

# GENÔMICA ANIMAL

**Luiz Lehmann Coutinho<sup>1</sup>, Érika Cristina Jorge<sup>2</sup>, Millor Fernandes do Rosário<sup>3</sup>, Ana Silvia A.M.T. Moura<sup>4</sup>, Mônica Corrêa Ledur<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Professor Associado do Departamento de Zootecnia da ESALQ/USP, [llcoutin@esalq.usp.br](mailto:llcoutin@esalq.usp.br)

<sup>2</sup> Pós-doutoranda do Departamento de Zootecnia da ESALQ/USP, [ecjorge@esalq.usp.br](mailto:ecjorge@esalq.usp.br)

<sup>3</sup> Doutorando do Departamento de Genética da ESALQ/USP, [mfrosari@esalq.usp.br](mailto:mfrosari@esalq.usp.br)

<sup>4</sup> Professora Assistente da FMVZ/UNESP, [anamoura@fca.unesp.br](mailto:anamoura@fca.unesp.br)

<sup>5</sup> Pesquisadora da Embrapa Suínos e Aves, [mledur@cnpsa.embrapa.br](mailto:mledur@cnpsa.embrapa.br)

## Resumo

A genômica tem gerado novas ferramentas para os programas de melhoramento e desta forma contribuído para melhorar a eficiência e qualidade dos produtos de origem animal. No entanto, os avanços têm sido mais lentos do que antecipado, principalmente devido à dificuldade na identificação dos genes responsáveis pelas características fenotípicas de interesse zootécnico. Três estratégias principais têm sido utilizadas para identificar genes de interesse (mapeamento de QTLs, gene candidato e estudos de expressão gênica), e cada uma tem suas vantagens e limitações. O mapeamento de QTLs permite determinar as regiões genômicas que contém genes de interesse, mas o intervalo de confiança do QTL pode ser de milhares de pares de bases e conter muitos genes. A estratégia de genes candidatos é limitada ao nosso conhecimento atual da função de alguns genes e pode gerar falsos positivos. Os arranjos de DNA podem identificar vias metabólicas associadas à característica de interesse, mas não o gene responsável. O recente seqüenciamento dos genomas de animais domésticos, o desenvolvimento de programas de bioinformática e o uso integrado das diferentes estratégias deverão permitir a identificação de novos genes de interesse zootécnico e desta forma permitir avanços significativos no uso de informações moleculares para o melhoramento animal.

## **Abstract**

Genomics are providing new tools for animal breeding and genetics and thus contributing to advances in production efficiency and quality of animal products. However, the progress is slower than anticipated, mainly because of the difficulty involved in identifying genes that control phenotypic characteristics of importance to the animal industry. Three main strategies (QTL mapping, candidate gene and gene expression) are used to identify genes of economic interest to animal breeding and each has advantages and disadvantages. QTL mapping allows identification of the genomic region that contains the genes of interest, but the confidence interval of the regions is usually large and may contain several hundred genes. Candidate gene approach is limited to our knowledge of the biological function of the genes and can result in false positives. Gene expression by microarray can identify the metabolic pathway involved in the trait of interest, but not necessarily the gene underlying the phenotypic trait. Recent progress in whole genome sequence of several domestic species, new bioinformatics tools and the combined use of the different strategies should provide significant advances in the use of molecular information in animal breeding programs.

## **Introdução**

A genômica animal é uma realidade presente nos programas de melhoramento e os impactos das aplicações desses métodos podem ser notados em várias áreas da produção animal. Marcadores moleculares, por exemplo, são utilizados comercialmente para a seleção de suínos com maior prolificidade e melhor qualidade de carne; de bovinos, para a seleção de animais com carne mais macia e de maior produção de leite; de ovinos, com maior eficiência reprodutiva e maior deposição de músculo, entre outros (para uma revisão mais detalhada, ver outros trabalhos deste simpósio e DEKKERS, 2004). Não há dúvida, no entanto, que observamos hoje apenas uma pequena parte do potencial total das aplicações da genômica para a seleção e melhoramento animal e muitos avanços estão ainda previstos para um futuro não muito distante.

O exemplo mais marcante da aplicação desta tecnologia ocorreu com o gene do Halotano na suinocultura. Este gene está associado a uma maior deposição de músculo na carcaça, mas com maior propensão à produção de uma carne PSE (pálida, mole e

exsudata) (DE VRIES, 1998). No passado, o teste para a identificação dos animais livres desta síndrome era feito com o uso do anestésico halotano, por um método trabalhoso e que não permitia diferenciar os animais homozigotos recessivos dos portadores da mutação na população. A identificação da mutação causal desta condição permitiu o desenvolvimento de um teste genético simples, que permite, a partir de uma amostra de pêlo do animal, identificar os indivíduos normais, heterozigotos e recessivos, facilitando o estabelecimento de linhagens livres desta mutação. Hoje, praticamente todos os suínos em programas de melhoramento já foram testados para esta mutação.

Se já temos exemplos práticos da aplicação desta tecnologia, por que o seu impacto não é mais difundido comercialmente? O que falta para realizarmos o potencial da genômica na produção animal?

A maior dificuldade encontrada para uma utilização mais ampla de marcadores moleculares em programas de melhoramento genético animais é a identificação dos genes relacionados ao controle das características de interesse econômico. Apesar de o seqüenciamento completo do genoma humano, do camundongo, do frango, do boi, do suíno, do peixe, da abelha e do cavalo, dentre outros, e da identificação de milhares de genes nestas espécies, ainda não sabemos quais são os genes que conferem a resistência a doenças, a endo e ectoparasitas, ao calor, a melhor conversão alimentar e maior eficiência reprodutiva, entre outras características. Portanto, a limitação hoje não se refere mais a conhecer a seqüência dos genes presentes nos animais domésticos, mas sim, de identificar quais são os genes responsáveis pelo controle das características de interesse. Ao longo desta revisão, pretendemos apresentar as principais estratégias genômicas, os recursos disponíveis e como podemos utilizar e integrar os diferentes recursos para identificar genes de interesse econômico.

### **Genômica para a identificação de genes de interesse zootécnico**

O principal objetivo zootécnico da análise genômica em espécies de animais domésticos têm sido a dissecação da arquitetura genética das características de interesse econômico, determinando o número de genes e a contribuição de cada um na expressão do fenótipo. Tais características, denominadas quantitativas, são, em sua maioria, controladas por vários genes e sofrem grande influência da variação ambiental. Assim, o fenótipo não

é resultado exclusivo apenas da fração genotípica, mas sim de uma combinação entre genótipo e ambiente. Para fins de melhoramento genético, apenas o componente genético deve ser explorado e usufruído, devendo o componente ambiental ser quantificado e isolado adequadamente.

O mapeamento de loci de características quantitativas (*Quantitative Trait Loci*, QTLs) é uma das estratégias que têm sido utilizadas para se proceder a associação entre genes e características de interesse econômico na produção animal. O mapeamento baseia-se na definição de regiões cromossômicas associadas à variação genética de características de interesse econômico. A identificação destas regiões é dependente do desenvolvimento de mapas genéticos saturados de marcadores moleculares altamente polimórficos, perfil que foi atingido com a identificação dos microssatélites ou repetições de seqüência simples (*simple sequence repeats*, SSR, TAUIZ, 1989) e dos polimorfismos de base única (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs, COLLINS et al., 1998). Hoje, mapas genéticos saturados, juntamente com o desenvolvimento de métodos estatísticos poderosos, vêm permitindo a dissecação das características complexas de produção, com a identificação de alelos específicos.

O uso da análise de segregação em famílias informativas ou cruzamentos experimentais para o mapeamento de QTLs já está bem definido. Em bovinos de leite, por exemplo, 55 artigos já foram publicados sobre mapeamento de QTLs. Uma meta-análise indicou 20 regiões consenso no genoma de bovinos, correspondentes às regiões contendo QTLs coincidentes, mapeados em populações independentes para a mesma característica. Dentre estas regiões consenso, duas revelaram controlar o rendimento de leite, ambas localizadas no cromossomo 6, uma a 49 cM e outra a 87 cM, explicando 4,2 e 3,6 % da variação genética desta característica, respectivamente (KHATKAR et al., 2004). A primeira destas regiões (localizada próxima ao marcador BM143) afeta cinco características da produção de leite, sendo elas rendimento de proteína, porcentagem de proteína, rendimento de gordura, porcentagem de gordura e rendimento de leite. Em bovinos de corte, o banco de dados conhecido como CattleQTLdb (<http://www.animalgenome.org/QTLdb/cattle.html>) já disponibiliza 846 QTLs mapeados para 91 características, agrupadas nas categorias exterior (1), sanidade (78), carne (80), leite (282), produção (216) e reprodução (189). Em aves, a compilação dos resultados

referentes a 50 artigos, indicou 697 QTLs mapeados para as características relacionadas ao peso corporal, composição corporal e consumo de alimento (383), à produção e qualidade de ovos (83), à resistência a doenças (143), à parâmetros metabólicos (50) e, finalmente, ao comportamento (38) (ABASHT et al., 2006 e LEDUR et al., 2007, neste mesmo simpósio). Para suínos, também segundo o banco de dados PigQTLdb (<http://www.animalgenome.org/QTLdb/pig.html>), já foram mapeados 1.675 QTLs para 281 características. Tais características foram agrupadas em exterior (50), sanidade (15), qualidade de carne (1409), produção (268) e reprodução (67). Para ovinos, alguns resultados de mapeamento de QTLs para produção de leite (DIEZ-TASCÓN et al., 2001; BARILLET et al., 2002), características de crescimento e carcaça (WALLING et al., 2004) e resistência a parasitas (DAVIES et al., 2006) já foram mapeados. QTLs também foram mapeados para características do pêlo para caprinos (CANO et al., 2007).

No Brasil, um convênio foi estabelecido entre a Embrapa Suínos e Aves e a ESALQ/USP para conduzir os estudos de genômica de aves (<http://www.cnpsa.embrapa.br/genomafrango/genomafrango.html>). A Universidade Federal de Viçosa tem se destacado na genômica de suínos e a Embrapa Gado de Leite e a Embrapa Pecuária Sudeste no genoma de bovinos. As informações a serem geradas por estes projetos são específicas de populações referência desenvolvidas nas condições de clima e de criação brasileiras, de maneira que os resultados a serem obtidos poderão complementar e/ou gerar informações que venham a enriquecer os trabalhos que já vêm sendo desenvolvidos por outros projetos estrangeiros.

Apesar de ser eficiente na dissecação da arquitetura genética das características de interesse econômico e de permitir identificar as regiões do genoma que contém os genes de interesse, a estratégia de mapeamento de QTLs tem suas limitações. O custo elevado é uma delas, pois envolve o desenvolvimento de uma população experimental, com pelo menos duas gerações, que deve ser fenotipada e genotipada completamente. Também são características limitantes a disponibilidade de marcadores moleculares que cubram todo o genoma, o poder variável de detecção de QTLs, relacionado à informatividade dos alelos dos marcadores moleculares e dos alelos do QTL, e também a herdabilidade da característica em estudo. Finalmente, a maior limitação é que a estratégia indica a região cromossômica que possivelmente contém os genes associados à característica de interesse,

mas não define nem o número nem os efeitos exatos desses genes sobre a característica quantitativa.

Apesar de todas as dificuldades, o mapeamento de QTLs foi fundamental para a identificação de genes responsáveis por características de interesse em animais domésticos, entre eles diacilglicerol O-acetiltransferase (DGAT1), que controla a composição e produção de leite em bovinos (GRISART et al., 2002), miostatina, que controla o desenvolvimento muscular em bovinos (GROBET et al., 1997) e ovinos (CLOP et al., 2006).

Outra estratégia de associação de genes com características de interesse econômico na produção animal é o estudo de genes candidatos. São genes de ação biológica conhecida e que estão envolvidos com o desenvolvimento ou a fisiologia de uma característica de interesse econômico (BRYNE; MCMULLEN, 1996). Alguns exemplos bem sucedidos da aplicação desta estratégia são os genes halotano e RN, relacionados à qualidade de carne em suínos (DE VRIES, 1998) e o da miostatina, associado à formação da musculatura dupla em bovinos (GROBET et al., 1997). Marcadores para o gene ESR (receptor do estrogênio) em suínos foram associados ao número de leitões nascidos vivos e ao total de leitões nascidos vivos na primeira e última parição (ALFONSO, 2005). Um total de 13 SNPs foi associado a quatro genes relacionados à qualidade da carne e da carcaça em bovinos (HAEGEMAN et al., 2005). Em ovinos, na raça Booroola Merino o gene BMPR-IB foi relacionado à fecundidade e nas raças Invedale e Hanna o gene BMP15 foi associado à ovulação (LIU et al., 2003). Outros exemplos podem ser encontrados para bovinos, suínos, aves e ovinos em DEKKERS (2004).

A principal limitação da aplicação da técnica de genes candidatos é que somente uma pequena proporção dos genes que controlam características quantitativas é conhecida. Dificuldades também existem no estabelecimento definitivo do efeito do gene candidato, pois a identificação da variante causal para um gene de efeito menor pode não ser facilmente determinada.

A habilidade de identificar genes por seqüenciamento de genomas e de RNAs mensageiros, determinado pelas etiquetas de seqüências expressas (do inglês, *expressed sequence tags*, ESTs, ADAMS et al., 1991, detalhado por HATEY et al., 1998) promete aliviar algumas das limitações técnicas das estratégias anteriores. A informação de

seqüência genômica favorece a compreensão de como a variação genética influencia a característica de interesse, por permitir mapear esta característica em local preciso no genoma (SCHMUTZ; GRIMWOOD, 2004). Mapas genéticos saturados, contendo inúmeros marcadores microssatélites e possivelmente, mapas de haplótipos contendo QTLs mapeados terão correspondência direta com a seqüência do genoma em populações comerciais e experimentais. Genes candidatos poderão ser identificados diretamente no organismo e no tecido-alvo e o re-seqüenciamento dos intervalos de QTLs, para a identificação da(s) mutação(ões) causal(is) influenciadora(s), também será facilitado.

Outra vantagem obtida com o seqüenciamento de genomas é a identificação em larga escala de polimorfismo de base única (do inglês *single nucleotide polymorphism*, SNP). Os SNPs têm permitido o desenvolvimento de novas metodologias e estratégias para o mapeamento de genes de interesse. Estes marcadores são extremamente úteis para promover o mapeamento fino, onde o objetivo é delimitar a menor região genômica que contém um QTL (CARLSON et al., 2004). Avanços importantes têm sido alcançados na genotipagem de animais com o uso de *chips* de SNPs, com plataformas já disponíveis para a detecção de milhares de SNPs simultaneamente. Estes *chips* de SNPs devem promover uma revolução na genômica animal, por permitir a varredura do genoma de uma população experimental, para milhares de SNPs ao mesmo tempo, a um custo menor e de maneira mais rápida, comparado ao que vem sendo feito hoje com o uso de microssatélites.

O frango foi a primeira espécie de animais domésticos a ter a seqüência do genoma publicada (**Tabela 1**, HILLIER et al., 2004). A seqüência do genoma de 1,25 Gpb foi obtida a partir de um DNA proveniente de uma única fêmea de *Gallus gallus* (Red Jungle Fowl), o ancestral do frango doméstico. A seqüência completa do genoma do frango foi disponibilizada em alguns bancos de dados (revisados por FADIEL et al., 2005). A seqüência do genoma dos bovinos, que derivou do DNA extraído de uma única fêmea da raça Hereford, também foi determinada e uma primeira montagem já foi disponibilizada nos bancos de dados públicos (**Tabela 1**, revisados por FADIEL et al., 2005), mas os resultados deste projeto não foram publicados até o momento. Seqüências genômicas para outras espécies de animais domésticos também vêm sendo obtidas, utilizando-se das mesmas estratégias metodológicas (**Tabela 1**).

Em frangos, mais de 2,8 milhões de SNPs foram identificados a partir da comparação da seqüência do genoma do ancestral (*Gallus gallus*) com seqüências obtidas para três linhagens domesticadas: um macho de corte (*White Cornish*), uma fêmea de postura (*White Leghorn*) e outra fêmea de uma espécie ornamental (*Silkie* chinesa). A taxa total de substituição foi de cinco SNPs kb<sup>-1</sup> (WONG et al., 2004). Em bovinos, seqüências provenientes de outras raças, como a Holstein, Angus, Jersey, Limousin, Bhahman e Norwegian Red também estão sendo obtidas para a detecção de SNPs (WOMACK, 2005, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>).

Coleções de ESTs também vêm sendo estabelecidas para os tecidos de interesse econômico de diversas espécies domésticas. O banco de frango (*Gallus gallus*), por exemplo, conta hoje com mais de 599.000 ESTs, também disponibilizadas nos bancos de dados públicos (revisados por FADIEL et al., 2005). A coleção de ESTs obtidas para bovinos (*Bos taurus*), depositada no NCBI (dbEST), já totaliza 1.315.093 e para suínos (*Sus scrofa*) 641.896. ESTs para outras espécies de animais domésticos também vêm sendo obtidas (**Tabela 1**).

Além de permitir obter a seqüência e a posição dos genes no genoma, estas coleções de seqüências de DNA e RNA mensageiro são ainda base para a construção de plataformas de microarranjos, desenvolvidas para estudos de análise do padrão de expressão gênica em larga escala. Esta estratégia baseia-se na hipótese de que organismos com características fenotípicas divergentes apresentam expressão diferencial de genes relacionados a estas características. A visão global da expressão gênica fornece a compreensão de mudanças temporais e espaciais na atividade gênica durante o desenvolvimento celular e diferenciação, que contribui para a identificação de genes específicos ou de expressão diferenciada em raças ou linhagens distintas. Estes arranjos representam, portanto, ferramentas fundamentais para a determinação das funções biológicas de genes pelo padrão de expressão tecido-específico e conseqüentemente, para complementar as informações biológicas obtidas no mapeamento de QTLs e nos projetos de seqüenciamento, para promover a identificação dos genes associados a características complexas, como as de interesse econômico (ANDERSSON; GEORGES, 2004).

A alta performance desta técnica é exatamente a possibilidade de se determinar a expressão diferencial de milhares de genes num único experimento. COGBURN et al.



(2003) identificaram genes diferencialmente expressos em fígado de linhagens de frango submetidas à seleção divergente para ganho de peso, enquanto que estudos conduzidos por BOURNEUF et al. (2006), permitiram identificar genes expressos no fígado e que estão associados à deposição de gordura. Arranjos tecido-específicos já estão disponíveis para frango, desenvolvidos com base nos bancos de dados mencionados anteriormente, incluindo um arranjo intestino-específico contendo 3.072 transcritos (VAN HEMERT et al., 2003); um arranjo macrófago-específico contendo 4.906 transcritos (BLISS et al., 2005); um linfócito-específico contendo 3.011 clones (NEIMAN et al., 2001); um resposta imune-específico com 5.000 transcritos (SMITH et al., 2006); um contendo 11.000 transcritos identificados em células precursoras de coração (AFRAKHTE; SCHULTHEISS, 2004); e o microarranjo contendo ESTs obtidas em múltiplos tecidos do frango, contendo 32.773 transcritos, referentes à 28.000 genes de frango (BURNSIDE et al., 2005, <http://www.affymetrix.com/products/arrays/specific/chicken.affx>). Microarranjos também vêm sendo construídos a partir das seqüências disponíveis para bovinos. Um deles foi construído a partir de 6.887 transcritos associados à resposta imune inata, tendo sido utilizado para caracterizar os padrões de expressão de genes envolvidos no controle de doenças, tanto em bovinos quanto em ovinos (DONALDSON et al., 2005). Um total de 45.383 genes identificados na glândula mamária e sistema digestivo de bovinos também resultaram na construção de um microarranjo, que foi utilizado para a identificação de genes associados à resposta ao estrogênio (LI et al., 2006). Utilizando um microarranjo de oligonucleotídeos de bovinos, OLLIER et al. (2007) identificaram 161 genes diferencialmente expressos na glândula mamária, envolvidos no metabolismo da proteína do leite, lactose e lipídios, entre um grupo de caprinos com privação alimentar e outro grupo sem restrições alimentares. Em ovinos, DIEZ-TASCÓN et al. (2004) detectaram diferenças na expressão de genes envolvidos na resistência de nematódeos por microarranjos contendo 10.204 genes de bovinos. FAHRENKRUG (2007) reportou a construção de um microarranjo contendo 20.400 oligonucleotídeos, sintetizados com base na anotação de proteínas de suínos.

Mas a estratégia também apresenta suas limitações. Os microarranjos exigem o conhecimento prévio da seqüência do gene impresso à plataforma, o que limita a disponibilidade dos arranjos para todas as espécies de interesse. Problemas associados à

hibridização cruzada entre transcritos e seqüências-alvo (causada pela duplicação de genes) e a restrita sensibilidade dos arranjos de ESTs para transcritos pouco freqüentes, pobremente representados nas bibliotecas e normalmente genes regulatórios importantes, também são fatores limitantes desta estratégia. Mais importante, os arranjos contribuem para identificar vias metabólicas associadas à característica de interesse, mas ainda não o gene responsável.

**Tabela 1.** Situação dos projetos genomas de espécies de animais domésticos.

<b>Espécie</b>	<b>Genoma</b>	<b>Tamanho (Gpb)</b>	<b>Institutos ou Universidades associadas</b>	<b>dbEST</b>	<b>dbSNP depositados/validados</b>
Frango <sup>1</sup> <i>Gallus gallus</i>	Completo	1,25	Roslin Institute, Sanger Institute, Washington Univ	599.330	3.294.461 / 3.280.002
Bovino <sup>2</sup> <i>Bos Taurus</i>	Montagem	3,7	Cattle genome database, INRA, Texas A&M Univ, Roslin Institute	1.315.093	2.234.737 / 14.371
Suíno <sup>1</sup> <i>Sus scrofa</i>	Completo	2,8	Beijing Genomics Inst.	641.896	6.721 / 24
Ovino <sup>1</sup> <i>Ovis aries</i>	Incompleto	3,3	NHGRI	186.664	614 / 66
Peixe <sup>1</sup> <i>Danio rerio</i>	Completo	1,7	Washington Univ Sanger Institute	1.350.085	662.690 / 4.719
Caprino <sup>3</sup> <i>Capra hircus</i>	Incompleto	3,24	Parco Tecnologico Padano, CNR-ITB	637	615
Cachorro <sup>1</sup> <i>Canis familiaris</i>	Completo	2,4	NCBI, Berkeley Univ, FHCRC, Broad Institute, NHGRI	365.909	3.301.345 / 217.525
Cavalo <sup>1</sup> <i>Equus caballus</i>	Montagem	3,15	Univ Kentucky, USDA	36.914	-

<sup>1</sup>< <http://www.genomesonline.org/gold.cgi?want=Published+Complete+Genomes>>

<sup>2</sup><[http://www.genomesize.com/result\\_species.php?id=4196](http://www.genomesize.com/result_species.php?id=4196)>

<sup>3</sup><<http://www.itb.cnr.it/gosh/>>

## **Perspectivas do uso de estratégias genômicas em programas de melhoramento**

QTLs associados às variações genéticas das características economicamente importantes têm sido mapeados com sucesso na produção animal. O objetivo final destes estudos é identificar marcadores genéticos ligados a QTLs (marcadores em desequilíbrio de ligação) ou o(s) gene(s) responsável(is) pelo QTL (marcador direto), para que ele possa ser usado em seleção assistida por marcadores em programas de melhoramento. Limitações intrínsecas da estratégia quantitativa fazem com que estes objetivos sejam raramente alcançados. QTLs mapeados para a mesma característica em populações independentes oferecem um grande potencial de identificar QTLs consistentes. A disponibilidade de seqüências genômicas, de RNA mensageiro e de mapas de SNPs abre novas possibilidades para a identificação de QTLs. A análise de QTLs tem sido facilitada pela adoção de SNPs como marcadores na genotipagem, ao invés de microssatélites e marcadores do tipo RFLP, assim como na implantação de mapeamento por associação baseado no desequilíbrio de ligação entre marcadores e características importantes. A contribuição principal será a aplicação direta dos QTLs associados a marcadores em programas de melhoramento de linhagens comerciais. O grande número de SNPs identificados nestas espécies também estará eventualmente disponível na forma de microarranjos de oligonucleotídeos, abrindo a possibilidade de genotipagem em larga-escala, de um maior número de animais, rapidamente, com alta precisão e principalmente, com um preço praticável (MEABURN et al., 2005).

Como cada estratégia genômica tem suas vantagens e limitações, a proposta é integrar as informações obtidas pelo mapeamento de QTLs, estudo de genes candidatos e estudos de expressão diferencial, assim como as obtidas a partir da seqüência genômica e ESTs estabelecidas para as espécies de interesse, para identificar as mutações causais que influenciam as características de produção de uma maneira mais eficiente e consistente. A idéia é utilizar mapeamento de QTLs e o mapeamento fino para identificar regiões que contém QTLs; identificar genes diferencialmente expressos e que estejam localizados nestas regiões específicas do genoma, ou que indiquem qual o processo fisiológico relacionado ao QTL ali mapeado e, com base nas informações de mapeamento e expressão gênica, selecionar os genes candidatos para a identificação das mutações causais que expliquem as características fenotípicas de interesse.

Salienta-se que, uma vez identificada uma mutação associada a uma característica de interesse, é necessária a condução de estudos funcionais para estabelecer uma relação de causa e efeito entre a mutação e a característica fenotípica. Caso contrário, não é possível determinar se o polimorfismo está ligado ao gene responsável pela variação fenotípica e, neste caso, seria considerado com um marcador, ou se o polimorfismo é diretamente responsável pela variação fenotípica observada. Esta distinção é importante, porque o mesmo polimorfismo pode não estar ligado à característica fenotípica de interesse em outra população.

A partir desta revisão, damos os primeiros passos na direção da integração genômica das espécies de produção animal e estamos certos de que através dela é que a dissecação das características de interesse econômico será plenamente realizada e usufruída de maneira efetiva e em maior escala pelos programas de melhoramento genético animal.

## Referências Bibliográficas

ABASHT, B.; DEKKERS, J.C.; LAMONT, S.J. Review of quantitative trait loci identified in the chicken. **Poultry Science**, v.85, p.2079-96, 2006.

ADAMS, M.D.; KELLEY, J.M.; GOCAYNE, J.D.; DUBNICK, M.; POLYMEROPOULOS, M.H.; XIAO, H.; MERRIL, C.R.; WU, A.; OLDE, B.; MORENO, R.F.; KERLAVAGE, A.; McCOMBIE, W.R.; VENTER, J.C. Complementary DNA sequencing: expressed sequence tags and human genome project. **Science**, v.252, p.1651-1656, 1991.

AFRAKHTE, M.; SCHULTHEISS, T.M. Construction and analysis of a subtracted library and microarray of cDNAs expressed specifically in chicken heart progenitor cells. **Developmental Dynamics**, v.230, p.290-298, 2004.

ALFONSO L. Use of meta-analysis to combine candidate gene association studies: application to study the relationship between the ESR *PvuII* polymorphism and sow litter size. **Genetics, Selection and Evolution**, v.37, p.417-435, 2005.

ANDERSSON, L.; GEORGES, M. Domestic-animal genomics: deciphering the genetics of complex traits. **Nature Reviews Genetics**, v.5, p.202-212, 2004.

BARILLET, F.; ARRANZ, J. J.; CARTA, A. Mapping quantitative trait loci for milk production and genetic polymorphism of milk proteins in dairy sheep. **Genetics, Selection and Evolution**, v.37, p.S109–S123, 2005. Supplementum 1

BLISS, T.W.; DOHMS, J.E.; EMARA, M.G.; KEELER, C.L. JR. Gene expression profiling of avian macrophage activation. **Veterinary Immunology and Immunopathology** v.105, p. 289-299, 2005.

[BLOTT, S.](#); [KIM, J.J.](#); [MOISIO, S.](#); [SCHMIDT-KUNTZEL, A.](#); [CORNET, A.](#); [BERZI, P.](#); [CAMBISANO, N.](#); [FORD, C.](#); [GRISART, B.](#); [JOHNSON, D.](#); [KARIM, L.](#); [SIMON, P.](#); [SNELL, R.](#); [SPELMAN, R.](#); [WONG, J.](#); [VILKKI, J.](#); [GEORGES, M.](#); [FARNIR, F.](#); [COPPIETERS, W.](#) Molecular dissection of a quantitative trait locus: a phenylalanine-to-tyrosine substitution in the transmembrane domain of the bovine growth hormone receptor is associated with a major effect on milk yield and composition. **Genetics** v.163, p.253-266, 2003.

BOURNEUF, E.; HERAULT, F.; CHICAULT, C.; CARRE, W.; ASSAF, S.; MONNIER, A.; MOTTIER, S.; LAGARRIGUE, S.; DOUAIRE, M.; MOSSER, J.; DIOT, C.

Microarray analysis of differential gene expression in the liver of lean and fat chickens. **Gene** v.372, p.162-70, 2006.

BRYNE, P.F.; MCMULLEN, M.D. Defining genes for agricultural traits: QTL analysis and the candidate gene approach. **Probe**, v.7, p.24-27, 1996.

BURNSIDE, J.; NEIMAN, P.; TANG, J.; BASOM, R.; TALBOT, R.; ARONSAJN, M.; BURT, D.; DELROW, J. Development of a cDNA array for chicken gene expression analysis. **BMC Genomics** v.6, p.13-23, 2005.

CANO, E.M.; MARRUBE, G.; ROLDAN, D.L.; BIDINOST, F.; ABADB, M.; ALLAIN, D.; VAIMAN, D.; TADDEO, H.; POLI, M.A. QTL affecting fleece traits in Angora goats. **Small Ruminant Research**, In Press, 2006.

CARLSON, C.S.; EBERLE, M.A.; KRUGLYAK, L.; NICKERSON, D.A. Mapping complex disease loci in whole-genome association studies. **Nature** v.429, p.446-52, 2004.

CLOP, A.; MARCQ, F.; TAKEDA, H.; PIROTTIN, D.; TORDOIR, X.; BIBE, B.; BOUIX, J.; CAIMENT, F.; ELSEN, J.M.; EYCHENNE, F.; LARZUL, C.; LAVILLE, E.; MEISH, F.; MILENKOVIC, D.; TOBIN, J.; CHARLIER, C.; GEORGES, M. A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep. **Nature Genetics**, v.38, p.813-818, 2006.

COGBURN, L.A.; WANG, X.; CARRE, W.; REJTO, L.; PORTER, T.E.; AGGREY, S.E.; SIMON, J. Systems-wide chicken DNA microarrays, gene expression profiling, and discovery of functional genes. **Poultry Science**, v.82, p.939-951, 2003.

COLLINGS, F.S.; BROOKS, L.D.; CHAKRAVARTI, A. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetics variation. **Genome Research**, v.8, p.1229-1231, 1998.

DAVIES, G.; STEAR, M.J.; BENOTHMAN, M.; ABUAGOB, O.; KERR, A.; MITCHELL, S.; BISHOP, S.C. Quantitative trait loci associated with parasitic infection in Scottish blackface sheep. **Heredity**, v.96, p.252-258, 2006.

DE VRIES, A.G.; SOSNICKI, A.; GARNIER, J.P.; PLASTOW, G.S. The role of major genes and DNA technology in selection for meat quality in pigs. **Meat Science**, v.49, 1998. Supplementum 1 S245-S255.

DEKKERS, J.C.M. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: strategies and lessons. **Journal of Animal Science** v.82, 2004. Supplementum E313-328.

DIEZ-TASCÓN, C.; BAYÓN, Y.; ARRANZ, J.J.; LA FUENTE, F.; PRIMITIVO, F.S. Mapping quantitative trait loci for milk production traits on ovine chromosome. **Journal of Dairy Research**, v.68, p.389-397, 2001.

DONALDSON, L.; VUOCOLO, T.; GRAY, C.; STRANDBERG, Y.; REVERTER, A.; MCWILLIAM, S.; WANG, Y.; BYRNE, K.; TELLAM R. Construction and validation of a Bovine Innate Immune Microarray. **BMC Genomics**, v.6, p.135, 2005.

FADIEL, A.; ANIDI, I.; EICHENBAUM, K.D. Farm animal genomics and informatics: an update. **Nucleic Acids Research**, v.33, p.6308-6318, 2005.

FAHRENKRUG, S.C. Development of a swine protein-annotated oligonucleotide-microarray. In: Plant & Animal Genomes Conference, 15, 2007, San Diego. **Proceedings...**, communication no. W324:Swine. CDROM.

FENG, X.P.; KUHNLEIN, U.; AGGREY, S.E.; GAVORA, J.S.; ZADWORNÝ, D. Trait association of genetic markers in the growth hormone and growth hormone receptor genes in a White Leghorn strain. **Poultry Science**, v.76, p.1770-1775, 1997.

GRISART, B.; COPPIETERS, W.; FARNIR, F.; KARIM, L.; FORD, C.; BERZI, P.; CAMBISANO, N.; MNI, M.; REID, S.; SIMON, P.; SPELMAN, R.; GEORGES, M.; SNELL, R. Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. **Genome Research**, v.12, p.222-231, 2002.

GROBET, L.; MARTIN, L.J.R.; PONCELET, D.; PIROTTIN, D.; BROUWERS, B.; RIQUET, J.; SCHOEBERLEIN, A.; DUNNER, S.; MENISSIER, F.; MASSABANDA, J.; FRIES, R.; HANSET, R.; GEORGES, M. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscled phenotype in cattle. **Nature Genetics**, v.17, p.71-74, 1997.

HAEGEMAN, A.; WILLIAMS, J.L.; LAW, A.; van ZEVEEREN, A. PEELMAN, L.J. Mapping and SNP analysis of bovine candidate genes for meat and carcass quality. **Animal Genetics**, v.34, p.349-353, 2005.

HATEY, F.; TOSSER-KLOPP, G.; MARTINATO, C.C.; MULSANT, P.; GASSER, F. Expressed sequence tags for genes: a review. **Genetics Selection and Evolution**, v.30,



p.521-554, 1998.

HILLIER, L.W. et al. Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution. **Nature**, v.432, p.695-716, 2004.

JEON, J.T.; CARLBORG, O.; TORNSTEN, A.; GIUFFRA, E.; AMARGER, V.; CHARDON, P.; ANDERSSON-EKLUND, L.; ANDERSSON, K.; HANSSON, I.; LUNDSTROM, K.; ANDERSSON, L. A paternally expressed QTL affecting skeletal and cardiac muscle mass in pigs maps to the IGF2 locus. **Nature Genetics**, v.21, p.157-158, 1999.

KHATKAR, M.S.; THOMSON, P.C.; TAMMEN, I.; RAADSMA, H.W. Quantitative trait loci mapping in dairy cattle: review and meta-analysis. **Genetics, Selection, Evolution**, v.36, p.163-190, 2004.

KUHNLEIN, U.; NI, L.; WEIGEND, S.; GAVORA, J.S.; FAIRFULL, R.W.; ZADWORNÝ, D. DNA polymorphism in the chicken growth hormone gene: response to selection for disease resistance and association with egg production. **Animal Genetics**, v.28, p.116-123, 1997.

LI, R.W.; MEYER, M.J.; VAN TASSELL, C.P.; SONSTEGARD, T.S.; CONNOR, E.E.; VAN AMBURGH, M.E.; BOISCLAIR, Y.R.; CAPUCO, A.V. Identification of estrogen-responsive genes in the parenchyma and fat pad of the bovine mammary gland by microarray analysis. **Physiological Genomics**, v.27, p.42-53, 2006.

LIU, S.F.; JIANG, Y.L.; DU, L.X. Studies of BMPR-IB and BMP15 as candidate genes for fecundity in little tailed han sheep. **Yi Chuan Xue Bao**, v.30, p.755-760, 2003.

MEABURN, E.; BUTCHER, L.M.; LIU, L.; FERNANDES, C.; HANSEN, V.; AL-CHALABI, A.; PLOMIN, R.; CRAIG, I.; SCHALKWYK, L.C. Genotyping DNA pools on microarrays: tackling the QTL problem of large samples and large numbers of SNPs. **BMC Genomics**, v.6, p.52, 2005.

NAGARAJA, S.C.; AGGREY, S.E.; YAO, J.; ZADWORNÝ, D.; FAIRFULL, R.W.; KUHNLEIN, U. Trait association of a genetic marker near the IGF-I gene in egg-laying chickens. **The Journal of Heredity**, v.91, p.150-156, 2000.

NEIMAN, P.E.; RUDELLE, A.; JASONI, C.; LORING, G.; THOMAS, S.J.; BRANDVOLD, K.A.; LEE, R.M.; BURNSIDE, J.; DELROW, J. Analysis of gene expression during myc oncogene-induced lymphomagenesis in the bursa of Fabricius.

**Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.98, p.6378-6383, 2001.

NEZER, C.; MOREAU, L.; BROUWERS, B.; COPPIETERS, W.; DETILLEUX, J.; HANSET, R.; KARIM, L.; KVASZ, A.; LEROY, P.; GEORGES, M. An imprinted QTL with major effect on muscle mass and fat deposition maps to the IGF2 locus in pigs. **Nature Genetics**, v.21, p.155-156, 1999.

SCHMUTZ, J.; GRIMWOOD, J. Fowl Sequence. **Nature**, v.432, p.679-680, 2004.

SMITH, J.; SPEED, D.; HOCKING, P.M.; TALBOT, R.T.; DEGEN, W.G.; SCHIJNS, V.E.; GLASS, E.J.; BURT, D.W. Development of a chicken 5K microarray targeted towards immune function. **BMC Genomics**, v.7, p.49-59, 2006.

SOURDIOUX, M.; BREVELET, C.; DELABROSSE, Y.; DOUAIRE, M. Association of fatty acid synthase gene and malic enzyme gene polymorphisms with fatness in turkeys. **Poultry Science**, v.78, p.1651-1657, 1999.

TAUTZ, D. Hypervariability of simple sequences as a general source for polymorphic DNA markers. **Nucleic Acids Research**, v.17, p.6463-6471, 1989.

VAN HEMERT, S.; EBBELAAR, B.H.; SMITS, M.A.; REBEL, J.M. Generation of EST and microarray resources for functional genomic studies on chicken intestinal health. **Animal Biotechnology**, v.14, p.133-143, 2003.

VAN LAERE, A.S.; NGUYEN, M.; BRAUNSCHWEIG, M.; NEZER, C.; COLLETTE, C.; MOREAU, L.; ARCHIBALD, A.L.; HALEY, C.S.; BUYS, N.; TALLY, M.; ANDERSSON, G.; GEORGES, M.; ANDERSSON, L. A regulatory mutation in IGF2 causes a major QTL effect on muscle growth in the pig. **Nature**, v.425, p.832-836, 2003.

WALLING, G.A.; VISSCHER, P.M.; WILSON, A.D.; MCTEIR, B.L.; SIMM, G.; BISHOP, S.C. Mapping of quantitative trait loci for growth and carcass traits in commercial sheep populations. **Journal of Animal Science**, v.82, p.2234-2245, 2004.

WOMACK, J.E. Advances in livestock genomics: opening the barn door. **Genome Research**, v.15, p.1699-1705, 2005.

WONG, G.K. et al. A genetic variation map for chicken with 2.8 million single-nucleotide polymorphisms. **Nature**, v.432, p.717-722, 2004.