipo – ambiente

De acordo com FARIA et al. (2011), a interação entre o genótipo e o ambiente caracteriza-se pela dependência da expressão genotípica ao ambiente que estes genótipos são criados. Assim, alguns animais podem apresentar desempenho superior em alguns ambientes, e em outros, podem apresentar desempenho inferior (MASCIOLO et al., 2006).

Assim, a interação genótipo – ambiente é um importante fator à ser considerado nos programas de melhoramento genético. Toral et al. (2004), relatou que quando existe tal efeito, a classificação dos animais pode ser alterada, correndo-se o risco de selecionar de forma inadequada, animais considerados

geneticamente superiores, o que causaria diminuição do progresso genético para a característica em questão.

Segundo Robertson (1959), a interação genótipo – ambiente assume um papel importante na expressão da característica, quando a correlação genética da característica mensurada em diferentes ambientes é inferior à 0,80. Por outro lado se a correlação genética for próxima de 1,0, a interação genótipo - ambiente é inexistente, uma vez que, os mesmos genes atuam em diferentes ambientes.

Outras formas de avaliação da interação genótipo - ambiente foram sugeridas por FRIDRICH (2003), tais como: experimentos com gêmeos idênticos, diferença significativa na magnitude da estimativa da herdabilidade de um caráter em dois ambientes, análise de variância das características, comparação do desempenho de progênie de touros entre ambientes pelas técnicas de análise de variância, resposta correlacionada, normas de reação e análises de regressão.

Pollot e Greef (2004b), estudando a interação genótipo – ambiente para diversas características em ovinos da raça Merino, observaram evidências da existência da interação genótipo – ambiente para a característica de resistência à parasitas gastrointestinais. Assim, torna-se importante a seleção de animais que possuam mérito genético superior em diversos ambientes.

Estudos de associação genômica ampla e seleção genômica são ferramentas que podem auxiliar na seleção de animais com ampla adaptabilidade, ou seja, animais que possuam altos desempenhos em diversos ambientes.

1.2.3 Informações genômicas

Nos últimos anos, com o surgimento de novas tecnologias com custo/benefício mais acessíveis, os programas de melhoramento genético vêm estudando e utilizando uma nova fonte de informação, as chamadas informações genômicas. Com o desenvolvimento de painéis de marcadores do tipo *SNPs* (“Single Nucleotide Polymorphism”) e a automação dos processos de genotipagem

(JENKINS; GIBSON, 2002), aliada à diminuição dos custos observados nesses últimos anos, as informações genômicas vêm se tornando cada vez mais importantes no meio científico. Com essas informações uma ampla gama de estudos podem ser realizados, tais como: estudos de associação e mapeamento genético, seleção genômica, identificação de paternidade, detecção de doenças genéticas, estudos de conservação, evolutivos e populacionais (KUHNER et al., 2000; SUNNUCKS, 2000; MEUWISSEN et al., 2001; VIGNAL et al., 2002; GLAUBITZ et al., 2003; MORIN et al., 2004; SEDDON et al., 2005;).

Para os programas de melhoramento genético, as informações genômicas podem ser utilizados para detectar QTL (“Quantitative Trait Loci”) de características de interesse econômico e utilizá-los em programas de seleção assistida por marcadores (“Marker-Assisted Selection”), afim de elevar as acurácias das predições genéticas, diminuir o intervalo de gerações e elevar a resposta à seleção em animais juvenis que não apresentam o fenótipo, além de, potencialmente reduzir os custo de um programa de melhoramento em até 90% (MEUWISSEN et al., 2001; SCHAEFFER, 2006; DE LA CHEVROTIÈRE et al., 2012).

1.2.4 Seleção genômica – SG

A seleção genômica proposta por Meuwissen et al. (2001) visa, através de informações fenotípicas e genotípicas, estimar os valores genéticos genômicos (“Genomic Estimated Breeding Value” - GEBV) e realizar a seleção dos animais de uma determinada população.

Para a implementação da metodologia na prática, três populações podem ser definidas: população de estimação, população de validação e a população de seleção. Essas populações podem ser distintas uma das outras (três populações) ou não (duas populações ou uma única população). Para a população de estimação, também denominada população de descoberta, de referência ou treinamento, um grande número de marcadores e um moderado número de indivíduos, entre 1.000 à 10.000, são utilizados para descobrir marcadores que controlam as características

de interesse e estimar os efeitos dos marcadores por meio das informações fenotípicas.

A população de validação, quando esta é separada da população de estimação, tem seu conjunto de dados menor comparado ao da população de estimação e contempla indivíduos avaliados para os marcadores SNPs e as características de interesse. Através desta população é possível verificar a capacidade preditiva da SG por meio da correlação entre os valores fenotípicos observados e os estimados.

A população de seleção é composta pelos candidatos à seleção e são utilizados somente informações genômicas (genotípicas) dos indivíduos. As equações de predição oriundas da população de estimação são aplicadas para estimar os GEBVs ou fenótipos futuros dos candidatos à seleção. Mas a acurácia seletiva associada é a obtida na população de validação (RESENDE et al., 2012).

Uma vantagem da SG é o potencial para prever os GEBVs com alta acurácia por várias gerações sem a repetição do fenótipo, o qual resulta em menores custos e intervalos de gerações (HABIER; FERNANDO; DEKKERS, 2007). Entretanto, com o passar das gerações, torna-se necessário re-estimar os efeitos dos marcadores, uma vez que, devido aos processos genéticos existentes como a recombinação, mutação, epistasia e dominância (DEKKERS, 2007), o desequilíbrio de ligação entre os SNPs e os QTLs pode ser quebrado diminuindo a acurácia das estimativas.

Para estimar os GEBVs, vários modelos estatísticos vêm sendo propostos, desde modelos paramétricos, semi-paramétricos até não paramétricos. Muitos estudos mostram que os modelos paramétricos que pressupõe variância homogênea para os efeitos dos SNPs, como o GBLUP, tem o desempenho tão bom quanto os modelos de seleção de variável para a maioria das características de bovinos leiteiros (HAYES et al., 2009; VANRADEN et al., 2009). Além disso, o modelo GBLUP é simples e necessita de baixa demanda computacional, tornando-se uma abordagem popular para predição genômica na prática (GAO et al., 2012).

1.2.5 GBLUP ou BLUP genômico

O método GBLUP difere do BLUP tradicional por substituir a matriz de parentesco baseada no pedigree (matriz A) pela matriz de parentesco baseada nos marcadores ou matriz de parentesco realizada (matriz G), assim, a segregação mendeliana é avaliada em nível individual e não em nível médio, tornando as predições dos valores genéticos via GBLUP mais acurados em relação ao BLUP tradicional (GODDARD; HAYES, 2007). O GBLUP pode ser realizado em um único passo (GBLUP “single-step”) ou em vários passos (GBLUP “multi-step”). A principal diferença do procedimento de único passo está na substituição da matriz G pela matriz H. A matriz H é composta pelas matrizes de parentesco baseada nos marcadores e no pedigree, assim animais genotipados e não genotipados são avaliados simultaneamente. Su et al. (2012) relataram que as estimativas dos GEBVs obtidos pelo procedimento de único passo (“single-step”) foram mais acurados que os obtidos pelo procedimento em vários passos (“multi-step”).

1.2.6 Simulação de dados

A simulação de dados é um método bem conhecido pela comunidade científica e se apresenta como uma poderosa ferramenta que permite avaliar e validar métodos propostos, prever futuras mudanças nos parâmetros genéticos inclusive em áreas de pesquisa de mapeamento de QTLs e seleção genômica (SARGOLZAEI; SCHENKEL, 2009) e em diversas outras áreas, assim como auxiliar no planejamento ou escolha de estratégias que resultem em maiores ganhos genéticos, além de ser capaz de prever os efeitos da seleção em longo prazo.

Foi através da simulação que Meuwissen et al. (2001), propuseram a seleção genômica e a avaliar os diferentes métodos estatísticos para sua aplicação. Além da simulação permitir uma série de análises como citado no parágrafo anterior, possui um baixo custo de implementação. Desta forma, é uma alternativa viável para estudos genômicos, que embora os custos de genotipagem dos animais tenham diminuído, ainda são bastante onerosos.

Com a simulação é possível criar diversos cenários semelhantes aos encontrados com dados reais, traçar estratégias e investigar os efeitos da seleção genômica em longo prazo com baixo custo e reduzido tempo. Hickey e Gorjanc (2011), descreveram um método de simulação simples capaz de simular dados para estudos de SG e GWAS, com genótipos e fenótipos com complexibilidade em termos de população histórica, estrutura de pedigree recente, distribuição de efeitos de loci para características quantitativas, e com sequência e alelos SNPs faseados e genotipados.

O uso da simulação também é importante para auxiliar o pesquisador a entender melhor sobre os mecanismos biológicos. Habier et al. (2013) estudaram as contribuições do LD, co-segregação e parentesco genético aditivo sobre a acurácia dos GEBVs dependendo da densidade de painéis de SNPs, tamanho da população de treinamento e extensão do LD.

Outros trabalhos foram realizados utilizando a simulação com o objetivo de avaliar e escolher diferentes estratégias para a aplicação da SG. Calus et al. (2008), avaliaram a acurácia da SG usando diferentes métodos de definição de haplótipos. Ødegård et al. (2008) avaliaram quais estratégias de seleção obtinham melhores ganhos genéticos para as características de produção e de resistência à doenças. Tribout, Larzul e Phocas (2012) comparam em termos de tendência genética, acurácia e endogamia, a eficiência de um esquema atual de melhoramento de uma linhagem de machos suínos baseada na combinação de fenótipos de candidatos e de seus parentes com esquemas alternativos baseados na SG. Lillehammer, Meuwissen e Sonesson (2011), compararam esquemas alternativos para a implementação da SG para melhorar características maternas em suínos com esquemas de melhoramento convencional e de teste de progênie.

Vários trabalhos foram realizados com o objetivo de comparar as acurácias de predição dos valores genéticos genômicos de diferentes métodos estatísticos (HABIER et al., 2007; MUIR, 2007; MOSER et al., 2009; ZHANG et al., 2010; GAO et al., 2012; JIA e JANNINK, 2012; HOWARD et al., 2014.)

1.3 Objetivos

Objetivos Gerais:

- Avaliar a qualidade das predições de mérito genético entre os métodos BLUP e GBLUP na presença de imprecisão nos dados fenotípicos.
- Verificar se o aumento da densidade de marcadores SNPs contribui significativamente para o aumento da acurácia em característica de baixa herdabilidade, quando os dados fenotípicos apresentam erros.
- Comparar os métodos BLUP, GBLUP e BAYESR considerando ou não a interação genótipo-ambiente em uma população de ovinos multirraciais.

1.3 Referências Bibliográficas

AMARANTE, A.F.T.; BRICARELLO, P.A.; ROCHA, R.A.; GENNARI, S.M. Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de France sheep to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. **Veterinary Parasitology**, v. 120, n. 1-2, p. 91-106, 2004.

BISHOP, S. C.; JACKSON, F.; COOP, R. L.; STEAR, M. J. Genetic parameters for resistance to nematode infections in Texel lambs and their utility in breeding programs. **Animal Science**, v. 78, p. 185-194, 2004.

CHAGAS, A. C. S.; VIEIRA, L. S.; CAVALCANTE, A. C. R.; MARTINS, L. A. Controle de verminose em pequenos ruminantes adaptado para a região da zona da Mata/ MG e região serrana do Rio de Janeiro. **Circular Técnica**, versão *on line*. Sobral, CE, n. 30, p. 4, 2005.

CALUS, M. P. L.; MEUWISSEN, T. H. E.; ROOS, A. P. W.; VEERKAMP, R. F. Accuracy of Genomic Selection Using Different Methods to Define Haplotypes. **Genetics**, v. 178, n. 1, p. 553–561, 2008. Acesso em: 28 fev. 2015.

DE LA CHEVROTIÈRE, C.; BISHOP, S. C.; ARQUET, R.; BAMBOU, J. C.; SCHIBLER, L.; AMIGUES, Y.; MORENO, C.; MANDONNET, N. Detection of quantitative trait loci for resistance to gastrointestinal nematode infections in Creole goats. **Animal Genetics**, 2012. Disponível em: <<http://www.doi.org/doi:10.1111/j.1365-2052.2012.02341.x>>

DEKKERS, J. C. M. Prediction of response to marker-assisted and genomic selection using selection index theory. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 124, n. 6, p. 331–341, 2007.

FARIA, C. U.; TERRA J. P.; YOKOO, M. J. I.; MAGNABOSCO, C. U.; ALBUQUERQUE, L. G.; LÔBO R. B. Interação genótipo-ambiente na análise genética do peso ao desmame de bovinos Nelore sob enfoque bayesiano. **Acta Scientiarum Animal Sciences**, v. 33, n. 2, p. 213-218, 2011. Disponível em: <<http://10.4025/actascianimsci.v33i2.8469>>.

FRIDRICH, B.A. **Interações genótipo x ambientes e estimativas de parâmetros genéticos de características ponderais de bovinos da raça Tabapuã**. 2003. 35p. Dissertação (mestrado em zootecnia) - Escola de Veterinária – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

GAO, H.; CHRISTENSEN, O. F.; MADSEN, P.; NIELSEN, U. S.; ZHANG, Y.; LUND, M. S.; SU, G. Comparison on genomic predictions using three GBLUP methods and two single-step blending methods in the Nordic Holstein population. **Genetics, Selection, Evolution: GSE**, v. 44, p. 2-8, 2012.

GAULY, M.; ERHARDT, G. Genetic resistance to gastrointestinal nematode parasites in Rhön sheep following natural infection. **Veterinary Parasitology**, v. 102, p. 253–259, 2001.

GAULS M.; KRAUS M.; VERVELDE L.; VAN LEEUWEN M.A.W.; ERHARDT G. Estimating genetic differences in natural resistance in Rhön and Merinoland sheep following experimental *Haemonchus contortus* infection. **Veterinary Parasitology**, v. 106, p. 55–67, 2002.

GLAUBITZ, J. C.; RHODES, O. E. JR.; DEWOODY, J. A. Prospects for inferring pairwise relationships with single nucleotide polymorphisms. **Molecular Ecology**, v. 12, p. 1039–1047, 2003.

GODDARD, M. E.; HAYES, B. J. Genomic selection. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 124, n. 6, p. 323–330, 2007.

GOLDBERG V.; CIAPPESONI G.; AGUILAR I. Genetic parameters for nematode resistance in periparturient ewes and post-weaning lambs in Uruguayan Merino sheep. **Livestock Science**, v. 147, p. 181–187, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2012.05.003>>

HABIER, D.; FERNANDO, R. L.; DEKKERS, J. C. M. The Impact of Genetic Relationship Information on Genome-Assisted Breeding Values. **Genetics**, v. 177, n. 4, p. 2389–2397, 2007.

HABIER, D.; TETENS J.; SEEFRIED F. R.; LICHTNER, P.; THALLER G. The impact of genetic relationship information on genomic breeding values in German Holstein cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 42, 2010.

HABIER, D.; FERNANDO, R. L.; GARRICK, D. J. Genomic BLUP Decoded: A Look into the Black Box of Genomic Prediction. **Genetics**, v. 194, p. 597–607, 2013. Disponível em: <<http://www.doi.org/doi:10.1534/genetics.113.152207/-/DC1>>.

HAYES BJ, BOWMAN PJ, CHAMBERLAIN AJ, GODDARD ME. Genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. **Journal of Dairy Science**, v. 92, p. 433–443, 2009.

HERD, R. Impactos ambientais associados aos compostos endectocidas. In: Controle dos nematódeos gastrintestinais em ruminantes. PADILHA, T. (Ed.). Coronel Pacheco: EMBRAPA CNPGL, 1996. p. 95–111.

HICKEY, J. M.; GORJANC, G. Simulated Data for Genomic Selection and Genome-Wide Association Studies Using a Combination of Coalescent and Gene Drop Methods. **G3: Genes|Genomes|Genetics**, v. 2, n. 4, p. 425–427, 2012.

HOWARD, R.; CARRIQUIRY, A. L.; BEAVIS, W. D. Parametric and nonparametric statistical methods for genomic selection of traits with additive and epistatic genetic architectures. **G3: Genes|Genomes|Genetics**, v. 4, n. 6, p. 1027–1046, 2014.

IBAÑEZ-ESCRICHE, N.; GONZALEZ-RECIO, O. Review. Promises, pitfalls and challenges of genomic selection in breeding programs. **Spanish Journal of Agricultural Research**, v. 9, p. 404–413, 2011.

JENKINS, S.; GIBSON, N. High-throughput SNP genotyping. **Comparative and Functional Genomics**, v. 3, p. 57–66, 2002.

JIA, Y.; JANNINK, J.-L. Multiple-trait genomic selection methods increase genetic value prediction accuracy. 00024 PMID: 23086217 PMCID: PMC3512156: **Genetics**, v. 192, n. 4, p. 1513–1522, 2012.

KUHNER MK, BEERLI P, YAMATO J, FELSENSTEIN J. Usefulness of single nucleotide polymorphism data for estimating population parameters. **Genetics**, v. 156, p. 439–447, 2000.

KIJAS J. W.; LENSTRA J. A.; HAYES B.; BOITARD S.; NETO L. R. P.; CRISTOBAL M. S. ; SERVIN B.; MCCULLOCH R.; WHAN V.; GIETZEN K.; PAIVA S.; BARENDSE W.; CIANI E; RAADSMA H.; MCEWAN J.; DALRYMPLE B. Genome-Wide Analysis of the World's Sheep Breeds Reveals High Levels of Historic Mixture and Strong Recent Selection. **Plos Biology**, v. 10, n. 2, 2012. Disponível em: <<http://www.doi.org/doi:10.1371/journal.pbio.1001258>>.

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, 2011.

LÔBO, R. N. B. et al. Genetic parameters for faecal egg count, packed-cell volume and body-weight in Santa Inês lambs. **Genetics and Molecular Biology**, v. 32, n. 2, p. 288-294, 2009.

MASCIOLI, A. S.; ALENCAR, M. M.; FREITAS, A. R.; MARTINS, E. N. Estudo da interação genótipo ambiente sobre características de crescimento de bovinos de corte utilizando-se inferência bayesiana. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 35, n. 6, p. 2275-2284, 2006.

MELO, A. C. F. L. et al. Nematóides resistentes a anti-helmíntico em rebanhos de ovinos e caprinos do estado do Ceará, Brasil. *Ciência Rural*, v. 37, n. 2, p. 339-344, 2003.

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

MORIN PA, LUIKART G, WAYNE RK. SNPs in ecology, evolution and conservation. **TREE**, v. 19, p. 208–216, 2004.

MOSER, G. *et al.* A comparison of five methods to predict genomic breeding values of dairy bulls from genome-wide SNP markers. **Genetics, Selection, Evolution: GSE**, v. 41, n. 1, p. 56, 2009.

MUIR, W. M. Comparison of genomic and traditional BLUP-estimated breeding value accuracy and selection response under alternative trait and genomic parameters. 00163 PMID: 18076471: **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 124, n. 6, p. 342–355, 2007.

ØDEGÅRD, J.; YAZDI, M. H.; SONESSON, A. K.; MEUWISSEN, T. H. E. Incorporating Desirable Genetic Characteristics From an Inferior Into a Superior Population Using Genomic Selection. **Genetics**, v. 181, n. 2, p. 737–745, 2009.

PAUL M VANRADEN *et al.* Genomic evaluations with many more genotypes. **Genetics, Selection, Evolution: GSE**, v. 43, n. 1, p. 10, 2011.

PFEFFER, A.; MORRIS, C. A.; GREEN, R. S.; WHEELER, M.; SHU, D.; BISSET, S. A.; VLASSOFF, A. Heritability of resistance to infestation with the body louse, *Bovicola ovis*, in Romney sheep bred for differences in resistance or resilience to gastro-intestinal nematode parasites. **International Journal for Parasitology**, v. 37, p. 1589–1597, 2007.

POLLOT, G. E.; KARLSSON, L. J. E.; EADY, S.; GREEFF, J. C. Genetic parameters for indicators of host resistance to parasites from weaning to hogget age in Merino sheep. **Journal Animal Science**, v. 82, p. 2852-2864, 2004a.

POLLOTT, G. E.; GREEFF, J. C. Genotype × environment interactions and genetic parameters for fecal egg count and production traits of Merino sheep. *Journal of Animal Science*, v. 82, p. 2840-2851, 2004b.

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, p. 48, 147-148. Disponível em: <http://www.det.ufv.br/ppestbio/corpo_docente.php>.

ROBERTSON, A. The Sampling Variance of the Genetic Correlation Coefficient. *Biometrics*, v. 15, n. 3, p. 469-485, 1959. Disponível em: <<http://www.doi.org/doi:10.2307/2527750>>.

SALLÉ G.; JACQUIET P.; GRUNER L.; CORTET J.; SAUVÉ, C.; PRÉVOT, F.; GRISEZ, C.; BERGEAUD, J. P.; SCHIBLER, L.; TIRCAZES, A.; FRANÇOIS, D.; PERY, C.; BOUVIER, F.; THOULY, J. C.; BRUNEL, J. C.; LEGARRA, A. ; ELSSEN, J. M.; BOUIX, J.; RUPP R.; MORENO, C. R. A genome scan for QTL affecting resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. **Journal of Animal Science**, v. 90, n. 4690-4705, 2012. Disponível em: <<http://www.doi.org/doi:10.2527/jas.2012-5121>>.

SAFARI, E.; FOGARTY N. M.; GILMOUR, A. R. A review of genetic parameter estimates for wool, growth, meat and reproduction traits in sheep. **Livestock Production Science**, v. 92, p. 271-289, 2005.

SARGOLZAEI, M.; SCHENKEL, F. S. QMSim: a large-scale genome simulator for livestock. **Bioinformatics**, v. 25, n. 5, p. 680–681, 2009.

SEDDON J. M.; PARKER H. G.; OSTRANDER E. A.; ELLEGREN H. SNPs in ecological and conservation studies, a test in the Scandinavian wolf population. **Molecular Ecology**, v. 14, p. 503–511, 2005.

SNELLING, W. M.; CHIU, R.; SCHEIN, J. E.; HOBBS, M.; ABBEY, C. A.; ADELSON, D. L.; AERTS, J.; BENNETT, G. L.; BOSDET, I. E.; BOUSSAHA, M.; BRAUNING, R.; CAETANO, A. R.; COSTA, M. M.; CRAWFORD, A. M.; DALRYMPLE, B. P.; EGGEN, A.; WIND, A. E. der; FLORIOT, S.; GAUTIER, M.; GILL, C. A.; GREEN, R. D.; HOLT, R.; JANN, O.; JONES, S. J. M.; KAPPES, S. M.; KEELE, J. W.; JONG, P. J. de; LARKIN, D. M.; LEWIN, H. A.; MCEWAN, J. C.; MCKAY, S.; MARRA, M. A.;

MATHEWSON, C. A.; MATUKUMALLI, L. K.; MOORE, S. S.; MURDOCH, B.; NICHOLAS, F. W.; OSOEGAWA, K.; ROY, A.; SALIH, H.; SCHIBLER, L.; SCHNABEL, R. D.; SILVERI, L.; SKOW, L. C.; SMITH, T. P. L.; SONSTEGARD, T. S.; TAYLOR, J. F.; TELLAM, R.; VAN TASSELL, C. P.; WILLIAMS, J. L.; WOMACK, J. E.; WYE, N. H.; YANG, G.; ZHAO S. A physical map of the bovine genome. **Genome Biology**, v. 8, n. 8, 2007. Disponível em: <www.doi.org/doi:10.1186/gb-2007-8-8-r165>

SHAW, R. J.; MORRIS, C. A.; GREEN, R. S.; WHEELER, M.; BISSET, S.A.; VLASSOFF, A.; DOUCH, P. G. C. Genetic and phenotypic relationships among *Trichostrongylus colubriformis*-specific immunoglobulin E, anti-*Trichostrongylus colubriformis* antibody, immunoglobulin G₁, faecal egg count and body weight traits in grazing Romney lambs. **Livestock Production Science**, v. 58, p. 25–32, 1999.

SLATKIN, M. Linkage disequilibrium — understanding the evolutionary past and mapping the medical future. **Nature Reviews Genetics**, v. 9, p. 477-485, 2008. Disponível em: <<http://www.doi.org/doi:10.1038/nrg2361>>

STEAR, M. J.; MURRAY, M. Genetic Resistance to parasitic disease: particularly of resistance in ruminants to gastrointestinal nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 54, p. 161-176, 1994.

SUNNUCKS P. Efficient genetic markers for population biology. **TREE**, v. 15, p. 199–206, 2000.

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

TORAL, F. L. B.; SILVA, L. O. C.; MARTINS, E. N.; GONDO, A.; SIMONELLI, S. M. Interação genótipo x ambiente em características de crescimento de bovinos da raça Nelore no Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 33, n. 6, p. 1445-1455, 2004.

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. Disponível em: <<http://www.doi.org/10.2527/jas.2012-5107>>.

VANRADEN P. M.; VAN TASSELL C. P.; WIGGANS, G. R.; SONSTEGARD T. S.; SCHNABEL, R.D.; TAYLOR, J.F.; SCHENKEL, F. S. Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. **Journal of Dairy Science**, v. 92, p. 16–24, 2009.

VIGNAI A, MILAN D, San CRISTOBAL M, EGGEN A. A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. **Genetics, Selection, Evolution: GSE**, v. 34, p. 275–305, 2002.

VANRADEN, P. M., C. P. VAN TASSELL, G. R. WIGGANS, T. S. SONSTEGARD, R. D. SCHNABEL; TAYLOR, J. F.; SCHENKEL, F. S. Invited review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. **Journal of Dairy Science**. v. 92, p. 16– 24, 2009.

VANIMISETTI, H. B.; ANDREW, S. L.; ZAJAC, A. M.; NOTTER, D. R. Inheritance of fecal egg count and packed cell volume and their relationship with production traits in sheep infected with *Haemonchus contortus*. **Journal Animal Science**, v. 82, p. 1602-1611, 2004.

VIEIRA, L. S. Alternativas de controle da verminose gastrintestinal dos pequenos ruminantes. Sobral: Embrapa Caprinos, **Circular técnico on line**, n. 29, 2003. 10 p.

ZHANG, Z.; LIU, J.; DING, X.; BIJMA, P.; KONING, D-J; ZHANG, Q. Best Linear Unbiased Prediction of Genomic Breeding Values Using a Trait-Specific Marker-Derived Relationship Matrix. **PlosOne**, v. 5, 2010. Disponível em: <<http://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0012648>>.

CAPÍTULO 2 - COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS BLUP E GBLUP NA PRESENÇA DE IMPRECISÃO NOS DADOS FENOTÍPICOS

RESUMO - Características reprodutivas, de resistência e de sobrevivência são de grande importância econômica no sistema de produção de animais domésticos. Para obter sistemas de produção de alta eficiência, essas características devem ser consideradas em programas de melhoramento genético. Embora, grande progresso genético tenham sido alcançados pela aplicação da seleção tradicional nos rebanhos, esta, apresenta várias limitações. A genética molecular pode amenizar algumas destas limitações, uma vez que o DNA pode ser obtido em qualquer idade para ambos os sexos. Entretanto, independente da abordagem a ser utilizada na seleção dos animais, a coleta dos fenótipos deve ser realizada com precisão e de forma sistemática para obtenção acurada da predição do valor genético e maiores ganhos genéticos e retorno econômico sejam alcançados. Desta forma, o objetivo do trabalho foi avaliar a qualidade das predições de mérito genético entre os métodos BLUP e GBLUP na presença de imprecisão nos dados. Os dados utilizados foram simulados com três níveis de imprecisão nos dados fenotípicos, 0%, 25% e 50% em três características com magnitude de herdabilidade de 0,02, 0,15 e 0,30, respectivamente, as metodologias BLUP e GBLUP foram aplicadas nesse dados e seus desempenhos foram comparados. Para a comparação das metodologias os parâmetros de erro quadrático médio, variância do erro de predição, viés, acurácia e eficiência de seleção foram utilizados. Melhores resultados foram obtidos pelo método BLUP em relação ao método GBLUP para quase todos os cenários simulados. O método GBLUP somente foi superior ao método BLUP quando a característica foi de baixa herdabilidade (0,02) e o nível de imprecisão foi de 0%. O aumento da densidade dos marcadores de 50k para 300k apresentou aumento significativo no ganho genético, porém, o mesmo não foi observado nas acurácias para a característica de herdabilidade de magnitude 0,02.

Palavras-Chave: acurácia; herdabilidade; seleção genômica; simulação de dados.

CHAPTER 2 - COMPARISON BETWEEN BLUP AND GBLUP METHODS IN THE PRESENCE OF IMPRECISION IN PHENOTYPIC DATA

ABSTRACT - Reproductive, resistance and survival traits are of great economic importance in livestock production system. For high-efficiency production systems, these features should be considered in breeding programs. Although great genetic progress have been achieved by applying the traditional selection in herds, this one has several limitations. Molecular genetics can alleviate some of these limitations since the DNA may be obtained at any age in both sexes. However, regardless of the approach to be used in the selection of animals, collection of phenotypes must be performed accurately and systematically to obtain the accurate prediction of the genetic value and greater genetic gains and economic returns are achieved. Thus, the aim of this study was to evaluate the quality of the genetic merit of predictions between BLUP and GBLUP methods in the presence of inaccuracies in the data. The data were simulated with three levels of inaccuracy in phenotypic data, 0%, 25% and 50% in three features with magnitude of heritability of 0.02, 0.15 and 0.30, respectively, the BLUP methods and were GBLUP applied this data and their performances were compared. To compare the methodologies the mean square error parameters, prediction error variance, bias, accuracy and selection efficiency were used. Better results were obtained by BLUP method compared to GBLUP method for almost all simulated scenarios. The method only GBLUP BLUP method was greater than when the characteristic was low heritability (0.02) and the level of imprecision was 0%. The increased density of 50k to 300k markers showed a significant increase in genetic gain, however, was not observed in accuracies for the heritability characteristic of magnitude 0.02.

Keywords: accuracy; heritability; genomic selection; data simulation.

2.1. Introdução

Características reprodutivas, de resistência e de sobrevivência são de grande importância econômica no sistema de produção de animais domésticos. Para obter sistemas de produção de alta eficiência, essas características devem ser consideradas em programas de melhoramento genético.

Embora, grande progresso genético tenham sido alcançados pela aplicação da seleção tradicional nos rebanhos, esta, apresenta várias limitações. Sob esta teoria, a situação ideal é que a característica possua alta herdabilidade e o fenótipo seja expresso em todos os animais antes da idade reprodutiva (DEKKERS; HOSPITAL, 2002). Entretanto, para as características reprodutivas, de resistência e de sobrevivência tal situação é dificilmente alcançada, limitando a efetividade da seleção e o progresso genético.

A genética molecular pode amenizar algumas destas limitações, uma vez que o DNA pode ser obtido em qualquer idade para ambos os sexos (DEKKERS; HOSPITAL, 2002). O uso de informações genômicas nos programas de melhoramento podem elevar a acurácia das predições dos valores genéticos, diminuir o intervalo de gerações e elevar a resposta à seleção em animais juvenis que não apresentam o fenótipo, além de, potencialmente reduzir os custos de programas de melhoramento em até 90% (MEUWISSEN et al., 2001; SCHAEFFER 2006; DE LA CHEVROTIÈRE et al., 2012).

Entretanto, independente da abordagem a ser utilizada na seleção dos animais, a coleta dos fenótipos deve ser realizada com precisão e de forma sistemática para obtenção acurada da predição do valor genético e maiores ganhos genéticos e retorno econômico sejam alcançados. De acordo com Ibañez-Escriche e Gonzales-Recio (2011), a seleção genômica ainda não pode ser aplicada à campo em pequenos ruminantes e em bovinos de corte, devido a ausência ou limitação na coleta de registros sistemáticos dos fenótipos. Porém, nenhum trabalho foi encontrado em relação a necessidade ou o desenvolvimento de coletas fenotípicas

mais acuradas ou o efeito desses erros nas predições dos valores genéticos genômicos. Quando o fenótipo contém erros, estes são propagados, em algum grau, aos valores genômicos que podem ser sub ou superestimados. O impacto de tais erros é esperado ser maior em características de baixa herdabilidade e em modelos mais complexos como os utilizados na abordagem molecular, comparado aos modelos mais simples (genética quantitativa). Desta forma, a seleção genômica pode ser inferior a seleção tradicional na presença de erros nos fenótipos. Assim, é importante que o estudos sejam realizados para que haja um entendimento mais amplo das magnitudes dos erros embutidos nos valores genômicos devido aos erros de medida nos valores fenotípicos. Estudos como esse podem contribuir para o desenvolvimento de um nível aceitável de erros nos fenótipos, para os quais o procedimento de SG poderiam ser realizados com razoável acurácia, compensando os custos do procedimento.

Desta forma, o objetivo do estudo foi avaliar a qualidade das predições de mérito genético entre os métodos BLUP e GBLUP na presença de imprecisão nos dados. Duas hipótese foram formuladas:

- A seleção genômica não é vantajosa em relação à seleção tradicional quando a característica possui baixa herdabilidade, uma vez que uma das possíveis causas de características com baixa herdabilidade é a presença de imprecisão nos dados fenotípicos.
- O aumento da densidade de marcadores não contribui significativamente para o aumento da acurácia em característica de baixa herdabilidade gerada pela imprecisão nos dados fenotípicos.

2.2. Material e Métodos

2.2.1. Simulação dos dados

Os conjuntos de dados contendo características com diferentes herdabilidades, densidades de marcadores e níveis de imprecisão nos fenótipos, foram simulados com a finalidade de comparar os métodos BLUP e GBLUP, em

termos de acurácia de predição dos valores genético, erro quadrático médio e eficiência de seleção.

A simulação dos dados ocorreu em duas etapas. Na primeira etapa foi simulada uma população histórica com 1.000 gerações com a finalidade de estabelecer o desequilíbrio de ligação entre os marcadores e os QTLs e o equilíbrio mutação-deriva. O tamanho efetivo inicial da população histórica foi de dez mil animais (10.000), diminuindo progressivamente entre as gerações até alcançar o tamanho efetivo de 950 animais na última geração. Na segunda etapa, foi simulada a população recente (população sob seleção) que foi composta pelos animais da última geração histórica com 900 fêmeas e 50 machos (população base). Esses animais foram selecionados e acasalados por 10 gerações, os quais, para cada geração eram gerados 900 animais com igual proporção entre machos e fêmeas. Ao final da simulação da população recente eram gerados nove mil novecentos e cinquenta animais (9950), todos sob seleção realizada de acordo com o maior valor genético predito, estimado a partir do método BLUP ou GBLUP, sob acasalamento aleatório com proporção de substituição de machos e fêmeas de 0,8 e 0,2 respectivamente. Com estes valores de substituição e com cada geração sendo composta de 900 animais, os valores de intensidade de seleção para machos e fêmeas assumem os valores de 1,81 e 0,97, respectivamente.

O genoma simulado foi composto de 29 pares de cromossomos autossômicos, cada um com tamanho igual à 80 cM. Foram considerados 319 QTLs bialélicos com efeitos gerados a partir de uma distribuição gamma com parâmetro de forma igual à 0,4 (HAYES; GODDARD, 2001), distribuídos igualmente e aleatoriamente pelo genoma para todas as características simuladas. Os SNPs simulados foram bialélicos, flaqueadores dos QTLs e igualmente espaçados através do genoma.

Três níveis de painéis de SNPs foram simulados, de baixa densidade com aproximadamente cinco mil SNPs (5K), de média densidade com aproximadamente cinquenta mil SNPs (50K) e o de alta densidade com aproximadamente trezentos mil SNPs (300K). Três características foram simuladas, característica 1 (C1), característica 2 (C2) e característica 3 (C3) com herdabilidades de 0,02, 0,15 e 0,30,

respectivamente. C1 representou uma característica ligada ao sexo, sendo as demais observadas em ambos os sexos.

As variâncias fenotípicas consideradas para C1, C2 e C3, foram de 2190, 305 e 455, respectivamente. Assim as variâncias genéticas aditivas para C1, C2 e C3, foram de 43,8, 45,75 e 136,5, respectivamente. Para simular os QTLs de maior efeito, foi considerado para todas as características que tais genes explicariam 20 % da variância genética aditiva, desta forma, as variâncias dos genes de maior efeito para C1, C2 e C3 foram de 8,76, 9,15 e 27,3, respectivamente.

Para cada característica, foram simulados três níveis de imprecisão nos dados, 0%, 25% e 50%, em que as porcentagens se referem ao número de animais em cada geração que receberam alteração nos fenótipos (fenótipos com imprecisão).

A escolha dos fenótipos com imprecisão foi realizada de forma aleatória para cada geração e somente incluída para os fenótipos das fêmeas, desta forma, o aumento da imprecisão nos dados fenotípicos provoca alteração na variância ambiental das características, porém as variâncias genéticas se mantêm com a mesma magnitude. A magnitude da imprecisão nos dados (Impr) para todas as características foi simulada a partir de uma distribuição normal com média zero e variância σ^2 , ou seja, $\text{Impr} \sim N(0, \sigma^2)$. Para o cálculo da σ^2 , a seguinte fórmula foi aplicada:

$$\sigma^2 = 0,5 \cdot \sigma_{pi}$$

Onde, σ_{pi} é o desvio-padrão fenotípico da característica i . No total foram simulados 36 cenários, 27 cenários com o método GBLUP e 9 cenários com BLUP. Toda a simulação foi realizada utilizando-se o software QMSim (SARGOLZAEI; SCHENKEL, 2009). Para a simulação das imprecisões nos dados fenotípicos foi utilizado o software R (R DEVELOPMENT CORE TEAM, 2010) e para a predição dos valores genéticos genômicos utilizou-se a família de programas BLUPF90 (MISZTAL et al., 2002).

2.2.2. Modelo

Os efeitos fixos considerados para todas as características foram sexo e geração com 2 níveis e 10 níveis, respectivamente.

Um modelo geral foi adotado para todas as características simuladas. Sua forma matricial é apresentada abaixo:

$$Y = X\beta + Za + e$$

Em que: Y = vetor de observações; X = matriz de incidência para os efeitos fixos; β = vetor de efeitos fixos; Z = matriz de incidência para os efeitos genéticos aditivos; a = vetor de efeitos genéticos aditivos e e = vetor de efeitos residuais.

Para a metodologia GBLUP o modelo geral foi adotado adicionando-se os efeitos dos marcadores genéticos, como apresentado abaixo:

$$Y = X\beta + Za + Wg + e$$

Em que: W = matriz de incidência para os efeitos de marcadores genéticos; g = vetor de efeitos dos marcadores genéticos e Y, β, X, Z, a e e foram descritos anteriormente.

A metodologia utilizada para a geração da matriz de parentesco baseada nas informações genômicas (Matriz G) foi de VANRADEN, 2008.

2.2.3. Comparação entre os métodos

Para a comparação entre os métodos, os seguintes critérios foram utilizados:

- Acurácia de predição dos valores genéticos, definida como a correlação de Pearson entre os valores genéticos verdadeiros e os estimados (FALCONER; MACKAY; FRANKHAM, 1996; MRODE, 2005).

- Erro quadrático médio empírico (EQM), utilizado como indicador da qualidade da estimação dos valores genéticos. Para o cálculo do EQM, foi adotada a seguinte equação :

$$EQM = Viés^2 + VEP$$

e

$$VEP = (1 - r_{\hat{g}g}^2) \cdot \sigma_g^2$$

Em que: VEP é a variância do erro de predição, $r_{\hat{g}g}^2$ é a confiabilidade e σ_a^2 é a variância genética aditiva.

- Eficiência de seleção, definida como a porcentagem de ganho genético verdadeiro e estimado, com referência ao máximo ganho genético possível. O ganho genético verdadeiro (ΔG_v) por ano foi calculado por meio da regressão dos valores genéticos verdadeiros, ao longo das gerações. O mesmo procedimento foi adotado para o cálculo do ganho genético estimado (ΔG_e) por ano, ou seja, por meio da regressão dos valores genéticos estimados ao longo das gerações. Foi assumido que uma geração equivale a 1 ano de tempo. O máximo ganho genético é obtido quando a acurácia é igual a 1, e foi calculado como:

$$Máx \frac{\Delta G}{Ano} = \frac{(i_m + i_f) \cdot r_{\hat{a}a} \cdot \sigma_a}{IG_m + IG_f}$$

Em que: Máx $\Delta G/Ano$ é o máximo ganho genético anual; i_m e i_f são as intensidades de seleção para machos e fêmeas, respectivamente; $r_{\hat{a}a}$ é a acurácia entre o valor genético verdadeiro e estimado; σ_a é o desvio-padrão genético; IG_m e IG_f são os intervalos de geração de machos e fêmeas, respectivamente. Assim, no presente estudo o máximo ganho genético anual para C1, C2 e C3, é 9,20, 9,4 e 16,24, respectivamente:

O erro quadrático médio (EQM), a variância do erro de predição (VEP), o viés e a acurácia de predição dos valores genéticos ($r_{\hat{a}a}$) foram calculados pela média das 10 replicas em cada cenário.

2.3. Resultado e Discussão

De acordo com as Tabelas 1, 2 e 3, comparando os resultados obtidos pelos métodos BLUP e GBLUP, dentro de todos os níveis de imprecisão nos dados fenotípicos, pode-se observar que o método BLUP obteve melhores resultados em relação aos obtidos pelo método GBLUP. Tal fato está relacionado com a arquitetura genética simulada e principalmente com a estrutura da população. No presente trabalho a arquitetura genética simulada foi de natureza poligênica. Sob esta condição os dois métodos são similares, uma vez que as pressuposições dos dois

modelos são equivalentes e assumem que a há muitos genes de pequeno efeito (poligenes) influenciando o fenótipo. Entretanto, em relação ao aumento de animais aparentados na população sob seleção, o método GBLUP vem se mostrando viesado (FORNI et al., 2011; VITEZICA et al., 2011), esse viés causou uma perda na qualidade de predição dos valores genéticos em relação ao método BLUP. Os resultados obtidos corroboram com os de Clark et al. (2011), os quais obtiveram melhores estimativas dos valores genéticos pelo método BLUP comparados aos métodos BAYES B e GBLUP quando a característica simulada foi de natureza poligênica e os animais eram intimamente aparentados.

Na Tabela 1, com nível de 0 % e 25% de imprecisão nos fenótipos, as acurácias entre o método BLUP e GBLUP com densidade de marcadores de 50k e 300k foram similares. A menor acurácia foi obtida pelo método GBLUP com densidade de marcadores de 5k, indicando que a densidade utilizada foi insuficiente para capturar todo desequilíbrio de ligação existente entre os marcadores e os QTLs refletindo na perda da acurácia da predição.

Comparando-se as acurácias obtidas pelo método GBLUP 50k e GBLUP 300k dentro dos níveis de imprecisão nos dados fenotípicos nas Tabelas 1, 2 e 3, pode-se observar que as acurácias entre os métodos foram similares. Esperava-se um aumento maior na acurácia das estimativas com o aumento na densidade de marcadores de 50k para 300k. Tal fato pode estar relacionado com o pequeno tamanho efetivo da população (aproximadamente 219,95), assim, os animais da população compartilham segmentos de DNA oriundo de um número pequeno de reprodutores e relativamente poucos SNP são necessários para capturar os segmentos cromossômicos compartilhados entre os animais aparentados (MOSER et al., 2009).

Outra questão relacionada com o aumento do número de marcadores utilizados e o ganho não significativo da acurácia é o numero de fenótipos disponíveis nas avaliações. Assim, não basta somente aumentar a densidade de marcadores utilizados, o número de fenótipos e genótipos também deve ser aumentado (MUIR, 2007; CLARK et al., 2011). De acordo com Muir (2007), a adição de variáveis independentes (marcadores) em métodos de predição clássicos, pode resultar no ajuste do ruído e predições mais pobres.

O EQM foi menor para o método BLUP quando comparado ao método GBLUP, em todos os cenários simulados (Tabelas 1, 2 e 3), principalmente nos cenários com herdabilidade de 0,15 e 0,30, indicando melhor qualidade do estimador BLUP em relação ao GBLUP. Esperava-se superioridade do método GBLUP em relação ao método BLUP para características de herdabilidades medianas. No entanto, o viés foi o parâmetro de maior peso para a qualidade das estimativas, o viés do método GBLUP apresentou comportamento diretamente proporcional ao aumento da herdabilidade, resultando no aumento exponencial do EQM.

Pode-se observar que quando a densidade de marcadores aumenta no método GBLUP seu viés também aumenta, embora ocorra aumento das acurácias. O aumento do viés pode estar relacionado com a superparametrização do modelo, ou seja, erros nos dados serem explicados pelos efeitos dos marcadores (MEUWISSEN, 2007; MUIR, 2007). De acordo com Forni et al. (2011), o aumento de animais aparentados, pode contribuir com o aumento do viés, principalmente se os animais possuem fenótipo e genótipo, o que ocorre no presente estudo. Outro fator que influencia o viés é o método utilizado, o método GBLUP utiliza a matriz de parentesco genômica para estimar os coeficientes de parentesco entre os indivíduos, essa matriz utilizada as informações dos marcadores que estão associados aos QTLs, essa inferência gera um erro, pois o ideal seria que a matriz de parentesco genômica fosse baseada nos QTLs.

De acordo com Vitezica et al. (2011), a importância do viés das estimativas depende da origem dos animais candidatos à seleção, se os diferentes candidatos tem origem de diferentes estratégias de seleção, animais avaliados por teste de progênie e animais somente genotipados, o viés se torna um parâmetro que deve ser considerado.

O grau de inflação, obtido pelo coeficiente de regressão do valor genético verdadeiro pelo predito, está apresentado nas Tabelas 4, 5 e 6. Um preditor ótimo deve possuir coeficiente próximo de 1. Valores acima de 1, indicam que os valores genéticos preditos foram superestimados e valores abaixo de 1, indicam que foram subestimados.

Observa-se que quando ocorre o aumento da imprecisão nos dados fenotípicos há uma tendência de maior subestimação dos valores genéticos. Quando

a herdabilidade aumenta a inflação tende a aproximar-se de 1, indicando melhor qualidade na predição do valor genético. Estes resultados indicam que o método GBLUP apresenta dificuldades em estimar os valores genéticos quando os QTLs tem correlação baixa com o fenótipo, uma vez que os efeitos dos QTLs apresentam efeitos de baixa magnitude. As maiores diferenças entre o grau de inflação dos métodos avaliados podem ser observadas na Tabela 4, quando a herdabilidade da característica foi 0,02. O método GBLUP foi mais sensível para esse cenário, indicando menor robustez quando comparado ao método BLUP.

A Tabela 5, apresentada as eficiências de seleção para as características com herdabilidade de 0,02, 0,15 e 0,30, respectivamente. O ganho genético verdadeiro foi maior no método BLUP em relação aos obtidos pelo método GBLUP em quase todos os cenários e níveis de imprecisão nos dados fenotípicos, exceto para característica de herdabilidade de 0,02 e nível de imprecisão de 0 %, o qual o método GBLUP com densidade de marcadores de 300k, apresentou maior ganho genético. A partir dos resultados obtidos podemos afirmar que mesmo quando a seleção genômica não reduz o intervalo de gerações das população em relação a seleção tradicional (caso considerado) e a coleta fenotípica é realizada com alta precisão, a seleção genômica pode ser mais vantajosa do que a seleção tradicional, principalmente para características de herdabilidade de baixa magnitude, porém quando a coleta dos dados fenotípicos contém imprecisão, a seleção genômica tem desempenho pior que a seleção tradicional, uma vez que os erros contidos nos dados se espalham de maneira mais intensa.

Desta forma, é necessário que os programas de melhoramento genético aprimorem a coleta de dados, principalmente para características de baixa herdabilidade, antes de implementarem a seleção genômica em suas populações. Ibañez-Escriche e Gonzalez-Recio (2011), apontaram que uma das razões da seleção genômica não ser implementada à campo em ovinos e bovinos de corte é a ausência de registro sistemático dos fenótipos.

Os ganhos genéticos estimados foram mais próximos aos verdadeiros no método BLUP, devido ao seus baixos níveis de viés. Os valores genéticos estimados pelo método GBLUP foram se aproximando dos verdadeiros de acordo com o

aumento da herdabilidade, provavelmente devido ao aumento da correlação entre o genótipo e o fenótipo. A maior diferença entre os ganhos genéticos verdadeiros e estimados pelo método GBLUP foram observados quando a herdabilidade foi baixa (0,02), provavelmente devido a baixa correlação entre o valor genético e o fenótipo.

O aumento da densidade dos marcadores de 50k para 300k apresentou aumento significativo no ganho genético, porém, o mesmo não foi observado nas acurácias para a característica de herdabilidade de magnitude 0,02.

O método BLUP apresentou maior robustez quando os níveis de imprecisão no dados fenotípicos aumentou em relação ao método GBLUP, principalmente quando a herdabilidade foi próxima de zero.

Tabela 1. Erro quadrático médio (EQM), viés, variância do erro de predição (VEP), acurácia de predição dos valores genético (r_{gg}) e os desvios-padrão em parênteses para característica C1 ($h^2 = 0,02$), obtidos pelos métodos BLUP e GBLUP com diferentes painéis de densidade de SNPs para os valores genéticos estimados com o modelo BLUP e GBLUP.

BLUP				GBLUP								
Nível de Imprecisão				Nível de imprecisão e densidade de marcadores								
				0%			25%			50%		
	0%	25%	50%	5K	50K	300K	5K	50K	300K	5K	50K	300K
EQM	42,47	42,50	42,66	47,06	52,36	57,03	51,55	55,21	54,72	50,02	49,16	51,49
	(1,3)	(2,16)	(4,05)	(380,81)	(10,88)	(18,88)	(12,77)	(11,16)	(10,68)	(9,24)	(7,02)	(7,11)
VIÉS	0,10	-0,09	-0,15	-2,04	-3,11	-3,81	-2,93	-3,55	-3,47	-2,64	-2,49	-2,93
	(6,35)	(6,41)	(6,64)	(24,61)	(6,63)	(7,53)	(6,98)	(6,8)	(6,71)	(6,96)	(6,75)	(6,74)
VEP	42,45	42,49	42,63	42,89	42,66	42,52	42,96	42,63	42,64	43,02	42,95	42,89
	(1,03)	(1,09)	(1,13)	(0,6)	(1,0)	(1,05)	(0,81)	(1,12)	(0,91)	(0,81)	(0,95)	(0,99)
$r_{(gg)}$	0,17	0,17	0,16	0,14	0,16	0,17	0,14	0,16	0,16	0,13	0,14	0,14
	(0,07)	(0,07)	(0,08)	(0,05)	(0,07)	(0,07)	(0,06)	(0,07)	(0,06)	(0,06)	(0,07)	(0,07)

Tabela 2. Erro quadrático médio (EQM), viés, variância do erro de predição (VEP), acurácia de predição dos valores genético (r_{gg}) e os desvios-padrão em parênteses para característica C2 ($h^2 = 0,15$), com diferentes painéis de densidade de SNPs para os valores genéticos estimados com o modelo BLUP e GBLUP.

BLUP				GBLUP								
Nível de Imprecisão				Nível de imprecisão e densidade de marcadores								
				0%			25%			50%		
	0%	25%	50%	5K	50K	300K	5K	50K	300K	5K	50K	300K
EQM	34,69	35,18	35,83	120,60	131,42	134,04	119,84	124,48	132,16	115,03	127,63	121,62
	(2,55)	(2,66)	(2,4)	(21,10)	(18,23)	(16,84)	(21,91)	(19,57)	(18,23)	(22,78)	(21,36)	(20,71)
VIÉS	-0,01	0,23	-0,17	-9,13	-9,76	-9,90	-9,06	-9,37	-9,78	-8,74	-9,51	-9,18
	(5,42)	(5,57)	(5,67)	(5,99)	(5,75)	(5,7)	(6,1)	(5,86)	(5,84)	(6,23)	(6,02)	(6,01)
VEP	34,69	35,13	35,80	37,14	36,10	35,95	37,82	36,71	36,56	38,54	37,16	37,40
	(2,54)	(2,49)	(2,37)	(1,91)	(1,8)	(2,14)	(1,89)	(2,07)	(2,02)	(1,98)	(2,13)	(1,99)
$r_{(gg)}$	0,49	0,48	0,47	0,43	0,46	0,46	0,42	0,44	0,45	0,40	0,43	0,43
	(0,06)	(0,06)	(0,06)	(0,05)	(0,04)	(0,05)	(0,05)	(0,05)	(0,05)	(0,05)	(0,05)	(0,05)

Tabela 3. Erro quadrático médio (EQM), viés, variância do erro de predição (VEP), acurácia de predição dos valores genético (r_{gg}) e os desvios-padrão em parênteses para característica C3 ($h^2 = 0,3$), com diferentes painéis de densidade de SNPs para os valores genéticos estimados com o modelo BLUP e GBLUP.

BLUP				GBLUP								
Nível de Imprecisão				Nível de imprecisão e densidade de marcadores								
				0%			25%			50%		
	0%	25%	50%	5K	50K	300K	5K	50K	300K	5K	50K	300K
EQM	83,66	87,49	90,96	498,94	518,16	536,62	465,15	499,46	516,33	468,01	478,33	485,66
	(6,26)	(6,07)	(7,12)	(56,15)	(53,96)	(65,27)	(51,84)	(53,16)	(58,35)	(64,38)	(52,53)	(74,19)
VIÉS	-0,01	-0,33	0,29	-20,09	-20,67	-21,14	-19,15	-20,13	-20,57	-19,17	-19,55	-19,75
	(8,33)	(8,6)	(8,87)	(9,31)	(8,87)	(8,87)	(9,52)	(9,13)	(9,07)	(9,76)	(9,33)	(9,39)
VEP	83,66	87,38	90,88	95,30	90,77	89,68	98,57	94,09	92,96	100,40	96,17	95,69
	(6,26)	(6,16)	(6,83)	(5,81)	(6,2)	(5,92)	(5,08)	(6,75)	(6,21)	(6,10)	(6,27)	(6,32)
$r_{(gg)}$	0,62	0,60	0,58	0,55	0,58	0,58	0,53	0,56	0,56	0,51	0,54	0,55
	(0,04)	(0,04)	(0,04)	(0,04)	(0,04)	(0,04)	(0,03)	(0,04)	(0,04)	(0,04)	(0,04)	(0,04)

Tabela 4. Inflação dos métodos BLUP e GBLUP, com diferentes nível de imprecisão nos dados fenotípicos para as características C1, C2 e C3 com herdabilidades de 0,02, 0,15 e 0,3, respectivamente.

BLUP				GBLUP								
Característica				Característica e densidade de marcadores								
				C1			C2			C3		
Nível de Imprecisão	C1	C2	C3	5K	50K	300K	5K	50K	300K	5K	50K	300K
0%	0,93	0,99	0,99	0,09	0,66	0,44	0,88	0,91	0,92	0,98	0,99	0,98
25%	0,92	0,98	0,98	0,47	0,62	0,64	0,84	0,88	0,90	0,95	0,98	0,98
50%	0,87	0,98	0,98	0,51	0,58	0,70	0,83	0,88	0,86	0,94	0,96	0,95

C1: característica 1 com herdabilidade de 0,02; C2: característica 2 com herdabilidade de 0,15; C3: característica 3 com herdabilidade de 0,3; 5K: densidade de marcadores de 5.000 SNPs; 50k: densidade de marcadores de 50.000 SNPs; 300k: densidade de marcadores de 300.000 SNPs.

Tabela 5. Ganhos genéticos verdadeiros e estimados, expressos em porcentagem em relação ao ganho genético máximo anual (eficiência de seleção), obtidos pelos métodos BLUP e GBLUP com diferentes níveis de imprecisão nos dados fenotípicos para as características C1, C2 e C3.

BLUP						GBLUP																		
	Característica						Característica e densidade de marcadores																	
							c1						c2						c3					
	c1		c2		c3		5K		50K		300K		5K		50K		300K		5K		50K		300K	
% I.	ΔG _v	ΔG _e	ΔG _v	ΔG _e	ΔG _v	ΔG _e	ΔG _v	ΔG _e	ΔG _v	ΔG _e	ΔG _v	ΔG _e	ΔG _v	ΔG _e	ΔG _v	ΔG _e	ΔG _v	ΔG _e	ΔG _v	ΔG _e	ΔG _v	ΔG _e	ΔG _v	ΔG _e
0	8,37	8,74	25,06	25,32	30,82	30,92	7,43	77,15	8,30	12,21	9,36	12,87	23,05	25,49	23,9	25,90	24,20	25,64	28,15	27,86	28,89	27,86	29,60	29,70
25	8,95	9,16	24,65	24,78	30,74	30,37	7,39	13,58	9,13	12,75	8,58	12,21	21,95	24,73	15,36	24,78	23,90	25,48	26,96	27,05	28,24	28,03	28,78	28,60
50	8,25	8,20	24,85	24,57	29,52	29,97	7,08	10,96	6,88	10,57	7,73	9,29	21,3	23,94	22,97	24,73	22,30	24,76	26,86	27,13	27,95	27,61	27,72	27,97

% I.: porcentagem de imprecisão; C1: característica 1 com herdabilidade de 0,02; C2: característica 2 com herdabilidade de 0,15; C3: característica 3 com herdabilidade de 0,3; 5K: densidade de marcadores de 5.000 SNPs; 50K: densidade de marcadores de 50.000 SNPs; 300K: GBLUP com densidade de marcadores de 300.000 SNPs; ΔG_v : ganho genético verdadeiro; ΔG_e : ganho genético estimado.

2.4. Conclusão

Na presença de imprecisão nos dados, os métodos genômicos tem desempenho inferior ao método BLUP baseado somente em fenótipos.

Para populações de pequeno tamanho efetivo, o aumento da densidade de marcadores não traz vantagens adicionais.

2.5. Revisão Bibliográfica

BERGMANN, J.A.G. Melhoramento genético da eficiência reprodutiva em bovinos de corte. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO ANIMAL, 1993, Belo Horizonte. **Anais...** Belo Horizonte: Colégio Brasileiro de Reprodução Animal, 1993. p.70-86.

CLARK, S. A.; HICKEY, J. M.; van der Werf, J. H. J. Different models of genetic variation and their effect on genomic evaluation. **Genetics Selection Evolution**, v. 43, 2011.

DE LA CHEVROTIÈRE, C.; BISHOP, S. C.; ARQUET, R.; BAMBOU, J. C.; SCHIBLER, L.; AMIGUES, Y.; MORENO, C.; MANDONNET, N. Detection of quantitative trait loci for resistance to gastrointestinal nematode infections in Creole goats. **Animal Genetics**, 2012. Disponível em: <<http://www.doi.org/doi:10.1111/j.1365-2052.2012.02341.x>>

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.

FALCONER, D. S.; MACKAY, T. F.; FRANKHAM, R. Introduction to quantitative genetics (4th edn). **Trends in Genetics**, [Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers (Biomedical Division)], c1985-, v. 12, n. 7, p. 280, 1996.

FORNI, S.; AGUILAR I.; MISZTAL I. Different genomic relationship matrices for single-step analysis using phenotypic, pedigree and genomic information. **Genetics Selection Evolution**, v. 43, 2011.

HAYES, B. J.; M. E. GODDARD. The distribution of effects of genes affecting quantitative traits in livestock. **Genetics Selection Evolution**, v. 33, 2001.

IBAÑEZ-ESCRICHE, N.; GONZALEZ-RECIO, O. Review. Promises, pitfalls and challenges of genomic selection in breeding programs. **Spanish Journal of Agricultural Research**, v. 9, p. 404-413, 2011.

JOHNSTON, D. J.; BUNTER, K. L. Days to calving in Angus cattle: genetic and environmental effects, and covariances with other traits. **Livestock Production Science**, v. 45, p. 13-22, 1996.

KENNEDY, B. W.; SCHAEFFER, L. R.; SORENSEN, D. A. Genetic properties of animal models. **Journal of Dairy Science**, v. 71, p. 17–26, 1988.

MEACHAM, N. S.; NOTTER, D. R. Heritability estimates for calving date in simental cattle. **Journal of Animal Science**, v. 64, p. 701-705, 1987.

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

MEUWISSEN, T. H. E. Genomic selection: marker assisted selection on genome-wide scale. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 124, p. 321-322, 2007.

MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; STRABEL, T.; AUVRAY, B.; DRUET, T.; LEE, D. H. BLUPF90 and related programs (BGF90). Proceedings... 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Montpellier, France. CD-ROM communication, vol. 28, p. 07. 2002.

MOSER, G.; TIER, B.; CRUMP, R. E.; KHATKAR, M. S.; RAADSMA, H. W. A comparison of five methods to predict genomic breeding values of dairy bulls from genome-wide SNP markers. **Genetics Selection Evolution**, v. 41, 2009.

MRODE, R. A. Linear models for the prediction of animal breeding values. [S.l.]: Cabi, 2005.

MUIR, W. M. Comparison of genomic and traditional BLUP-estimated breeding value accuracy and selection response under alternative trait and genomic parameters. 00163 PMID: 18076471: **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 124, n. 6, p. 342–355, 2007.

R Development Core Team (2010). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

SARGOLZAEI, M.; SCHENKEL, F. S. QMSim: a large-scale genome simulator for livestock. **Bioinformatics**, v. 25, n. 5, p. 680–681, 2009. SORENSEN, D. A.;

KENNEDY, B. W. Estimation of response to selection using least squares and mixed model methodology. **Journal of Animal Science**, v. 58, p. 1097–1103, 1984.

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

SNELLING, W. M.; CHIU, R.; SCHEIN, J. E.; HOBBS, M.; ABBEY, C. A.; ADELSON, D. L.; AERTS, J.; BENNETT, G. L.; BOSDET, I. E.; BOUSSAHA, M.; BRAUNING, R.; CAETANO, A. R.; COSTA, M. M.; CRAWFORD, A. M.; DALRYMPLE, B. P.; EGGEN, A.; WIND, A. E. der; FLORIOT, S.; GAUTIER, M.; GILL, C. A.; GREEN, R. D.; HOLT, R.; JANN, O.; JONES, S. J. M.; KAPPES, S. M.; KEELE, J. W.; JONG, P. J. de; LARKIN, D. M.; LEWIN, H. A.; MCEWAN, J. C.; MCKAY, S.; MARRA, M. A.; MATHEWSON, C. A.; MATUKUMALLI, L. K.; MOORE, S. S.; MURDOCH, B.; NICHOLAS, F. W.; OSOEGAWA, K.; ROY, A.; SALIH, H.; SCHIBLER, L.; SCHNABEL, R. D.; SILVERI, L.; SKOW, L. C.; SMITH, T. P. L.; SONSTEGARD, T. S.; TAYLOR, J. F.; TELLAM, R.; VAN TASSELL, C. P.; WILLIAMS, J. L.; WOMACK, J. E.; WYE, N. H.; YANG, G.; ZHAO, S. A physical map of the bovine genome. **Genome Biology**, v. 8, n. 8, 2007. Disponível em: <www.doi.org/doi:10.1186/gb-2007-8-8-r165>

VANRADEN, P. M. Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. **Journal of Dairy Science**, v. 91, p. 4414-4423, 2008.

VITEZICA , Z. G; AGUILAR, I.; MISZTAL I. ; LEGARRA A. Bias in genomic predictions for populations under selection. **Genet. Res.**, v. 93, p. 357–366, 2011.

CAPÍTULO 3 - SELEÇÃO GENÔMICA PARA CARACTERÍSTICA DE RESISTÊNCIA À PARASITAS GASTROINTESTINAIS EM OVINOS COM INTERAÇÃO GENÓTIPO X AMBIENTE

RESUMO - Doenças causadas por parasitas em animais domésticos são de grande importância socioeconômica em todo o mundo. Uma das alternativas para amenizar o problema é a seleção de animais geneticamente resistentes à estes parasitas. No entanto, a mensuração de animais geneticamente resistentes é difícil, além de poder apresentar interação genótipo ambiente. Uma ferramenta que pode auxiliar a seleção de tais animais é a seleção genômica. Assim o objetivo do trabalho foi avaliar os métodos BLUP, GBLUP e BAYES R considerando ou não a interação genótipo-ambiente. Foram utilizados 4.288 fenótipos e genótipos de dois rebanhos núcleos de informação oriundos do Australian Sheep Cooperative Research Center program (CRC). Para acessar a acurácia das estimativas, foi utilizada a validação cruzada. Os métodos BLUP, GBLUP e BAYES R, foram utilizados para estimar os valores genéticos sob dois modelos, univariado, o qual não considera a interação genótipo-ambiente e o modelo bivariado, o qual o efeito da interação é considerado. As acurácias dos modelos univariados variaram de 0,17 à 0,27 para o ambiente 1 e de 0,19 à 0,20 para o ambiente 2. As acurácias dos modelos bivariados variam de 0,14 à 0,23 para o ambiente 1 e para o ambiente 2 as acurácias foram de 0,19. As altas correlações entre os valores genéticos genômicos entre os métodos GBLUP e BAYESR indicam que a característica é influenciadas por um grande número de QTLs de pequeno efeito. Não houve benefício da aplicação da seleção genômica sobre o método BLUP no ambiente 2 para a característica de resistência à gastrointestinais. Por outro lado, para o ambiente 1 a aplicação da seleção genômica apresentou grande benefício em relação a seleção tradicional. As acurácias obtidas pelos modelos univariado e bivariado dos métodos GBLUP e BAYESR foram similares dentro dos ambientes estudados.

Palavras-Chave: validação cruzada; acurácia; melhoramento genético; ovinos multirraciais.

CHAPTER 3 - GENOMIC SELECTION FOR RESISTANCE CHARACTERISTIC OF GASTROINTESTINAL PARASITES IN SHEEP WITH GENOTYPE X ENVIRONMENT INTERACTION

ABSTRACT - Diseases caused by parasites in domestic animals are of major socio-economic importance worldwide. An alternative to alleviate the problem is the selection of animals genetically resistant to these parasites. However, the measurement of genetically resistant animals is difficult, and can present genotype environment. A tool that can assist the selection of such animals is the genomic selection. So the aim of this study was to evaluate the BLUP methods, GBLUP and BAYES R considering whether or not to genotype-environment interaction. 4,288 phenotypes and genotypes of two information centers were used herds originating from the Australian Sheep Cooperative Research Center program (CRC). To access the accuracy of the estimates, cross-validation was used. Methods BLUP, GBLUP and BAYES R, were used to estimate breeding values under two models, univariate, which does not consider the genotype-environment interaction and the bivariate model, which the effect of the interaction is considered. The accuracies of the univariate models ranged from 0.17 to 0.27 for the environment 1 and 0.19 to 0.20 for the environment 2. the accuracies of the bivariate models ranging from 0.14 to 0.23 for the environment 1 and the environment 2 were the accuracies of 0.19. The high correlations between genomic genetic values between GBLUP BAYESR and methods indicate that the characteristic is influenced by a large number of small QTL effect. There was no benefit from the application of genomic selection on BLUP method in environment 2 for gastrointestinal resistance trait. On the other hand, for the application of 1 environment genomic selection showed major benefit over traditional selection. The accuracies obtained by univariate and bivariate models of GBLUP and BAYESR methods were similar within the study sites.

Keywords: cross-validation; accuracy; breeding; multi-racial sheep.

3.1. Introdução

Doenças causadas por parasitas em animais domésticos são de grande importância socioeconômica em todo o mundo (ROEBER; JEX; GASSER, 2013). Estima-se na Austrália que as perdas econômicas anuais causadas por parasitas gastrointestinais na ovinocultura é em torno de 369 milhões de dólares australianos (SACKETT; HOLMES, 2006).

A fim de controlar e minimizar as perdas causadas pelas infecções por helmintos são utilizados produtos sintéticos. Porém, o surgimento de populações de nematódeos resistentes, associados aos elevados custos, riscos de resíduos nos alimentos e de contaminação ambiental, tornou necessário a busca por novas alternativas de controle (HERD, 1996; MELO et al., 2003). Uma das alternativas para amenizar o problema é a seleção de animais geneticamente resistentes à estes parasitas. Na Austrália existe o sistema de avaliação genético nacional australiano (genética de ovinos) que tem como objetivo estimar os valores genéticos para a resistência à parasitas gastrintestinais por meio da contagem do número de ovos por grama de fezes (OPG) (BROWN et al., 2007). No entanto, segundo Marshall et al. (2008), os ganhos genéticos alcançados para tal característica não atingiu todo o seu potencial, provavelmente devido a sua dificuldade de mensuração.

Outra questão relacionada com a característica é a existência de interação genótipo ambiente. A interação genótipo ambiente é caracterizada pela mudança de desempenho de um ou mais genótipos em dois ou mais ambientes. Quanto a interação genótipo ambiente é significativa e não incorporada nas equações de estimação dos parâmetros genéticos, estes podem sofrer alterações e corre-se o risco de selecionar erroneamente animais considerados geneticamente superiores, diminuindo o progresso genético da característica em questão (TORAL et al., 2004).

Uma ferramenta que pode auxiliar no aumento do progresso genético da resistência à parasitas gastrointestinais é a seleção genômica (VAN DER WERF et al., 2014). Espera-se que a seleção genômica aumente a acurácia das estimativas do mérito genético por utilizar informações de alguns marcadores moleculares que estão em desequilíbrio de ligação com loci de características quantitativas (QTLs)

(HAYES; VISSHER; GODDARD, 2009b). Na prática para acessar a acurácia da seleção genômica utiliza-se a validação cruzada (HABIER; FERNANDO; DEKKERS, 2007; HAYES et al., 2009a; LUAN et al., 2009; SU et al., 2010). A acurácia é influenciada significativamente pelo parentesco entre os animais da população de treinamento e validação, e por outros fatores, tais como efeitos de interação genótipo - ambiente e métodos adotados (HABIER; FERNANDO; DEKKERS, 2007; HABIER et al., 2010).

A adoção de diferentes métodos implica na aceitação das diferentes pressuposições associadas a cada metodologia. O método GBLUP, assume uma distribuição normal para os efeitos dos SNPs, o qual é equivalente assumir que a característica é governada por um grande número de QTLs de pequeno efeito. O método BAYESR, assume uma distribuição multinormal com quatro possíveis distribuições normais diferentes para os efeitos dos SNPs, sendo possível assumir que os SNPs estejam associados a QTLs de efeito moderado à pequeno, e até mesmo SNPs que não estejam associados a QTLs, isto é, de efeito igual a zero (ERBE et al., 2012). Quando estes diferentes métodos possuem acurácia similares ao método tradicional, a característica é influenciada por muitos QTLs (DAETWYLER et al., 2010).

Assim o objetivo do trabalho foi comparar os métodos BLUP, GBLUP e BAYESR considerando ou não a interação genótipo - ambiente em uma população de ovinos multirraciais.

3.2. Material e Métodos

3.2.1. Descrição geral dos rebanhos

Foram utilizados os fenótipos e genótipos de dois rebanhos núcleos de informação ("Information Nucleus Flock") oriundos do Australian Sheep Cooperative Research Center program (CRC). Estes rebanhos núcleos de informação, são basicamente esquemas de teste de progênie, os quais a progênie de carneiros comerciais selecionados são mensurados para uma variedade de características, que normalmente não são mensuradas em rebanhos comerciais (VAN DER WERFF; KINGHORN; BANKS, 2010). Um dos rebanhos núcleos utilizados está localizado em Armidale na região de New South Wales e o outro está localizado em Katanning na região de Western Austrália.

O planejamento inicial dos rebanhos núcleos de informação foram o acasalamento de 100 reprodutores, sendo 40% das raças Merino e Terminal e 20% da raça Materna, com aproximadamente 4500 matrizes das raças Merino (50%) e mestiço Merino e Border Leicester (50%). Todos os acasalamentos foram realizados via inseminação artificial e todos os carneiros foram usados nos rebanhos de Armidale e Katanning (VAN DER WERFF; KINGHORN; BANKS, 2010).

3.2.2. Descrição dos ambientes estudados

Sabe-se que o clima e a predominância de espécies de parasitas gastrintestinais estão intimamente relacionadas. Dentro do contexto australiano, de acordo com Cole (1986) a distribuição de parasitas gastrintestinais de ovinos segue um padrão sazonal de estações chuvosas em regiões de criação de ovinos. São reconhecidas três principais estações sazonais de chuva na Austrália: verão, inverno e estação não sazonal de chuvas (ou seja, chuvas uniformes em todas as estações).

Armidale está localizada na zona de chuva de verão, isto é, o verão é chuvoso (altos índices pluviométricos) e o inverno é seco ou com baixos índices pluviométricos. Neste clima os parasitas gastrointestinais de maior importância são *H. tontortus*, *O. columbianum* e *T. colubriformis*. A principal espécie patogênica entretanto, é o *H. tontortus*, este parasita acomete principalmente ovinos entre 3 e 7 meses de idade e seu pico de infestação ocorre geralmente durante as estações de verão e outono, onde o clima é mais favorável a sobrevivência e infestação das larvas infectantes (ROEBER; JEX; GASSER, 2013; DONALD; SOUTHCOTT; DINEEN, 1978).

Em Katanning, a estação sazonal de chuva é de inverno, assim os índices pluviométricos são mais altos no inverno e no verão os índices pluviométricos são baixos. Neste clima uma das espécies de parasitas gastrointestinais de maior importância são os *T. columbriformis* e *T. vitrinus*. Estes parasitas são altamente patogênicos e predominantes e estão associados com mortalidade ao desmame e perdas produtivas em todas as classes de ovinos (ANDERSON, 1972; DONALD; SOUTHCOTT; DINEEN, 1978; DE CHANEET; DUNSMORE, 1988; BEVERIDGE et al., 1989).

3.2.3. Protocolo de manejo nutricional dos rebanhos

O manejo nutricional dos cordeiros para reposição e para produção de lã foi conduzido para que os animais alcançassem aproximadamente 75 % do peso corporal adulto aos 12 meses de idade e 100% do peso corporal adulto aos 18 meses, principalmente para as cordeiras.

Para os cordeiros mestiços desmamados o manejo nutricional foi preferencialmente conduzido em pastagens de boa qualidade, de maneira que os animais atingissem ganho de peso médio diário de 200 g ou maiores até o abate. Assim a pastagem alcançar tais valores, a produção por hectare foi de no mínimo 1400 Kg de matéria seca sendo constituída de pelo menos 20% de leguminosas. Quando a pastagem não proporcionou tais ganhos de pesos médios diários e produção de matéria seca, os animais foram suplementados com níveis adequados de concentrado e forragem para que se alcançassem tais ganhos de pesos médios diários. Para os animais puros Merino destinados ao abate, oportunidades similares foram adotadas para que se alcançassem tais ganhos de pesos médios diário, porém, para animais que fossem mantidos com idade entre 10 e 12 meses para coleta de medidas de lã ao pré-abate, ganhos de pesos médios diários um pouco inferiores foram permitidos.

3.2.4. Dados genotípicos e fenotípicos

Foram fenotipados e genotipados 4288 ovinos, 2130 animais do rebanho núcleo de informação de Armidale e 2158 animais de Katanning para a característica contagem de ovos por grama de fezes (OPG) ao pós-desmame, com idade média de 136 dias de idade e amplitude amostral de 134 dias.

Antes das coletas de OPG, o monitoramento da carga parasitária foi realizada com no mínimo sete dias antes do momento do desmame nos rebanhos. A coleta de dados foi realizada quando a média de OPG dos grupos de manejo foi de 1200 g para endoparasitas da espécie *Haemonchus* e para as demais espécies de 500g, contendo pelo menos 10% de amostras iguais a 0 g. Entretanto, quando as médias dos grupos de manejo eram inferiores aos valores mencionados acima devido as condições climáticas desfavoráveis a sobrevivência dos vermes, a coleta de dados foi realizada com os valores médios de 1000 g para a espécie *Haemonchus* e de 300 g para as demais espécies, não ocorrendo a coleta de dados com valores inferiores a estes. Para a leitura de OPG a técnica McMaster modificada foi utilizada e o período de coleta compreendeu 2007 à 2011. O pedigree utilizado foi composto de 19324 animais.

Todos os animais foram genotipados utilizando o chip Illumina 50K SNP ovine (Illumina Inc., San Diego, CA). O controle de qualidade foi aplicado para os SNPs e para os indivíduos. A remoção dos SNPs ocorreu quando a taxa de chamada (“*call rate*”) foi menor que 95%, *score* Illumina Gentrain menor que 0,6, frequência do menor alelo (MAF) de 0,01, quando não estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p\text{-valor} < 10^{-15}$), quando não tinham localização genômica ou quando foram maiores que 0,99 r^2 com outro SNP no chip. Após o controle de qualidade dos marcadores, restaram 38.942 SNPs. Os animais foram removidos do banco de dados quando a taxa de chamada do genótipo (“*genotype call rate*”) foi inferior a 0,9 ou se sua heterozigosidade média foi maior que 0,5, indicando contaminação da amostra.

3.2.5. População de treinamento e população de validação

Para a partição dos dados em população de treinamento e validação foram realizadas de acordo com o ano da coleta dos dados fenotípicos e o rebanho núcleo de informação (ambiente). No total foram geradas 10 populações de treinamento e validação apresentados na tabela 1.

TABELA 1. Descrição da construção das populações de treinamento e validação de acordo como o ano de coleta dos dados, ambiente e modelo utilizado. Os valores em parênteses indicam o número total de informações para a estimativa dos valores genéticos no modelo bivariado da população de validação.

Ambiente	Ano de coleta	PT 1	PT 2	PT 3	PT 4	PT 5	PT 6	PT 7	PT 8	PT 9	PT 10
1	2007	v	v	v	v	v	Val. 6	v	v	v	v
1	2008	v	v	v	v	v	v	Val. 7	v	v	v
1	2009	v	v	v	v	v	v	v	Val.8	v	v
1	2010	v	v	v	v	v	v	v	v	Val. 9	v
1	2011	v	v	v	v	v	v	v	v	v	Val. 10
2	2007	Val. 1	v	v	v	v	v	v	v	v	v
2	2008	v	Val. 2	v	v	v	v	v	v	v	v
2	2009	v	v	Val. 3	v	v	v	v	v	v	v
2	2010	v	v	v	Val. 4	v	v	v	v	v	v
2	2011	v	v	v	v	Val. 5	v	v	v	v	v
Nº de Obs. U.	4288	3802	3669	3795	3891	4061	3896	3777	3746	3852	3987
Nº de Obs. B.	4288	3803 (1685)	3670 (1552)	3796 (1678)	3892 (1774)	4061 (1943)	3897 (1739)	3777 (1512)	3747 (1903)	3853 (1638)	3988 (1734)

Ambiente 1: Armidale – NSW; Ambiente 2: Katanning – WA; PT 1: População de treinamento 1; PT 2: População de treinamento 2 e assim por diante; Val. 1.: População de validação 1; Val. 2: População de validação 2 e assim por diante; Nº de Obs. U.: Número de observações no modelo univariado; Nº de Obs. B.: Número de observações no modelo bivariado; v: Símbolo para representar a composição da população de treinamento.

3.2.6. Consistência dos dados

Os dados foram recebidos com a consistência realizada. Os efeitos fixos considerados nos modelos foram: raça paterna, raça materna, tipo de parto e grupo de contemporâneos. Este último efeito foi composto pelos efeitos de rebanho, ano de nascimento do animal, grupo de manejo, data de mensuração da característica, sexo e tipo racial do animal. Também foram consideradas as covariáveis idade da mãe ao parto com efeitos linear e quadrático e idade do animal com efeito linear.

Para a característica avaliada no ambiente 1, o número de observações foi 2130, a média de OPG foi de 10,96 com desvio-padrão de 4,76, mínimo de 0,0 e máximo de 30,36, a raça paterna foi composta por 16 níveis, a raça materna foi composta por 3 níveis, o tipo de parto foi composto por 3 níveis, o grupo de contemporâneos composto por 56 níveis. Para a característica avaliada no ambiente 2, o número de observações foi de 2158, a média de OPG de 7,42 com desvio-padrão de 2,57, mínimo de 0,0 e máximo de 16,13, a raça paterna foi composta por 17 níveis, a raça materna foi composta por 3 níveis, o tipo de parto foi composto por 4 níveis, o grupo de contemporâneos composto por 45 níveis.

As covariáveis idade da mãe ao parto foram expressas em anos e variaram de 2 à 9 anos com média de 5,07 anos para o ambiente 1 e de 2 à 8 anos com média de 4,39 anos para o ambiente 2. A idade do animal foi expressa em dias e variaram de 95 à 212 dias com média de 153,8 dias para o ambiente 1 e para o ambiente 2 variaram de 78 à 165 dias com média de 165 dias.

3.2.7. Modelos estatísticos

A característica de contagem de ovos por grama de fezes (OPG) foi transformada pela raiz cúbica (BROWN; TIER, 2003) e o modelo aplicado está apresentado abaixo:

$$OPG_{ijklm} = rp_j + rm_l + tp_k + gc_m + \beta_1 idm_i + \beta_2 idm_i^2 + \beta_3 id_i + a_i + g_i + e_{ijklm}$$

Em que: OPG_{ijklm} = fenótipo transformado do i ^{ésimo} animal; rp_j = efeito da j ^{ésima} raça paterna do i ^{ésimo} animal; rm_l = efeito do l ^{ésima} raça materna do i ^{ésimo} animal; tp_k = efeito do k ^{ésimo} tipo de parto do i ^{ésimo} animal; gc_m = efeito do m ^{ésimo} grupo de contemporâneos do i ^{ésimo} animal; β_1 = coeficiente de regressão linear para idade da mãe ao parto; idm_i = efeito da idade da mãe ao parto em meses para o i ^{ésimo} animal; β_2 = coeficiente de regressão quadrático para idade da mãe ao parto; β_3 = coeficiente de regressão linear para idade do animal no momento da mensuração da característica; id_i = efeito da idade em dias do i ^{ésimo} animal no momento da mensuração da característica; a_i = efeito aleatório genético aditivo do i ^{ésimo} animal; g_i = efeito aleatório genético genômico do i ^{ésimo} animal; e_{ijklm} = erro aleatório associado à observação o i ^{ésimo} animal do j ^{ésimo} efeito da raça paterna do l ^{ésimo} efeito da raça materna do k ^{ésimo} tipo de parto do m ^{ésimo} grupo de contemporâneos.

Para as estimativas dos valores genético foram utilizados três metodologias: BLUP, GBLUP e BAYES R.

Para o método BLUP o seguinte modelo foi aplicado:

$$Y = Xb + Za + e$$

Em que: Y = vetor de observações; X e Z = matrizes de incidência para os efeitos fixos e genéticos aditivos, respectivamente; b = vetor de efeitos fixos; a = vetor de efeitos genéticos aditivos; e = vetor de efeitos residuais.

Assumiu-se para a metodologia BLUP, $a \sim N(0, A\sigma_a^2)$, em que A é a matriz de parentesco baseada nas informações de pedigree e σ_a^2 é a variância genética aditiva e $e \sim N(0, I\sigma_e^2)$, em que I a matriz identidade e σ_e^2 é a variância residual.

Para o método GBLUP o modelo aplicado foi semelhante ao descrito acima, diferindo apenas pela inclusão do efeito dos marcadores, como apresentado abaixo:

$$Y = Xb + Za + Mg + e$$

Em que: Y , X , Z , b , a e e = efeitos descritos acima; M = matriz de incidência para os efeitos dos marcadores; g = vetor de efeitos dos marcadores.

Para a metodologia GBLUP, assumiu-se $g \sim N(0, G\sigma_g^2)$, em que G é a matriz de parentesco baseada nas informações dos marcadores SNPs, σ_g^2 é a variância genética dos marcadores, para os efeitos a e e , as mesmas pressuposições assumidas para metodologia BLUP foram aplicadas. Para construção da matriz G foi aplicada a metodologia de Yang et al. 2010.

O método BayesR, foi proposto por Erbe et al. (2012) para superar as críticas que os métodos BayesB (MEUWISSEN; HAYES; GODDARD, 2001) e BayesSSVS (VERBYLA et al., 2009) receberam de Habier et al., 2011. O método BayesR é apresentado abaixo:

$$Y = Xb + Za + Mg + e$$

Em que: Y , X , Z , M , b , a , g e e = efeitos descritos acima.

Para a metodologia BayesR, assumiu-se $g_i \sim N(0, \sigma_i^2)$, em que, σ_i^2 é a variância para o i ^{ésimo} SNP assumindo-se quatro possíveis valores:

$$\sigma_1^2 = 0 ; \quad \sigma_2^2 = 0,0001 \sigma_g^2 ; \quad \sigma_3^2 = 0,001 \sigma_g^2 \quad \text{e} \quad \sigma_4^2 = 0,01 \sigma_g^2$$

Em que, σ_g^2 é a variância genética total, calculada como, $\sigma_g^2 = r_y^2 \sigma_y^2$, com r_y^2 é a confiabilidade da característica (OPG) transformada e σ_y^2 é a variância do OPG transformado. Utilizando estas variâncias os resultados de “*shrinkage*” permitem que os efeitos dos SNPs variem de zero à efeitos moderados (ERBE et al., 2012). A distribuição de cada SNP é armazenada em um vetor pr .

As estimativas Bayesianas foram usadas para os parâmetros. Para o vetor pr assumiu-se $pr \sim Dir(\alpha + \beta)$ em que Dir é a distribuição de Dirichlet, α é um vetor de pseudo contagens, como todos os valores iguais a 1 para fornecer uma distribuição à priori quase uniforme e β é um vetor que contem o número de SNPs em cada distribuição estimada a partir dos dados.

A posteriori de μ não pode ser estimada diretamente, devido esta ser condicional em ambas as estimativas dos efeitos dos SNPs e poligênicos. Assim a amostragem de Gibbs foi utilizada para amostrar a distribuição à posteriori de todos os parâmetros condicionais sobre os outros parâmetros.

Para a verificação da existência da interação genótipo-ambiente, dois modelos foram adotados, o modelo univariado, o qual utiliza os dados dos dois ambientes para as estimativas dos componentes e parâmetros genéticos e pressupõe que não há interação genótipo-ambiente (heterogeneidade de variância) para a característica em estudo, e o modelo bivariado, o qual pressupõe que há interação genótipo-ambiente e considerada a mesma característica como sendo diferente em diferentes ambientes. A Tabela 2 apresenta os componentes de (co)variância e os parâmetros genéticos do OPG sob os modelos univariado e bivariado.

As análises foram executadas utilizando-se o software BESSIE, o critério de convergência utilizado para as metodologias BLUP e GBLUP foi de 10^{-9} . Para as análises realizadas pela metodologia BayesR foram utilizados 500.000 interações MCMC, com período de *burn-in* de 10.000 e com os resultados salvos a cada 200 ciclos.

Tabela 2. Componentes de (co)variância e parâmetros genéticos para característica de resistência a parasitas gastrointestinais sob o modelo univariado e bivariado de toda a população.

Modelo	variâncias	(co)variâncias	correlações	herdabilidade
Univariado	$\sigma_p^2 = 7,58$	---	---	$h^2 = 0,26$
	$\sigma_g^2 = 1,94$	---	---	
	$\sigma_e^2 = 5,63$	---	---	
Bivariado	$\sigma_{p1}^2 = 9,68$	$\sigma_{p1,2} = 1,16$	$r_{p1,2} = 0,16$	$h_1^2 = 0,18$ $h_2^2 = 0,54$
	$\sigma_{p2}^2 = 5,48$			
	$\sigma_{g1}^2 = 1,76$	$\sigma_{g1,2} = 1,16$	$r_{g1,2} = 0,51$	
	$\sigma_{g2}^2 = 2,98$			
	$\sigma_{e1}^2 = 7,92$	$\sigma_{e1,2} = 0,0$	$r_{e1,2} = 0,0$	
	$\sigma_{e2}^2 = 2,49$			

σ_p^2 : variância fenotípica do OPG; σ_g^2 : variância genética do OPG; σ_e^2 : variância residual do OPG; σ_{p1}^2 : variância fenotípica do OPG no ambiente 1; σ_{p2}^2 : variância fenotípica do OPG no ambiente 2; σ_{g1}^2 : variância genética do OPG no ambiente 1; σ_{g2}^2 : variância genética do OPG no ambiente 2; σ_{e1}^2 : variância residual do OPG no ambiente 1; σ_{e2}^2 : variância residual do OPG no ambiente 2; $\sigma_{p1,2}$: covariância fenotípica do OPG entre os ambientes 1 e 2; $\sigma_{g1,2}$: covariância genética do OPG entre os ambientes 1 e 2; $\sigma_{e1,2}$: covariância residual do OPG entre os ambientes 1 e 2; $r_{p1,2}$: correlação fenotípica do OPG entre os ambientes 1 e 2; $r_{g1,2}$: correlação genética do OPG entre os ambientes 1 e 2; $r_{e1,2}$: correlação residual do OPG entre os ambientes 1 e 2; h^2 : herdabilidade do OPG; h_1^2 : herdabilidade do OPG para o ambiente 1 e h_2^2 : herdabilidade do OPG para o ambiente 2.

3.2.8 Estimativa da acurácia padronizada

As estimativas das acurácias padronizadas foram realizadas através da correlação de Pearson entre os fenótipos ajustados e os valores genéticos totais

padronizados pela raiz quadrada das herdabilidades oriundas das análise bivariada executadas pelo software Wombat (MEYER, 2006), considerando todos os dados disponíveis, ou seja, sem a partição dos dados, como segue abaixo:

$$Ac_i = \frac{r_{(\hat{e}, vgt)}}{\sqrt{h_i^2}}$$

Em que: Ac_i é a acurácia da característica i , $r_{(\hat{e}, vgt)}$ é a correlação entre o fenótipo ajustado e o valor genético total (efeitos poligênicos e efeitos dos marcadores) e h_i^2 é a herdabilidade da característica i .

Para o cálculo dos fenótipos ajustados o seguinte modelo foi utilizado:

$$\hat{e} = Y - X\beta$$

Em que: $\hat{e}$ é o vetor dos resíduos cheios, que contém os efeitos genéticos aditivos e não-aditivos e os erros ambientais não sistemáticos, ou seja, os fenótipos ajustados equivalente aos valores genéticos desregressados (RESENDE et al., 2012) ; Y é o vetor de observações transformados; X é a matriz de incidência dos efeitos fixos e β é o vetor de efeitos fixos.

3.3. Resultados e Discussão

As acurácias obtidas pelos diferentes métodos e modelos (univariado e bivariado) dentro dos ambientes avaliados foram similares, com exceção da acurácia obtida pelo método BLUP no ambiente 1 (Tabelas 3 e 4). Para o ambiente 1, as diferenças entre as acurácias estimadas pelos diferentes métodos e modelos foi de maior magnitude comparadas as obtidas no ambiente 2. Tal fato está relacionado com a baixa magnitude da herdabilidade (0,18) da característica no ambiente 1.

Quando a magnitude da herdabilidade é baixa, as informações fenotípicas de parentes tem maior contribuição para a estimativa dos valores genéticos dos indivíduos em relação as mesmas fontes de informação para características de herdabilidade altas. Assim, o método BLUP obteve menor acurácia em relação aos métodos GBLUP e BAYESR, por utilizar somente as informações do pedigree para estimar o parentesco entre os animais, o qual é estimado como valor médio esperado, não considerando a segregação mendeliana na ausência de fenótipo do próprio animal ou de seus parentes, como os outros métodos são capazes através das informações genômicas (DAETWYLER; VILLANUEVA; WOOLLIAMS, 2007; VANRADEN, 2008; BURGUEÑO et al., 2012;). Desta forma, a seleção genômica apresentou-se vantajosa à seleção tradicional para o ambiente 1 (baixa herdabilidade), porém para o ambiente 2, onde a herdabilidade da característica de resistência foi de magnitude alta (0,54), o mesmo benefício não foi observado, o que era esperado, uma vez que características de alta herdabilidade tem alta associação entre o genótipo e o fenótipo e com poucas informações de parentesco atingem altas acurácias.

Habier, Fernando e Dekkers (2007), comentam que as acurácias dos valores genéticos genômicos podem diminuir com o efeito da interação genótipo-ambiente. Entretanto no presente estudo, as acurácias dos modelos univariado e bivariado foram similares para ambos os ambientes. Esperava-se maiores acurácias através do modelo bivariado, o qual incorpora o efeito da interação genótipo-ambiente por considerar a mesma característica como sendo distintas em diferentes ambientes. Porém, tal fato pode estar relacionado com o número de observações utilizadas entre as análises univariada e bivariada. Quando utiliza-se a análise bivariada o número de observações é reduzido comparado ao utilizado pelo modelo univariado (Tabela 1). Assim, as estimativas do modelo bivariado são melhoradas pela inclusão da interação genótipo-ambiente, entretanto, as estimativas são prejudicadas devido ao menor número de informações disponíveis em relação ao modelo univariado.

Uma alternativa para considerar a interação genótipo-ambiente sem a ocorrência da diminuição do número de informações e que possivelmente aumentaria a acurácia das estimativas dos valores genéticos genômicos é considerar, por exemplo, o efeito de interação reprodutor-rebanho no modelo univariado.

Similares acurácias também foram observadas entre os métodos GBLUP e BAYESR, indicando semelhança entre os métodos (VERBYLA et al., 2009; HAYES et al., 2010). Outro resultado que indica a semelhança entre os métodos GBLUP e BAYESR são as altas correlações entre as estimativas dos valores genéticos (Tabelas 5 e 6).

De acordo com a semelhança das acurácias observadas entre os métodos genômicos, a característica estudada é de natureza poligênica, sendo governada com muitos genes de pequeno efeito (DAETWYLER et al., 2010). Outro fator que confirma a natureza poligênica da característica é a baixa porcentagem de SNPs compartilhados entre os dois ambientes no modelo bivariado. No presente estudo, apenas 5% dos 10 % do total de SNPs de maior efeito, foram compartilhados entre os ambientes.

TABELA 3. Média das acurácias padronizadas para o ambiente 1 obtidas pelos métodos BLUP, GBLUP e BAYES R para análise univariada e bivariada.

Método	Análise Univariada	Análise Bivariada
BLUP	0,17	0,14
GBLUP	0,27	0,23
BAYES R	0,25	0,24

TABELA 4. Média das acurácias padronizadas para o ambiente 2 obtidas pelos métodos BLUP, GBLUP e BAYES R para análise univariada e bivariada.

Método	Análise Univariada	Análise Bivariada
BLUP	0,19	0,19
GBLUP	0,20	0,19
BAYES R	0,19	0,19

TABELA 5. Correlação entre os valores genéticos dos animais estimados pelos métodos BLUP, GBLUP e BAYES R para o ambiente 1 sob os modelos univariado e bivariado.

Ambiente 1	BLUP-U	BLUP-B	GBLUP-U	GBLUP-B	BAYESR-U	BAYESR-B
BLUP-U	1					
BLUP-B	0,98	1				
GBLUP-U	0,88	0,87	1			
GBLUP-B	0,84	0,86	0,96	1		
BAYESR-U	0,82	0,80	0,96	0,93	1	
BAYESR-B	0,61	0,63	0,78	0,84	0,78	1

BLUP-U: BLUP sob modelo univariado; BLUP-B: BLUP sob o modelo bivariado ;GBLUP-U: GBLUP sob o modelo univariado; GBLUP-B: GBLUP sob o modelo bivariado; BAYESR-U: BAYES R sob o modelo univariado e BAYESR-B: BAYES R sob o modelo bivariado.

TABELA 6. Correlação entre os valores genéticos dos animais estimados pelos métodos BLUP, GBLUP e BAYES R para o ambiente 2 sob os modelos univariado e bivariado.

Ambiente 2	BLUP-U	BLUP-B	GBLUP-U	GBLUP-B	BAYESR-U	BAYESR-B
BLUP-U	1					
BLUP-B	0,84	1				
GBLUP-U	0,89	0,75	1			
GBLUP-B	0,75	0,84	0,87	1		
BAYESR-U	0,77	0,64	0,95	0,83	1	
BAYESR-B	0,62	0,82	0,68	0,89	0,64	1

BLUP-U: BLUP sob modelo univariado; BLUP-B: BLUP sob o modelo bivariado ;GBLUP-U: GBLUP sob o modelo univariado; GBLUP-B: GBLUP sob o modelo bivariado; BAYESR-U: BAYES R sob o modelo univariado e BAYESR-B: BAYES R sob o modelo bivariado.

3.4. Conclusão

Os métodos BLUP, GBLUP e BAYES R não diferiram quando a interação genótipo-ambiente foi ou não considerada.

3.5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON, N. Trichostrongylid infections of sheep in a winter rainfall region. I. Epizootiological studies in the Western District of Victoria, 1966–67. **Australian Journal Agricultural Research**, v. 23, n. 6, p. 1113–1129, 1972.

BEVERIDGE, I.; PULLMAN, A. L.; MARTIN, R. R.; BARELDS, A. Effects of temperature and relative humidity on development and survival of the free-living stages of *Trichostrongylus colubriformis*, *T. rugatus* and *T. vitrinus*. **Veterinary Parasitology**, v. 33, n. 2, p. 143–153, 1989.

BURGUEÑO, J.; DE LOS CAMPOS, G.; WEIGEL, K.; CROSSA, J. Genomic Prediction of Breeding Values when Modeling Genotype × Environment Interaction using Pedigree and Dense Molecular Markers. **CROP SCIENCE**, v. 52, 2012.

BROWN, D.J.; TIER, B. Alternate methods for estimating breeding values for faecal egg count data from Merino studs across Australia. **Proc. AAABG**, v. 15, p. 115–118, 2003.

BROWN D.J.; HUISMAN A.E.; SWAN A.A.; GRASER H. U.; WOOLASTON R.R.; BALL A.J.; ATKINS K.D.; BANKS R.G. Genetic evaluation for the Australian sheep industry. **Proceedings of the Association for the Advancement of Animal Breeding and Genetics**, v. 17, p. 187–194, 2007.

DAETWYLER, H. D.; VILLANUEVA, B.; BIJMA, P.; WOOLLIAMS, J. A. Inbreeding in genome-wide selection. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 124, p. 369–376, 2007. Disponível em: <www.doi.org/10.1111/j.1439-0388.2007.00693.x>.

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. Disponível em: <www.doi.org/10.1534/genetics.110.116855>.

DE CHANEET, G. C.; DUNSMORE, J. D. Climate and the distribution of intestinal *Trichostrongylus spp.* of sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 26, p. 273–283, 1988.

DONALD, A. D.; SOUTHCOTT, W. H.; DINEEN, J. K. The Epidemiology and Control of Gastrointestinal Parasites of Sheep in Australia. **Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation: Melbourne**, 1978.

ERBE, M.; HAYES, B. J.; MATUKUMALLI, L. K.; GOSWAMI, S.; BOWMAN, P. J.; REICH, C. M.; MASON, B. A.; GODDARD, M. E. Improving accuracy of genomic predictions within and between dairy cattle breeds with imputed high-density single nucleotide polymorphism panels. **Journal Dairy Science**, v. 95, p. 414–4129, 2012.

HABIER, D.; FERNANDO, R. L.; DEKKERS, J. C. M. The Impact of Genetic Relationship Information on Genome-Assisted Breeding Values. **Genetics**, v. 177, n. 4, p. 2389–2397, 2007.

HABIER, D.; TETENS J.; SEEFRIED F. R.; LICHTNER, P.; THALLER G. The impact of genetic relationship information on genomic breeding values in German Holstein cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 42, 2010.

HABIER, D., R. L. FERNANDO, K. KIZILKAYA, AND D. J. GARRICK. Extension of the Bayesian alphabet for genomic selection. BMC Bioinformatics, 2011. Disponível em: <doi:10.1186/1471-2105-12-186>.

HAYES B. J.; BOWMAN P. J.; CHAMBERLAIN A. J.; GODDARD M. E. Invited review: genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. Journal of Dairy Science, v. 92, p. 433–443, 2009a.

HAYES, B. J., VISSHER, P. M. & GODDARD, M. E. Increased accuracy of artificial selection by using the realized relationship matrix. **Genetics Research**, v. 91, p. 47–60, 2009b.

HAYES, B. J., J. PRYCE, A. J. CHAMBERLAIN, P. J. BOWMAN, AND M. E. GODDARD. Genetic architecture of complex traits and accuracy of genomic prediction: Coat colour, milk-fat percentage, and type in Holstein cattle as contrasting model traits. **PLoS Genetics**, v. 6, 2010.

LUAN, T.; WOOLLIAMS J. A.; LIEN S.; KENT M.; SVENDSEN M.; MEUWISSEN T. H. E. The accuracy of genomic selection in Norwegian red cattle assessed by cross-validation. **Genetics**, v. 183, p. 1119–1126, 2009.

MARSHALL, K.; MADDOX, J. F.; LEE, S. H.; ZHANG, Y.; KAHN, L.; GRASER, H.-U.; GONDRO, C.; WALKDEN-BROWN, S. W.; VAN DER WERF, J. H. J. Genetic mapping of quantitative trait loci for resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. **Animal Genetics**, v. 40, p. 262–272, 2008. Disponível em: <www.doi.org/10.1111/j.1365-2052.2008.01836.x>.

MELO, A. C. F. L. et al. Nematóides resistentes a anti-helmíntico em rebanhos de ovinos e caprinos do estado do Ceará, Brasil. *Ciência Rural*, v. 37, n. 2, p. 339-344, 2003.

MEYER, K. (2006) “WOMBAT” – Digging deep for quantitative genetic analyses by restricted maximum likelihood. In: **Proceeding... 8 th World Congress Genetic Applied to Livestock Production**, Belo Horizonte (Brasil), 13 to 18 of August 2006. CD-ROM.

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

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, p. 48, 147-148. Disponível em: <http://www.det.ufv.br/ppestbio/corpo_docente.php>.

ROEBER, F.; JEX, A. R.; GASSER, R. B. Impact of gastrointestinal parasitic nematodes of sheep, and the role of advanced molecular tools for exploring epidemiology and drug resistance - an Australian perspective. **Parasites & Vectors**, v. 6, p. 1-13, 2013.

SACKETT, D.; HOLMES, P. Assessing the economic cost of endemic disease on the profitability of Australian beef cattle and sheep producers. **Meat and Livestock Australia Limited North Sydney**, 2006.

SU G.; GULDBRANDTSEN B.; GREGERSEN V. R.; LUND M. S. Preliminary investigation on reliability of genomic estimated breeding values in the Danish Holstein population. **Journal of Dairy Science**, v. 93, p. 1175–1183, 2010.

TORAL, F. L. B.; SILVA, L. O. C.; MARTINS, E. N.; GONDO, A.; SIMONELLI, S. M. Interação genótipo x ambiente em características de crescimento de bovinos da raça Nelore no Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 33, n. 6, p. 1445-1455, 2004.

VANRADEN, P. M. Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. **Jornal of Dairy Science**, v. 9, n. 11, p. 4414-4423, 2008.

VAN DER WERF, J. H. J.; KINGHORN, B. P. ; BANKS, R. G. Design and role of an information nucleus in sheep breeding programs. **Animal Production Science**, v. 50, p. 998–1003, 2010.

VAN DER WERF, J. H. J.; BANKS, R. G.; CLARK, S. A.; LEE, S. J.; DAETWYLER, H. D.; HAYES, B.J.; SWAN, A. A. Genomic Selection in Sheep Breeding Programs. In: **Proceedings ... 10 th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production**, 2014.

VERBYLA, K.; HAYES, B.; BOWMAN, P. J.; GODDARD, M. Accuracy of genomic selection using stochastic search variable selection in Australian Holstein Friesian dairy cattle. **Genetics Research**, v. 91, p. 307-311, 2009.