

# Aplicações e Perspectivas da Genômica no Melhoramento Genético de Aves.

*Mônica Corrêa Ledur e Jane de Oliveira Peixoto*

*Embrapa Suínos e Aves*

*mledur@cnpisa.embrapa.br*

## Introdução

O rápido avanço no desenvolvimento de tecnologias moleculares e equipamentos capazes de gerar e analisar dados em grande escala tem revolucionado a genômica, permitindo atingir patamares antes não vislumbrados. Essa evolução tem possibilitado um grande avanço do conhecimento dos genomas criando tanto expectativas como possibilidades reais de aplicação em várias áreas, da medicina à produção animal. A principal aplicação de metodologias genômicas para melhoria da produção avícola ocorre por meio da inclusão de informações genóticas em programas de melhoramento, que, de forma gradativa e cumulativa, visam melhorar a eficiência da seleção.

O avanço das técnicas moleculares vem permitindo um grande aumento na rapidez, quantidade e complexidade dos dados gerados, mudando o paradigma da Genética para uma ciência extremamente rica em dados. Dessa forma, o fator limitante tornou-se a análise e a interpretação desses dados, ao invés da geração dos mesmos, sendo necessário o avanço no desenvolvimento de metodologias de análise, ferramentas de bioinformática e estratégias de seleção.

As diversas metodologias desenvolvidas em suas respectivas fases de evolução da ciência vêm sendo utilizadas nas diferentes espécies, ajustadas às necessidades de cada uma delas. Neste artigo será abordado, de forma breve, o estado da arte da genômica de aves, com as principais metodologias utilizadas para a identificação de genes ou marcadores associados a características de interesse para a avicultura, bem como sua aplicação e perspectivas em programas de melhoramento genético de aves.

## Estado da arte

Ao contrário da pré-suposição de que características quantitativas são influenciadas por muitos genes de pequeno efeito, Lande (1981) sugeriu que poucos genes poderiam explicar uma proporção relativamente grande da variação genética para características quantitativas. Esses loci são conhecidos como loci que controlam características quantitativas (QTL). O desenvolvimento da genética molecular e áreas afins tem possibilitado a identificação de regiões de QTLs e de genes que atuam no controle de características de importância econômica. Deste modo, as informações moleculares poderão ser usadas como complemento em programas de melhoramento, através da seleção assistida por marcadores (MAS), ou pela seleção genômica, principalmente para características difíceis de serem medidas, de elevado custo de avaliação, de baixa herdabilidade e as limitadas pelo sexo, visando uma seleção mais efetiva.

Para que marcadores moleculares possam ser aplicados em programas de melhoramento de aves visando benefícios para a produção e qualidade do produto, estes primeiramente devem ser identificados e associados com características de interesse para a avicultura. O mapeamento de QTL e estudos de expressão gênica são procedimentos utilizados para decifrar parte do controle genético de características de interesse econômico.

A identificação de marcadores associados a QTLs em aves tem sido feita por meio da varredura de todo o genoma, utilizando-se marcadores microssatélites (análise de ligação) ou por estudos de genes candidatos (análise de associação simples). Com o desenvolvimento de mapas de polimorfismos de base única (SNPs - *Single Nucleotide Polymorphisms*) em alta densidade no genoma, tem sido possível a análise de associação desses SNPs genotipados em grande escala com características poligênicas. Também, resultados de expressão gênica obtidos por microarranjos têm sido utilizados como características quantitativas no mapeamento de regiões genômicas que afetam os níveis de expressão gênica associadas a características quantitativas (eQTL). Estudos de expressão gênica estão complementando esses achados, indicando genes que apresentam diferentes níveis de expressão e que podem conter a mutação causal que gera a expressão diferenciada.

Mais recentemente, outro tipo importante de variação genômica começa a ser explorada: as variações no número de cópias do DNA - *copy number variation* (CNV), que consistem em cópias adicionais ou deleções de segmentos de um genoma (Dear, 2009). Em aves, um consórcio envolvendo várias instituições identificou

CNVs no genoma da galinha. Como resultado, foi construído o primeiro mapa de CNV do genoma da galinha contendo variações entre raças e entre indivíduos da mesma raça (Crooijmans et al., 2010). Este tipo de variação genética poderá ser utilizado de forma semelhante aos SNPs.

Atualmente, vem sendo disponibilizados dados de sequências completas do genoma provenientes de sequenciamento de nova geração pelas plataformas 454 FLX da Roche, a Solexa da Illumina e mais recente a plataforma da Applied Biosystems, denominada SOLiD System. Esses dados, além de permitir a identificação de maior número de SNPs e CNVs, poderão ser incorporados em análises que permitam a integração das diferentes metodologias para o melhor entendimento da arquitetura genética das características poligênicas, bem como para a definição de direcionamentos e novas estratégias de seleção em programas de melhoramento.

Centenas de QTLs para várias características têm sido mapeados utilizando-se a análise clássica de ligação com populações F<sub>2</sub> em várias espécies. Em aves, 1863 QTLs descritos em 92 publicações, representando 208 características diferentes estão incluídas na base de dados de QTLs da galinha (<http://www.genome.iastate.edu/cgi-bin/QTLdb/GG/index>). Entretanto, o número de genes causais identificados e suas mutações funcionais são e continuarão sendo um grande desafio, uma vez que a região de QTL corresponde a muitos Mb de DNA, tornando difícil a seleção de genes candidatos. Também, há maior dificuldade na utilização dos marcadores que flanqueiam estes QTLs, devido à probabilidade destes estarem distantes da mutação causal.

Vários polimorfismos em genes candidatos também foram associados a características de interesse em aves, porém poucos foram validados e não há relatos sobre o uso destes na seleção (Ledur et al., 2007).

O sequenciamento do genoma da galinha (Hillier et al., 2004) permitiu a identificação de 2.8 milhões de polimorfismos de base única (Wong et al., 2004), tornando possível a realização de estudos de associação em grande escala, fazendo uso do desequilíbrio de ligação existente nas populações. Por meio do sequenciamento de nova geração (SOLiD), Rubin et al. (2010) identificaram mais de 7 milhões de SNPs e cerca de 1300 deleções utilizando 8 populações distintas de galinha doméstica e a ancestral *Red Jungle Fowl*.

O estudo de associação global do genoma (GWAS; *Genome-wide association studies*) é um procedimento validado para identificar *loci* responsáveis pela variação de características poligênicas, que consiste em correlacionar o genótipo de milhares de SNPs com fenótipos de interesse. Estudos de associação global do genoma têm possibilitado a identificação de *loci* que afetam várias doenças complexas (Yeager et al., 2007; WTCCC, 2007) e características quantitativas, como a altura em humanos (Visscher, 2008).

O desenvolvimento de painéis de SNPs de alta densidade em animais domésticos permitirá a detecção de QTLs para características de importância econômica através de estudos de associação com acurácia muito maior que com análise tradicional de ligação. O método mais simples de analisar GWAS é pela análise de associação com um único marcador (SMA; *Single Marker Association*). Análises com múltiplos marcadores são também utilizadas para reduzir o número de falsos positivos e aumentar o poder de detecção de QTLs (Li et al., 2006). Com o recente desenvolvimento do *Illumina Chicken SNP60K iSelect Beadchip* pelo *Whole Genome Marker Assisted Selection Consortium* (WGMAS), tornou-se possível também a realização deste tipo de estudos em galinhas.

Outra abordagem que utiliza esses painéis de SNPs em alta densidade é a seleção genômica (Meuwissen et al., 2001), que se baseia na divisão de todo o genoma em segmentos cromossômicos, definidos por marcadores adjacentes, e na estimação dos efeitos destes marcadores ou haplótipos simultaneamente em todo genoma. Desta forma, é possível capturar todos os QTLs que contribuem para a variação genética de determinada característica ao invés de um número limitado de QTL (Hayes et al., 2009). Os procedimentos de seleção genômica podem ser usados tanto para mapear QTLs como para prever valores genéticos genômicos de indivíduos com genótipos, mas sem fenótipos.

Diferentes metodologias têm sido propostas para a estimação de efeitos de haplótipos ou de marcadores simples nos segmentos cromossômicos para a seleção genômica. A diferença entre elas é a pressuposição que se faz acerca de suas variâncias (Silva, 2009). Algumas metodologias mais usadas na seleção genômica são os quadrados mínimos, a ridge regression juntamente com o BLUP e os métodos bayesianos, as quais vêm sendo aprimoradas, visando diminuir as diferenças entre os valores genéticos preditos e reais. Recentemente, várias metodologias de seleção genômica foram testadas utilizando um conjunto de dados simulados comum, em que os métodos bayesianos mostraram-se mais promissores que os demais, seguidos pelo BLUP (Lund et al., 2009).

## Aplicações na genética avícola

O setor de genética avícola de corte apresenta uma trajetória das mais interessantes dentre as cadeias produtivas agroindustriais no mundo. A constante competição demanda contínuos investimentos em tecnologia e inovação. O mercado mundial de genética avícola de corte é dominado por três empresas: a Cobb-Vantress, controlada pela americana Tyson Foods, a Aviagen, do grupo alemão Erich Wesjohann e a Hubbard, controlada pelo grupo francês Grimaud. Na avicultura de postura apenas duas empresas concentram o mercado, a Aviagen e a Hendrix Genetics. Nesse mercado competitivo, a inclusão de informações genômicas pode ser um fator crítico para o sucesso. O uso da genética molecular é uma solução atrativa para aumentar a intensidade e acurácia de seleção. Além do impacto na estimação dos valores genéticos, a seleção genômica assistida por marcadores (GWMAS) também permitirá a reestruturação de programas de melhoramento possibilitando a seleção direcionada para obtenção de produtos diversificados.

As principais empresas de genética no mundo visualizam o potencial que o uso de tecnologias genômicas tem para aumentar ganho genético e a flexibilidade dos programas de melhoramento genético para atender as necessidades dos consumidores e assim manter mercados existentes e ganhar novos mercados. Cientes dessa importância, essas grandes empresas tiveram a iniciativa de formar consórcios que unem os esforços e competências da indústria, Universidades e Institutos de pesquisa governamentais para a implementação de tecnologias genômicas em seus programas de melhoramento.

A Aviagen, uma das principais empresas de genética avícola, está comprometida em um grande projeto genômico que visa identificar SNPs associados a características de interesse em suas linhas puras. Nesse consórcio, a empresa conta com a parceria de diversas instituições que dominam tecnologias de ponta. Iowa State University, Auburn University e Wisconsin University, EUA, Institute of Animal Health (Compton) e Roslin Institute, UK. Na genotipagem em grande escala foi usado o ensaio GoldenGate® da Illumina para a discriminação dos alelos. O projeto foi desenvolvido em duas etapas onde foram escolhidos 6.000 SNPs que foram inicialmente testados em 1536 frangos de corte e posteriormente validados em 2000 aves. A Aviagen está avaliando a possibilidade de desenvolver um painel similar para perus.

A Hendrix Genetics e a Cobb-Vantress iniciaram em 2008 um projeto de 4 anos para a implementação da seleção genômica no melhoramento de aves. Juntas estas empresas suprem cerca de 50% da demanda mundial de aves de postura e de frango de corte, respectivamente. Essas empresas participam do *GWMAS Consortium* que conta com as seguintes parcerias: US Department of Agriculture (USDA), Purdue University, University of Wisconsin, EUA; University of Alberta, Canada; Norwegian University of Life Sciences, Norway; INRA, França e Wageningen University, Holanda. Esse consórcio participou da confecção do chip 60K SNP Illumina iSelect para o genoma da galinha. As informações para escolha dos marcadores foram obtidas por meio do sequenciamento Solexa e consultas a bases públicas. O principal objetivo do projeto é comparar a GWMAS partindo de informações desse painel de 60.000 marcadores com a seleção tradicional. Serão utilizadas inicialmente três gerações de seleção usando 5 linhagens comerciais duplicadas. A Hendrix realizará a avaliação a campo em 3 linhagens de poedeiras e a Cobb a validação para frango de corte em duas linhagens. Essas empresas também participam do consórcio CNV (Copy Number Variation).

O grupo Grimaud, subsidiário da Hubbard, iniciou em 2007 um projeto conjunto de pesquisa com a empresa de biotecnologia MetaMorphix para desenvolver marcadores genéticos associados ao desempenho de frangos de corte. Para isso foi utilizada a tecnologia GENIUS - Whole Genome System™ que permite o mapeamento e a caracterização de regiões de interesse no genoma da galinha, partindo da genotipagem de SNPs.

O primeiro grupo a anunciar as pesquisas com seleção genômica foi a Euribrid subsidiária da Hybro, em 2006. A iniciativa previa o uso de um chip customizado de 20.000 SNPs e de um software para trabalhar com esse tipo de informação. Essas tecnologias foram geradas em colaboração com a Universidade de Wageningen, Holanda. Atualmente, a genética desse grupo pertence a Cobb-Vantress, que se baseou nessa experiência da Hybro para ampliar suas pesquisas genômicas.

A divulgação dos resultados da utilização de informações genômicas é ainda restrita. Os resultados disponíveis se referem a abordagens iniciais como a identificação dos SNPs que estão segregando nas populações, como pode ser observado em Dekkers et al. (2010) e ao desenvolvimento de métodos estatísticos acurados e eficientes para determinar os valores genéticos usando informações dos marcadores moleculares. Contudo, mesmo sendo resultados iniciais as empresas tem considerado esses resultados promissores e mantém altos investimentos nessa área.

## **Pesquisas em genômica de aves no Brasil**

A Embrapa Suínos e Aves, em conjunto com a ESALQ/USP, iniciaram estudos em genômica de aves no Brasil em 1999 com o objetivo de mapear QTLs para características de interesse econômico para a avicultura. Posteriormente, os projetos na área de genômica levaram a formação da Rede de Genômica de Aves, que une esforços da Embrapa, Universidades e o direcionamento da Agroindústria. Além do mapeamento de QTL, a equipe vem desenvolvendo também estudos de genes candidatos e de expressão gênica. A integração desses resultados permitirá a identificação de genes que atuam no controle de características complexas e seu uso em programas de seleção, visando a melhoria da eficiência de produção e da qualidade do produto final.

Para esses estudos genômicos foi desenvolvida uma população F2 a partir do cruzamento entre linhagens divergentes, de corte e postura, que estão sendo utilizadas para identificar marcadores associados a características de crescimento, consumo e composição de carcaça, nas condições brasileiras de clima e manejo (Ledur et al., 2000). Vários QTLs já foram identificados e algumas associações de genes candidatos com características de interesse na avicultura foram detectadas. Os resultados obtidos até o momento têm sido divulgados em congressos e em publicações nacionais e internacionais e encontram-se disponíveis na página do projeto na EMBRAPA: <http://www.cnpsa.embrapa.br/genomafrango/genomafrango.html>.

Resumidamente, nos estudos de genes candidatos foram caracterizadas variantes alélicas em genes envolvidos no crescimento muscular e no metabolismo de gordura em aves. Alguns dos genes estudados foram: miostatina, MyoD, MRF4, Myf-5, miogenina, grelina, leptina e receptor da leptina. Por meio dessa abordagem se identificou um marcador genético potencial no gene do receptor da leptina para melhoria de rendimento de carcaça, peito e coxa em galinhas (Ninov et al., 2008), além de outros marcadores potenciais que estão sendo validados em população pura.

Como resultados da abordagem do mapeamento de QTLs no genoma da galinha, foram identificados e mapeados QTLs para características de desempenho, carcaça, peso de órgãos e também as associadas ao metabolismo e deposição de gordura (Nones et al., 2006; Ambo et al., 2009 e Campos et al., 2009). Além disso, foram utilizadas metodologias de análise de múltiplas características para mapeamento de QTL em galinhas. Essa metodologia permitiu mapear novas regiões do genoma associadas à caracteres de interesse para a avicultura, possibilitando discernir QTLs ligados de QTLs pleiotrópicos, o que não é possível pela análise de uma única característica. Outro procedimento utilizado foi a inclusão da interação entre QTL e sexo no mapeamento de regiões de interesse, permitindo identificar QTLs importantes apenas nos machos e outros com maior efeito em machos do que em fêmeas (Pinto et al., 2006).

Com base na população F2 da EMBRAPA, foram construídos os mapas de ligação de 23 cromossomos da galinha. Esses mapas de ligação confiáveis podem ser utilizados pela comunidade científica para mapeamento de QTL ou auxílio na localização de genes em aves, juntamente com os demais disponíveis na literatura (Nones et al., 2006, Ambo et al., 2008).

As próximas etapas dessa linha de pesquisa envolvem o mapeamento fino de regiões importantes previamente identificadas pela equipe, associadas a características de crescimento e carcaça, a identificação de genes candidatos por posição, com o uso de mapas densos de SNPs e a validação de marcadores importantes em linha pura. Outra linha de interesse é o mapeamento de QTLs associados à integridade óssea em aves, que além de estarem relacionados com problemas metabólicos e de produção, estão diretamente associados ao bem-estar animal.

## **Desafios e Perspectivas**

A identificação de genes responsáveis pela variação das características, suas mutações causais e seus efeitos ainda serão um grande desafio da genômica. As metodologias para estimar os efeitos dos SNPs também necessitam de ajustes contínuos. O aumento exponencial dos dados gerados vem exigindo maior complexidade dos modelos e software necessários para comportar as interações, especialmente a epistasia, a qual tem sido comprovadamente importante em aves (Ankra-Badu et al., 2010). Dessa forma, se esses efeitos epistáticos não forem considerados, associações importantes poderão não ser detectadas. Os avanços conseguidos na genômica até hoje têm rompido paradigmas, porém há a necessidade de avaliação contínua da associação e dos efeitos dos SNPs em gerações futuras, já que todos esses parâmetros são dinâmicos nas populações. Além disso, variações genéticas podem ser criadas a cada geração.

No que diz respeito às características de importância na avicultura, a identificação de marcadores genéticos associados a conversão alimentar, gordura na carcaça, a problemas metabólicos, como ascite e morte súbita e à outras doenças da produção como a coccidiose, prometem grandes benefícios para a cadeia produtiva avícola. Estas características estão altamente relacionadas com o custo na produção, que poderá ser melhorado significativamente com a seleção de aves mais eficientes e mais resistentes. Além disso, marcadores genéticos visando o aumento do rendimento de cortes nobres continuam a ser importantes, devido ao grande impacto econômico dessas características. Uma contribuição fundamental da genômica está em contornar possíveis problemas decorrentes de correlações genéticas indesejáveis existentes entre características sem, contudo, comprometer os ganhos genéticos já alcançados.

A incorporação de informações genômicas poderá definir o potencial competitivo das empresas de genética avícola. Os resultados obtidos até o presente são pouco divulgados, principalmente pelo fato de fazerem parte da estratégia dos programas de melhoramento genético de cada empresa, sendo estes confidenciais.

O custo de processamento de amostras e de genotipagem deverá ser reduzido com o avanço das tecnologias genômicas. A redução do custo com genotipagens é um fator crucial para a implementação da seleção genômica, especialmente em aves, onde o preço do pinto de um dia é extremamente baixo se comparado com outras espécies animais. Com os valores atuais, uma possível estratégia seria utilizar os chips de alta densidade para o estabelecimento de associações de SNPs com características de interesse e conseqüente descoberta de genes e de suas funções, e selecionar painéis de baixa densidade contendo os SNPs de maior relevância para uso na seleção, juntamente com os efeitos poligênicos.

## Referências

- Ambo, M., Campos, R. L. R., Moura, A. S. M. T., Boschiero, C., Rosario, M. F., Ledur, M. C., Nones, K., Coutinho, L. L. Genetic linkage maps of chicken chromosomes 6, 7, 8, 11 and 13 from a Brazilian resource population. **Scientia Agrícola**, **65**(5):447-452, 2008.
- Ambo M, Moura AS, Ledur MC, Pinto LF, Baron EE, Ruy DC, Nones K, Campos RL, Boschiero C, Burt DW, Coutinho LL. Quantitative trait loci for performance traits in a broiler x layer cross. **Animal Genetics**, **40**(2):200-208, 2009.
- Ankra-Badu et al.: Mapping main, epistatic and sexspecific QTL for body composition in a chicken population divergently selected for low or high growth rate. **BMC Genomics**, **11**:107, 2010.
- Campos RL, Nones K, Ledur MC, Moura AS, Pinto LF, Ambo M, Boschiero C, Ruy DC, Baron EE, Ninov K, Altenhofen CA, Silva RA, Rosário MF, Burt DW, Coutinho LL. Quantitative trait loci associated with fatness in a broiler-layer cross. **Animal Genetics**, **40**:729-736, 2009.
- Crooijmans, R., Fife, M., Fitzgerald, T., Schmidt, C., Kaiser, P., Redon, R., Groenen, M. Global Variation In Copy Number In The Chicken Genome, Plant & Animal Genomes XVIII Conference, 2010.
- Dear, P.H. Copy-number variation: the end of the human genome? **Trends in Biotechnology**, **27**:448-454, 2009.
- Dekkers, J.C.M., Stricker, C, Fernando, R.L. Garrick, D.J. Lamont, S.J O'Sullivan, N.P., Fulton, J.E. Arango, J. Settar, P., Kranis, A. McKay, J. Koerhuis, A. Preisinger. R. Implementation Of Genomic Selection In Egg Layer Chickens. Genome, Plant & Animal Genomes XVIII Conference, 2010.
- Hayes, B. J., Bowman, P. J. and Goddard, M. E. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. **Journal of Dairy Science**, **92**:433-443, 2009. doi:10.3168/jds.2008-1646
- Hillier, L.W. et al. Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives of vertebrate evolution. **Nature**, **432**:695-716, 2004.
- Lande, R. The minimum number of genes contributing to quantitative variation between and within populations. **Genetics**, **121**:185-199, 1981.
- Ledur, M. C.; Nones, K.; Moura, A. S. A. M. T.; Ribeiro, J. B.; Coutinho, L. L. O Uso de Marcadores Moleculares na Produção de Aves. In: Bridi, A. M., Fonseca, N. A. N., Silva, C. A., Pinheiro, J. W. Zootec 2007 - A zootecnia frente a novos desafios. Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR. p. 457-482, 2007.
- Ledur, M. C.; Zanella, E. L.; Schmidt, G. S.; Jaenisch, F. R. F.; Silva, V. S.; Ventura, L.; Coutinho, L. L. Divergence of strains and strain crosses used to develop new reference populations for QTL studies in poultry. In: WORLD'S POULTRY CONGRESS, 21., 2000, Montreal, Canadá. [Abstracts...] Montreal: 1CDROM
- Li J, Zhou Y, Elston RC: Haplotype-based quantitative trait mapping using a clustering algorithm. **BMC Bioinformatics**, **7**:258, 2006.
- Lund, M.S., Sahana, G., de Koning, D., Su, G., Carlborg, Ö. Comparison of analyses of the QTLMAS XII common dataset. I: Genomic selection. **BMC Proceedings**, **3**(Suppl 1):S1, 2009.

- Meuwissen, T. H. E., B. Hayes, and M. E. Goddard. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. **Genetics**, **157**:1819–1829, 2001.
- Ninov, K., Ledur, M. C., Nones, K., Coldebella, A., Bertol, T. M., Caetano, A. R., Coutinho, L. L. Polimorfismo de base única (SNP) no gene do receptor da leptina associado com características de rendimento e composição de carcaça de galinhas. In: Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal, 7., 2008, São Carlos, SP. Anais... São Carlos: SBMA, 2008.
- Nones K., Ledur M.C., Ruy D.C., Baron E.E., Melo C.M.R., Moura A.S.A.M.T., Zanella E.L., Burt D.W. & Coutinho L.L. Mapping QTLs on chicken chromosome 1 for performance and carcass traits in a broiler x layer cross. **Animal Genetics**, **37**:95-100, 2006.
- Pinto, L.F.B.; Packer, I.U.; Ledur, M.C.; Campos, R.L.R.; Moura, A.S.A.M.T.; Ambo, M.; Boschiero, C.; Nones, K.; Ruy, D.C.; Baron, E.E.; Pérez-Enciso, M.; Coutinho, L.L. Quantitative trait loci by sex interactions for performance and carcass traits in a broiler x layer cross. In: XII Reunión Nacional de Mejora Genética Animal, 28 a 30 de junio de 2006, Gijón, Asturias, Espanha, 8 p., CD Rom.
- Rubin, C-J., Zody, M.C., Eriksson, J., Meadows, J.R.S., Sherwood, E., Webster, M.T., Jiang, L., Ingman, M., Sharpe, T., Ka, S., Hallböök, F., Besnier, F., Carlborg, Ö., Bed'hom, B., Tixier-Boichard, M., Jensen, P., Siegel, P., Lindblad-Toh, K., Andersson, L. Whole-genome resequencing reveals loci under selection during chicken domestication, **Nature**, **464**: 587-591, 2010.
- Silva, M. V. G. B. Uso da seleção genômica no melhoramento genético de bovinos. Anais do II Simpósio de Biologia Molecular Aplicada à Produção Animal, 22 e 23 de junho de 2009, Embrapa Pecuária Sudeste, São Carlos, SP, Brasil, p. 35-48, 2009.
- The Wellcome Trust Case Control Consortium: Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. **Nature**, **447**:661-678, 2007.
- Visscher PM. Sizing up human height variation. **Nature Genetics** **40**(5): 489-490, 2008.
- Wong, G.K. *et al.* A genetic variation map for chicken with 2.8 million single-nucleotide polymorphisms. **Nature**, **432**:717-722, 2004.
- Yeager M, Orr N, Hayes RB, *et al.*: Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24. **Nature Genetics**, **39**:645-649, 2007.