

Corridas em homozigose para estimativa de autozigosidade e análise genômica em animais de produção

Arnaldo Basso Rebelato⁽¹⁾ e Alexandre Rodrigues Caetano⁽²⁾

⁽¹⁾Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, CEP 70910-900 Brasília, DF, Brasil. E-mail: arnaldo.br@me.com

⁽²⁾Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, Parque Estação Biológica, Avenida W5 Norte (Final), CEP 70770-917 Brasília, DF, Brasil. E-mail: alexandre.caetano@embrapa.br

Resumo – As corridas em homozigose (ROHs) são longos trechos genômicos em homozigose, identificáveis por meio de marcadores moleculares, que podem fornecer informações genômicas para estimativas precisas, utilizadas para caracterizar populações, determinar história evolutiva e informações demográficas, estimar níveis de consanguinidade e identificar assinaturas de seleção em animais de interesse zootécnico. Esta revisão tem por objetivo fazer um levantamento dos trabalhos sobre a eficiência de ROHs para essas finalidades. Fatores como deriva genética, seleção natural ou artificial, efeito fundador e número efetivo da população influenciam diretamente o tamanho e a distribuição das ROHs pelo genoma. Individualmente, a estimativa genômica de consanguinidade baseada em ROHs pode ser realizada por meio do índice F_{ROH} , que, em geral, é considerado mais preciso do que índices baseados em outros tipos de informações genômicas ou genealógicas. Altas frequências de ROHs específicas em uma população podem ser utilizadas para identificar assinaturas de seleção. Os resultados de trabalhos recentes com ROHs em animais domésticos têm mostrado a eficiência de seu uso para caracterização de rebanhos, de forma confiável e acessível, a partir de informações genômicas.

Termos para indexação: assinaturas de seleção, autozigose, F_{ROH} , genotipagem, polimorfismo de nucleotídeo único, SNPs.

Introdução

O processo de domesticação de animais de produção, seguido, nas últimas décadas, de intensa seleção direcional com uso de métodos quantitativos, resultou em incrementos genéticos significativos nas características de adaptação, tipo e produção (Randhawa et al., 2016). Como consequência, pôde-se observar drásticas reduções no tamanho efetivo da população (Falconer & Mackay, 1996) e prejuízos produtivos devido a altas taxas de consanguinidade (Reverter et al., 2017) em raças sob seleção intensa (Scraggs et al., 2014; Zavarez et al., 2015).

O equilíbrio entre altas taxas de ganhos genéticos e perda de diversidade genética faz com que programas de melhoramento tenham de considerar e controlar as taxas de acasalamentos endogâmicos nas populações em questão (Peripolli et al., 2017). Tradicionalmente, informações genealógicas são utilizadas nesses processos, mas erros aleatórios nos vários passos necessários para coleta, anotação, registro e armazenamento das informações de parentesco podem ter sérias consequências negativas e levar a aumentos indesejados nos níveis de autozigosidade

(Curik, et al., 2014; Hudson et al., 2015; Zavarez et al., 2015). Dessa forma, a utilização de dados genômicos para complementar ou corrigir dados genealógicos existentes pode impactar positivamente os ganhos genéticos obtidos a longo prazo (Hudson et al., 2015; Marras et al., 2015; Zhang et al., 2015b).

Os primeiros estudos com marcadores moleculares para auxiliar o melhoramento animal datam do final da década de 1980 e, baseados em poucos marcadores e técnicas de alto custo, geraram resultados duvidosos quanto à eficiência e à viabilidade da utilização de dados genômicos para produção animal (Caetano, 2009). Porém, a associação de tecnologias para fabricação de microarranjos de DNA com métodos moleculares desenvolvidos para genotipar marcadores polimórficos de base única, do inglês “single nucleotide polymorphisms” (SNPs), levou ao desenvolvimento de painéis com milhares de marcadores que permitem extensa avaliação do genoma em uma fração do tempo e do custo de metodologias anteriores (Caetano, 2009; Silva et al., 2015).

Definidas como longos trechos ininterruptos do genoma que apresentam genótipos em homozigose (Lencz et al., 2007), as corridas em homozigose,



do inglês “runs of homozygosity” (ROHs), podem ser identificadas mediante análise de painéis de SNPs, preferencialmente com alta densidade, acima de 50.000 SNPs. Análises direcionadas dos dados gerados com esses painéis permitiram o surgimento de trabalhos para identificar e caracterizar ROHs em diferentes espécies (Curik et al., 2014). Além disso, as análises secundárias das ROHs podem ser utilizadas para: identificação e monitoramento da taxa de consanguinidade em animais de produção; mapeamento e identificação de alelos deletérios recessivos; caracterização da demografia, da estrutura e do histórico de populações; e estimativa genômica de parentesco e autozigosidade individual e populacional (Saura et al., 2015; Peripolli et al., 2017).

Atualmente, a genotipagem de SNPs com chips de DNA oferece a solução mais consistente e de menor custo para geração de dados em alta definição (Silva et al., 2015). Esta metodologia vem sendo utilizada para realização de trabalhos de identificação e uso de ROHs em espécies de animais de produção, como bovinos (Zavarez et al., 2015; Zhang et al., 2015a; Mastrangelo et al., 2016; Szmatoła et al., 2016; Reverter et al., 2017), ovinos (Al-Mamun et al., 2015; Beynon et al., 2015), equinos (Metzger et al., 2015), suínos (Gomez-Raya et al., 2015; Saura et al., 2015), aves (Wolc et al., 2015), felinos (Bertolini et al., 2016) e abelhas (Fuller et al., 2015). Na Tabela 1, há um breve resumo dos objetivos e das conclusões de trabalhos recentes, relacionados a diferentes usos de ROHs com animais de interesse zootécnico.

Nesta revisão, são apresentadas informações sobre ROHs, seus métodos de identificação e suas diferentes aplicações em estudos que podem impactar positivamente a produção animal, principalmente quanto a estimativas genômicas para caracterização de uma população tendo em vista o monitoramento da autozigosidade e de suas implicações.

Corridas em homozigose

O termo ROHs foi utilizado, pela primeira vez, para denominar trechos de 100 ou mais SNPs consecutivos, com ausência de heterozigotos ou genotipagens perdidas, em um único cromossomo (Lencz et al., 2007). As ROHs foram inicialmente identificadas em cromossomos humanos (Broman & Weber, 1999), em

razão de esta ser a única espécie com ampla cobertura do genoma à época, condição necessária para a correta identificação de ROHs (Purfield et al., 2012). Estudos sobre o tamanho e a distribuição de ROHs em outras espécies animais só foram realizados cerca de oito anos depois (Gibson et al., 2006), quando surgiram os primeiros painéis de SNPs de alta densidade para animais de produção.

O processo de formação de ROHs pode ser visualizado na Figura 1, em que o indivíduo A representa o ancestral comum dos pais D e E do indivíduo F. O fragmento ROH do indivíduo F, assim como o cromossomo homólogo do ancestral comum A, que deu origem a essa ROH, está representado em verde. As demais cores indicam fragmentos de cromossomo não originários do cromossomo homólogo do indivíduo A (Gomez-Raya et al., 2015).

A correta identificação de ROHs depende do controle de alguns fatores, como qualidade da genotipagem, tamanho mínimo das ROHs e número de heterozigotos permitidos, os quais podem comprometer a estimativa em razão de eventuais erros de genotipagem (Ferenčaković et al., 2013b). O tipo de chip utilizado na obtenção dos dados também influencia na identificação das ROHs, pois a ampla cobertura do genoma permite a identificação de um maior número de corridas. Deve-se ressaltar que chips com densidades superiores a 50.000 SNPs são necessários para detectar, com precisão, ROHs menores que 5,0 Mb (Purfield et al., 2012; Zhang et al., 2015a).

Painéis de marcadores SNP de alta densidade, para animais de produção, tornaram-se disponíveis somente a partir de 2008 (Caetano, 2009). Atualmente, existem chips de genotipagem de alta densidade para inúmeras espécies de interesse zootécnico, que permitiram estudos para identificar ROHs para essas espécies (Curik et al., 2014). Os resultados obtidos têm confirmado o potencial destas corridas para identificar regiões genômicas de interesse. A caracterização das ROHs em diferentes populações, raças ou linhagens de uma espécie é importante para que se obtenham informações acerca da história evolutiva (Metzger et al., 2015; Sorbolini et al., 2015; Zavarez et al., 2015), demográficas (Bosse et al., 2012) ou relacionadas à consanguinidade de uma população (Marras et al., 2015).

Tabela 1. Estudos recentes com corridas em homozigose (ROHs) para detecção de autozigosidade, identificação de assinaturas de seleção e caracterização de populações de animais de interesse zootécnico.

Autor	Ano	Painel de SNPs	Espécie	Objetivo da utilização de ROHs	Conclusões
Gomez-Raya et al.	2015	35K	Suína	Obter novos coeficientes de autozigosidade baseados no tamanho e na distribuição de ROHs e compará-los com frequência de ROH (F_{ROH}) e informações de pedigree (F_{PED})	Novos coeficientes de autozigosidade forneceram informações adicionais sobre consanguinidade recente
Howard et al.	2015	54K	Bovina	Identificar regiões do genoma que sofreram perda de diversidade devido à consanguinidade e determinar a relação entre efeitos aditivos e ROH	Há múltiplas regiões associadas a $ROH < 4$ Mb, na população estudada, tendo-se identificado correlação entre efeito genético aditivo e $ROH < 4$ Mb, indicio de influência da localização geográfica na homozigosidade
Kim et al.	2015	54K	Bovina	Identificar associação entre ROH e coeficientes de consanguinidade (F), bem como analisar as ROHs identificadas em população de bovinos leiteiros	ROHs refletem homozigosidade fortemente influenciada por seleção artificial recente
Kim et al.	2015	54K	Bovina	Identificar assinaturas de seleção em bovinos da raça Jersey sob seleção intensa desde 1960 e compará-las pelo método de identificação de assinaturas de seleção por haplótipo estendido	A análise das ROHs estimadas possibilita a eficiente identificação de assinaturas de seleção
Marras et al.	2015	54K	Bovina	Comparar F_{ROH} com coeficiente de matrizes de parentesco genômico (F_{GRM}) e F_{PED} , em cinco diferentes raças bovinas	A ROH é uma ferramenta poderosa para estimar o coeficiente de consanguinidade
Metzger et al.	2015	50K	Equina	Identificar assinaturas de seleção em cavalos melhorados e não melhorados	O tamanho e a frequência de ROHs variam de acordo com a diversidade populacional e a pressão de seleção
Saura et al.	2015	60K	Suína	Detectar regiões genômicas responsáveis por perda de variabilidade genética em características reprodutivas de suínos melhorados	Estimativas genômicas baseadas na presença ou na ausência de ROHs são alternativa viável para detecção da perda de variabilidade por consanguinidade
Zavarez et al.	2015	777K	Bovina	Caracterizar níveis de autozigosidade, baseado em ROHs, em população de bovinos da raça Nelore	A análise de ROH possibilita caracterizar rebanhos quanto aos seus níveis de endogamia, além de identificar regiões do genoma com possíveis assinaturas de seleção para a raça
Zhang et al.	2015	54K	Bovina	Comparar diferentes estimadores de coeficiente de consanguinidade, calculados a partir de informações de pedigree, com dados provenientes de chip de 50K SNP e de sequenciamento completo e estimativa baseada em ROH	F_{ROH} reflete níveis diretos de homozigosidade por não ser influenciada por frequências alélicas, enquanto F_{PED} é limitada em razão de sua dependência de informações corretas de pedigree
Zhang et al.	2015	Genoma completo	Bovina	Estudar padrões de ROH para verificar o efeito da pressão de seleção e da demografia no aumento da frequência de sequências deletérias e não deletérias dentro de ROHs	A ROH é eficiente para detectar variantes funcionais em populações de bovinos, e contribui para melhor compreensão dos efeitos da endogamia e da seleção nessas populações
Mastrangelo et al.	2016	54K	Bovina	Quantificar a consanguinidade a partir de informações de ROHs estimadas em três diferentes raças bovinas de importância econômica	Valores de consanguinidade em três raças de bovinos, a partir da detecção e da distribuição de ROHs, evidenciaram a necessidade da implementação de programas de conservação com vistas ao controle dos níveis de consanguinidade
Gurgul et al.	2016	54K	Bovina	Comparar F_{ROH} , F_{GRM} e F_{PED} , testar a correlação entre esses coeficientes, e analisar se ROH ou GRM pode ser interessante para estimar consanguinidade recente em gado holandês	Correlações entre F_{ROH} e F_{PED} tendem a aumentar com o aumento de informações de pedigree, e são indicativas de que F_{ROH} é mais indicada para estimar consanguinidade recente
Szmatola et al.	2016	54K	Bovina	Caracterizar ROH em quatro diferentes raças bovinas e identificar regiões do genoma com alta frequência de ROH que tenham sofrido seleção direcional	O tamanho e a distribuição de ROHs variam de acordo com a raça ou comerciais, e possíveis assinaturas de seleção
Reverter et al.	2017	729K 71K 19K	Bovina	Comparar F_{GRM} , coeficiente de homozigosidade (F_{ROH}) e F_{ROH} como estimadores de consanguinidade, com uso de dados de três densidades de painéis distintas em zebrinos	Em populações heterogêneas (animais cruzados), medidas de endogamia não dependentes da frequência alélica, como F_{HOM} e F_{ROH} , são mais indicadas para estimar a endogamia

Programas utilizados para identificação de ROHs

Atualmente, os programas mais utilizados para identificação de ROHs são o Plink v1.07 (Purcell et al., 2007) e o SNP & Variation Suite (SVS) da Golden Helix (Curik et al., 2014). Entretanto, é possível encontrar na literatura outros, como o Beagle e o Germline, que também já foram utilizados para essa finalidade (Howrigan et al., 2011).

O programa Plink v1.07 utiliza uma janela deslizante para identificar tanto ROHs como trechos consecutivos que contenham um número mínimo de SNPs, em homozigose, dentro de uma distância mínima, pré-especificada. Esse método permite ao programa detecções básicas dos trechos em homozigose identificados pela janela deslizante, e cabe ao usuário definir apenas o parâmetro “tamanho mínimo” do segmento a ser identificado (Curik et al., 2014).

O Plink está disponível para download gratuito nas plataformas Linux, MS-DOS, Apple Mac e C/C++ source (Plink..., 2017). A gratuidade do programa é sua grande vantagem em relação ao SVS da Golden Helix, cujo elevado custo, acima de US\$ 1.000 anuais (Golden Helix, 2017), é justificado em razão de sua grande capacidade de gerenciamento de dados, design amigável, qualidade do material produzido e assistência garantida.

O programa SVS não utiliza janelas deslizantes, mas considera todo SNP em homozigose como um possível início de uma nova ROH. Cada SNP é classificado como “em homozigose”, “em heterozigose” ou “genotipagem perdida”, e fornece o conjunto de trechos com número de SNPs em homozigose maior que o especificado para cada cromossomo e cada indivíduo. Posteriormente, um segundo algoritmo agrupa os trechos calculados em conjuntos (“clusters”) e fornece uma lista com o número mínimo de indivíduos que contêm esses trechos em comum. Este método, mais moderno e complexo, permite ao usuário definir conjuntos de parâmetros, como tamanho mínimo de ROH em pares de bases e em números de SNPs, densidade mínima, intervalo (“gap”) máximo, e número máximo de heterozigotos permitidos e de genotipagens perdidas (Curik et al., 2014).

Fatores que influenciam a formação de padrões de ROH

Os processos de seleção natural e artificial podem alterar padrões genotípicos e produzir padrões contrastantes em populações submetidas a pressões seletivas distintas (Sorbolini et al., 2015). A seleção de um pequeno número de animais superiores tende a reduzir a variabilidade fenotípica observada, além de levar a um remodelamento do genoma dos animais de produção, com a geração de padrões de ROH (Kim et

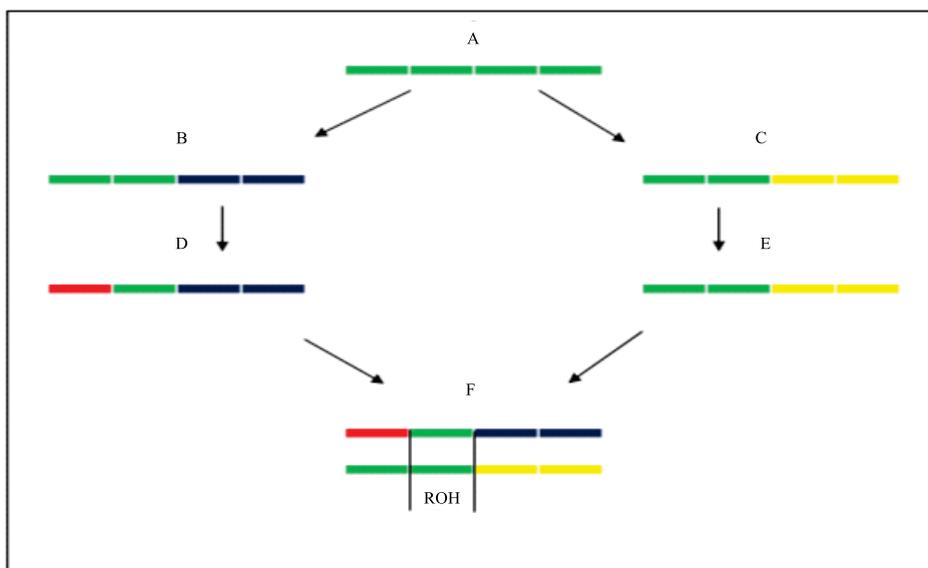


Figura 1. Representação da formação de corridas em homozigose (ROHs). O indivíduo F apresenta uma ROH (em verde) formada pelo pareamento de trechos em homozigosidade do cromossomo homólogo de um ancestral comum A.

al., 2013), devido ao aumento da homozigosidade nas regiões genômicas próximas ao locus que controla as características de interesse (Zhang et al., 2015b). Regiões genômicas que contêm o locus que passou por seleção artificial apresentam, em geral, maior concentração de ROHs (Metzger et al., 2015).

Fatores demográficos que levam à deriva genética e a pressões seletivas naturais ou artificiais também podem causar modificações genômicas nas espécies (Ramey et al., 2013). O aumento da intensidade de seleção observado nas últimas décadas, nos programas de melhoramento genético, aliado à utilização de um pequeno número de animais como reprodutores, tem contribuído para redução do tamanho efetivo das populações de animais de interesse zootécnico. Isso contribui para o aumento da consanguinidade e da deriva genética, bem como para a diminuição da variabilidade genética (Peripolli et al., 2017), o que gera uma tendência de ROHs longas nas populações de animais que foram submetidas a essas condições.

Por definição, ROHs são longos trechos ininterruptos de genótipos em homozigose, como previamente mencionado. Esses trechos são gerados por acasalamentos consanguíneos (Ferenčaković et al., 2013a) e, portanto, seu tamanho varia de acordo com o número de gerações em que estes acasalamentos ocorreram. Assim, o tamanho das ROHs em um rebanho tende a diminuir a cada geração. A observação de longos trechos em homozigose, isto é, de ROHs longas, indica alta consanguinidade entre os indivíduos (Curik et al., 2014), proveniente de acasalamentos consanguíneos recentes na população.

As diferenças entre padrões de ROH sugerem que a seleção artificial altera a autozigosidade no genoma (Metzger et al., 2015; Szmatoła et al., 2016; Peripolli et al., 2017). Eventos de seleção e/ou deriva resultam na formação de ROHs longas (Pemberton et al., 2012; Howard et al., 2015), que, posteriormente, sofrem efeitos de recombinação e mutação, o que faz com que as ROHs herdadas diminuam de tamanho a cada geração sucessiva (Curik et al., 2014).

Caracterização de populações por meio de ROHs

A extensão e a frequência das ROHs são utilizadas para fornecer informações sobre a ascendência de um indivíduo ou sobre a estrutura e o histórico da

população da qual ele é proveniente (Howrigan et al., 2011; Purfield et al., 2012). A distribuição de ROHs pelo genoma não é aleatória e nem uniforme, mas fortemente dependente das taxas de recombinação e mutação locais (Bosse et al., 2012), bem como de outras forças evolutivas (Ramey et al., 2013). Desse modo, a formação e a distribuição das ROHs pelo genoma é resultado da combinação de variáveis genômicas, como taxa de recombinação, e de sinais de seleção direcional recente (Pemberton et al., 2012).

Em animais de produção, são esperadas ROHs mais longas que as encontradas em populações humanas, em razão dos processos de seleção artificial e dos tamanhos efetivos populacionais reduzidos (Curik et al., 2014). Raças e linhagens especializadas de animais de produção são normalmente submetidas à intensa seleção de pacotes de alelos, o que tem efeito positivo sobre características produtivas, reprodutivas ou de padrão racial. Assim, é comum que altas taxas de endogamia sejam observadas e, conseqüentemente, ROHs sejam distribuídas em abundância pelo genoma e presentes em altas frequências nessas populações (Zavarez et al., 2015; Zhang et al., 2015a).

A análise do tamanho, da posição e da frequência das ROHs pelo genoma pode fornecer informações sobre características genômicas, taxa de recombinação e direção de seleção, bem como evidenciar a relação entre populações distintas (Bosse et al., 2012; Metzger et al., 2015). ROHs longas comumente indicam pressões de seleção intensas (Metzger et al., 2015) e eventos de consanguinidade recentes (Al-Mamun et al., 2015), enquanto ROHs curtas sugerem perda de diversidade genética, seja por efeito de gargalo ou por efeito fundador (Al-Mamun et al., 2015) ou por eventos de consanguinidade antigos na população (Howrigan et al., 2011).

Metzger et al. (2015), ao estudar padrões de ROHs em diferentes populações de cavalos, observaram variações no número e na frequência das corridas entre animais de raças definidas e cruzados. De acordo com os autores, pode haver uma relação entre padrões específicos de ROH e histórico de pressões seletivas naturais ou artificiais. Saura et al. (2015) relataram perdas de variabilidade genética em razão do melhoramento genético, por meio da identificação ou não de ROHs no genoma de suínos melhorados. Szmatoła et al. (2016) também verificaram padrões distintos de ROH, em três populações de bovinos:

nativas, submetidas a processos de conservação e comerciais. Os resultados obtidos são indicativos de que, uma vez conhecido o padrão de ROH de espécies, raças ou populações, é possível determinar a história evolutiva ou as informações demográficas que as caracterizam.

Estimativa da consanguinidade pela análise da frequência de ROHs (F_{ROH})

A autozigose ocorre quando indivíduos acasalados, que possuem ancestrais comuns, transmitem segmentos cromossômicos idênticos por descendência, do inglês “identical by descent”, para sua progênie. A avaliação desses segmentos permite calcular o coeficiente de endogamia, ou seja, o “inbreeding coeficiente” (F), usado para estimar o nível de autozigosidade de um indivíduo com um ou mais ancestrais em comum. A partir desse coeficiente, é possível determinar a probabilidade dos alelos em uma região aleatória do genoma serem idênticos por descendência (Wright, 1922).

Tradicionalmente, utilizam-se dados fornecidos pelo pedigree para compor a matriz de relacionamento “A”, obtida por meio do valor esperado da proporção de loci idênticos por descendência (VanRaden, 1992), o qual é calculado pela expressão:

$$A_{ii} = \sum L^{ij}D_{ij}$$

em que A_{ii} é o i -ésimo elemento da diagonal da matriz A, o que é equivalente ao coeficiente de parentesco do i -ésimo animal mais 1.

Informações genômicas podem ser utilizadas para estimar a autozigosidade de uma população (McQuillan et al., 2008) de forma rápida, confiável e com baixo custo (Silva et al., 2015). Nesse caso, a matriz de parentesco A, baseada em informações de pedigree, é substituída pela matriz de parentesco genômica “G”, que é construída a partir de informações provenientes de painéis de marcadores, geralmente de alta densidade. Os coeficientes de parentesco são obtidos pela proporção de loci idênticos por estado e são capazes de capturar mais informações que o coeficiente tradicional (Pértille et al., 2016). Existem quatro coeficientes de parentesco que podem ser estimados a partir de informações genômicas: F_{UNI} , de gametas unidos; F_{HOM} , de homozigosidade; F_{GRM} , de matrizes de parentesco genômico; e F_{ROH} , de ROHs (Zhang et al., 2015a), descritos a seguir.

Segundo Wright (1922), o coeficiente F_{UNI} pode ser estimado a partir da correlação entre gametas unidos, a partir da fórmula (Yang et al., 2011):

$$F_{UNI} = [X_i^2 - (1 + 2p_i)x_i + 2p_i^2] / 2p_i(1 - p_i)$$

em que p_i é a fração observada do primeiro alelo no locus i , e x_i é o número de cópias do alelo referência.

A estimativa de F_{HOM} é baseada no excesso de homozigosidade, conforme Wright (1922), e obtida com a seguinte fórmula (Yang et al., 2011):

$$F_{HOM} = (HOM_O - HOM_E) / (1 - HOM_E) = \frac{1 - x_i(2 - x_i) / 2p_i(1 - p_i)}{1 - HOM_E}$$

em que HOM_O e HOM_E são o número de genótipos em homozigose observados e esperados, respectivamente; p_i é a fração observada do primeiro alelo no locus i ; e x_i é o número de cópias do alelo referência.

F_{GRM} é uma estimativa da relação genética de um indivíduo com ele mesmo, obtida a partir da diagonal principal da matriz de relacionamento genômico (GRM), com dados de genotipagem provenientes de painéis de SNPs de alta densidade (VanRaden, 2008), de acordo com a expressão:

$$F_{GRM} = [x_i - E(x_i)]^2 / [2p_i(1 - p_i) - 1] = \frac{(x_i - 2\hat{p}_i)^2}{[2p_i(1 - p_i) - 1]}$$

em que p_i é a fração observada do primeiro alelo no locus i , e x_i é o número de cópias do alelo referência.

A F_{ROH} é calculada a partir do somatório de ROHs estimadas, separadas em diferentes tamanhos mínimos de corridas. Essa frequência pode ser definida como a proporção do genoma autossômico em ROH em relação ao genoma autossômico coberto por SNPs (McQuillan et al., 2008), como:

$$F_{ROH} = \sum L_{ROH} / L_{auto}$$

em que $\sum L_{ROH}$ representa o total de ROHs acima de um tamanho mínimo especificado (L_{ROH}), identificado em um indivíduo; e L_{auto} é o tamanho total do genoma autossômico coberto por SNPs.

As estimativas de autozigosidade obtidas a partir do coeficiente de endogamia (F), calculado com informações genômicas, geralmente são mais precisas do que a calculada a partir de informações de pedigree (F_{PED}), uma vez que esta última ignora a endogamia nos fundadores do rebanho, para os quais não se tem informação de pedigree (neste caso, assume-se $F=0$). Além disso, F_{PED} também desconsidera os efeitos amostrais decorrentes da seleção (Curik et al., 2014; Zhang et al., 2015a). Os primeiros estudos com animais domésticos a utilizar F_{ROH} tinham como foco comparar F_{ROH} , estimativa baseada em comprimento de ROH,

com F_{PED} , estimativa baseada em informações de pedigree (Curik et al., 2014; Sölkner et al., 2010). Nesta comparação, F_{ROH} mostrou-se mais eficiente que F_{PED} e foi indicada como alternativa interessante para se corrigir erros de pedigree (Hudson et al., 2015).

Os trabalhos com a estimativa de F_{ROH} em animais domésticos surgiram após a década de 2010. Ferencaković et al. (2011), devido aos bons resultados verificados no estudo de ROHs em humanos, utilizaram dados de bovinos genotipados e de seus pedigrees para estabelecer uma correlação entre as estimativas de F_{ROH} e F_{PED} . Os autores identificaram alta correlação (0,68) quando utilizaram informações de pedigree completo (F_{PEDT}). Correlações positivas entre essas estimativas também foram relatadas por Marras et al. (2015), que encontraram valores entre 0,66 e 0,70, de acordo com a raça utilizada, e por Mastrangelo et al. (2016), que obtiveram correlações ainda mais expressivas, entre 0,83 e 0,95, com uso de diferentes raças de bovinos leiteiros.

As estimativas de consanguinidade baseadas em ROHs (F_{ROH}) normalmente excedem as identificadas pelo pedigree. Ferencaković et al. (2011) constataram vantagem do índice proveniente de ROHs, o qual, quando calculado para segmentos >1 Mb ($F_{ROH} > 1$ Mb), foi capaz de identificar eventos de consanguinidade antigos e que não foram identificados pelas estimativas de F_{PED} . Scraggs et al. (2014), ao estudar bovinos puros de origem, observaram média superior da estimativa genômica F_{ROH} , em comparação à média de F_{PED} , o que corrobora o entendimento de que F_{ROH} fornece informações adicionais sobre consanguinidade recente, quando comparada a F_{PED} (Gomez-Raya et al., 2015).

Considerando diferentes estimativas obtidas a partir de informações genômicas (F_{UNI} , F_{HOM} , F_{GRM} e F_{ROH}), a de consanguinidade individual baseada em ROHs (F_{ROH}) é a mais precisa (Marras et al., 2015; Zhang et al., 2015b; Gurgul et al., 2016). Isso porque se trata de uma medida direta de homozigotidade, calculada com informações moleculares, e é menos suscetível a efeitos de seleção e a erros decorrentes de variações amostrais na fase de geração de gametas (Marras et al., 2015), o que não ocorre com as demais estimativas genômicas, que são influenciadas pela frequência alélica. Dessa forma, o índice F_{ROH} apresenta-se como estimativa mais precisa que as de consanguinidade obtidas a partir de informações de pedigree ou mesmo

que outras estimativas genômicas; portanto, é uma opção viável para correção de erros de pedigree (Ferencaković et al., 2011; Marras et al., 2015) e, segundo Zhang et al. (2015a), a mais indicada para determinar identidade por descendência.

ROHs e assinaturas de seleção

As assinaturas de seleção resultam de alterações genotípicas em populações submetidas a alguma forma de pressão seletiva (Ramey et al., 2013; Sorbolini et al., 2015), e se caracterizam pelo aumento da frequência de alelos em um ou mais genes, ou grupos de genes, envolvidos em processos de adaptação da população a condições específicas – como resistência a doenças, tolerância ao frio/calor ou habilidade materna – ou de aprimoramento para fins definidos – como produção de carne, leite, lã, entre outros. Assim, métodos que permitem identificar essas assinaturas podem levar à identificação dos genes envolvidos em processos relacionados à produtividade de animais de interesse zootécnico.

As ROHs geralmente englobam regiões genômicas grandes o suficiente para conter genes ou pacotes de genes, os quais podem estar sob seleção há gerações. Desse modo, a identificação de ROHs pode auxiliar na visualização e na identificação de padrões haplotípicos característicos de raças ou espécies, fixados em consequência de pressões seletivas. A partir de 2007, surgiram os primeiros trabalhos de identificação de ROHs comuns em pessoas afetadas por Alzheimer e esquizofrenia, com vistas à identificação de genes associados ao desenvolvimento destas doenças (Lencz et al., 2007; Nalls et al., 2009). Nos anos seguintes, surgiram trabalhos com animais de produção, com o mesmo princípio de identificação de ROHs, porém para identificar genes ou pacotes de genes relacionados à produtividade da população e à caracterização da raça ou da linhagem dos animais (Metzger et al., 2015; Sorbolini et al., 2015; Zavarez et al., 2015).

Mais recentemente, trabalhos com assinaturas de seleção, a partir da análise da frequência de ROHs, vêm surgindo para diversas espécies de animais de produção. Fuller et al. (2015) identificaram ROHs relacionadas a características adaptativas de espécies comerciais de abelhas, com influência da temperatura do ambiente na produção de mel. Em bovinos, O'Brien et al. (2014), Somavilla et al. (2014)

e Zavarez et al. (2015) identificaram ROHs associadas ao potencial adaptativo e a características reprodutivas e produtivas de raças zebuínas, enquanto Kim et al. (2015a) identificaram mais de 15 regiões relacionadas à produção de leite em rebanhos da raça Jersey.

Considerações finais

A identificação e a caracterização de ROHs podem auxiliar na identificação de regiões genômicas que afetam características de interesse para a produtividade de rebanhos comerciais de espécies de interesse zootécnico. Em razão da dependência de dados de painéis de SNPs de alta densidade para a correta identificação de ROHs, estudos com animais de produção são recentes, a partir de 2008. No entanto, com o surgimento de chips de DNA específicos para espécies de interesse zootécnico, trabalhos com ROHs têm crescido exponencialmente. As ROHs podem ser utilizadas para caracterização genômica de rebanhos, tendo-se mostrado eficientes para estimativa da consanguinidade, por meio do índice F_{ROH} , ou para identificar padrões característicos de raças ou espécies, estudadas genomicamente, os quais são conhecidos como assinaturas de seleção. O potencial da ROH em auxiliar as técnicas convencionais de produção animal é imenso e, com o aumento exponencial da disponibilidade de dados genômicos, fornecidos pelas novas tecnologias de genotipagem e por outras em desenvolvimento, a tendência é que outras aplicações sejam desenvolvidas para as ROHs.

Referências

- AL-MAMUN, H.A.; CLARK, S.A.; KWAN, P.; GONDRO, C. Genome-wide linkage disequilibrium and genetic diversity in five populations of Australian domestic sheep. **Genetics Selection Evolution**, v.47, art.90, 2015. DOI: 10.1186/s12711-015-0169-6.
- BERTOLINI, F.; GANDOLFI, B.; KIM, E.S.; HAASE, B.; LYONS, L.A.; ROTHSCCHILD, M.F. Evidence of selection signatures that shape the Persian cat breed. **Mammalian Genome**, v.27, p.144-155, 2016. DOI: 10.1007/s00335-016-9623-1.
- BEYNON, S.E.; SLAVOV, G.T.; FARRÉ, M.; SUNDUIMIJD, B.; WADDAMS, K.; DAVIES, B.; HARESIGN, W.; KIJJAS, J.; MACLEOD, I.M.; NEWBOLD, C.J.; DAVIES, L.; LARKIN, D.M. Population structure and history of the Welsh sheep breeds determined by whole genome genotyping. **BMC Genetics**, v.16, art.65, 2015. DOI: 10.1186/s12863-015-0216-x.
- BOSSE, M.; MEGENS, H.-J.; MADSEN, O.; PAUDEL, Y.; FRANTZ, L.A.F.; SCHOOK, L.B.; CROOIJMANS, R.P.M.A.; GROENEN, M.A.M. Regions of homozygosity in the porcine genome: consequence of demography and the recombination landscape. **PLoS Genetics**, v.8, e1003100, 2012. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003100.
- BROMAN, K.W.; WEBER, J.L. Long homozygous chromosomal segments in reference families from the Centre d'Étude du Polymorphisme Humain. **American Journal of Human Genetics**, v.65, p.1493-500, 1999. DOI: 10.1086/302661.
- CAETANO, A.R. Marcadores SNP: conceitos básicos, aplicações no manejo e no melhoramento animal e perspectivas para o futuro. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.38, p.64-71, 2009. Número Especial. DOI: 10.1590/S1516-35982009001300008.
- CURIK, I.; FERENČAKOVIĆ, M.; SÖLKNER, J. Inbreeding and runs of homozygosity: a possible solution to an old problem. **Livestock Science**, v.166, p.26-34, 2014. DOI: 10.1016/j.livsci.2014.05.034.
- FALCONER, D.S.; MACKAY, T.F.C. **Introduction to quantitative genetics**. 4th ed. Essex: Longman, 1996. 464p.
- FERENČAKOVIĆ, M.; HAMZIC, E.; GREDLER, B.; CURIK, I.; SÖLKNER, J. Runs of homozygosity reveal genome-wide autozygosity in the Austrian Fleckvieh cattle. **Agriculturae Conspectus Scientificus**, v.76, p.325-328, 2011.
- FERENČAKOVIĆ, M.; HAMZIC, E.; GREDLER, B.; SOLBERG, T.R.; KLEMETS DAL, G.; CURIK, I.; SÖLKNER, J. Estimates of autozygosity derived from runs of homozygosity: empirical evidence from selected cattle populations. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.130, p.286-293, 2013a. DOI: 10.1111/jbg.12012.
- FERENČAKOVIĆ, M.; SÖLKNER, J.; CURIK, I. Estimating autozygosity from high-throughput information: effects of SNP density and genotyping errors. **Genetics Selection Evolution**, v.45, art.42, 2013b. DOI: 10.1186/1297-9686-45-42.
- FULLER, Z.L.; NIÑO, E.L.; PATCH, H.M.; BEDOYA-REINA, O.C.; BAUMGARTEN, T.; MULI, E.; MUMOKI, F.; RATAN, A.; MCGRAW, J.; FRAZIER, M.; MASIGA, D.; SCHUSTER, S.; GROZINGER, C.M.; MILLER, W. Genome-wide analysis of signatures of selection in populations of African honey bees (*Apis mellifera*) using new web-based tools. **BMC Genomics**, v.16, art.518, 2015. DOI: 10.1186/s12864-015-1712-0.
- GIBSON, J.; MORTON, N.E.; COLLINS, A. Extended tracts of homozygosity in outbred human populations. **Human Molecular Genetics**, v.15, p.789-795, 2006. DOI: 10.1093/hmg/ddi493.
- GOLDEN HELIX. **SNP & Variation Suite**. Disponível em: <http://goldenhelix.com/forms/SNP_Variation/pricing.html>. Acesso em: 4 jul. 2017.
- GOMEZ-RAYA, L.; RODRÍGUEZ, C.; BARRAGÁN, C.; SILIÓ, L. Genomic inbreeding coefficients based on the distribution of the length of runs of homozygosity in a closed line of Iberian pigs. **Genetics Selection Evolution**, v.47, art.81, 2015. DOI: 10.1186/s12711-015-0153-1.
- GURGUL, A.; SZMATOLA, T.; TOPOLSKI, P.; JASIELCZUK, I.; ŻUKOWSKI, K.; BUGNO-PONIEWIERSKA, M. The use of runs of homozygosity for estimation of recent inbreeding in

- Holstein cattle. **Journal of Applied Genetics**, v.57, p.527-530, 2016. DOI: 10.1007/s13353-016-0337-6.
- HOWARD, J.T.; HAILE-MARIAM, M.; PRYCE, J.E.; MALTECCA, C. Investigation of regions impacting inbreeding depression and their association with the additive genetic effect for United States and Australia Jersey dairy cattle. **BMC Genomics**, v.16, art.813, 2015. DOI: 10.1186/s12864-015-2001-7.
- HOWRIGAN, D.P.; SIMONSON, M.A.; KELLER, M.C. Detecting autozygosity through runs of homozygosity: a comparison of three autozygosity detection algorithms. **BMC Genomics**, v.12, art.460, 2011. DOI: 10.1186/1471-2164-12-460.
- HUDSON, N.J.; PORTO-NETO, L.; KIJAS, J.W.; REVERTER, A. Compression distance can discriminate animals by genetic profile, build relationship matrices and estimate breeding values. **Genetics Selection Evolution**, v.47, art.78, 2015. DOI: 10.1186/s12711-015-0158-9.
- KIM, E.-S.; COLE, J.B.; HUSON, H.; WIGGANS, G.R.; VAN TASSELL, C.P.; CROOKER, B.A.; LIU, G.; DA, Y.; SONSTEGARD, T.S. Effect of artificial selection on runs of homozygosity in U.S. Holstein cattle. **PLoS ONE**, v.8, e80813, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0080813.
- KIM, E.-S.; SONSTEGARD, T.S.; ROTHSCCHILD, M.F. Recent artificial selection in U.S. Jersey cattle impacts autozygosity levels of specific genomic regions. **BMC Genomics**, v.16, art.302, 2015a. DOI: 10.1186/s12864-015-1500-x.
- KIM, E.-S.; SONSTEGARD, T.S.; VAN TASSELL, C.P.; WIGGANS, G.; ROTHSCCHILD, M.F. The relationship between runs of homozygosity and inbreeding in Jersey cattle under selection. **PLoS ONE**, v.10, e0129967, 2015b. DOI: 10.1371/journal.pone.0129967.
- LENCZ, T.; LAMBERT, C.; DEROSSE, P.; BURDICK, K.E.; MORGAN, T.V.; KANE, J.M.; KUCHERLAPATI, R.; MALHOTRA, A.K. Runs of homozygosity reveal highly penetrant recessive loci in schizophrenia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.104, p.19942-19947, 2007. DOI: 10.1073/pnas.0710021104.
- MARRAS, G.; GASPA, G.; SORBOLINI, S.; DIMAURO, C.; AJMONE-MARSAN, P.; VALENTINI, A.; WILLIAMS, J.L.; MACCIOTTA, N.P.P. Analysis of runs of homozygosity and their relationship with inbreeding in five cattle breeds farmed in Italy. **Animal Genetics**, v.46, p.110-121, 2015. DOI: 10.1111/age.12259.
- MASTRANGELO, S.; TOLONE, M.; DI GERLANDO, R.; FONTANESI, L.; SARDINA, M.T.; PORTOLANO, B. Genomic inbreeding estimation in small populations: evaluation of runs of homozygosity in three local dairy cattle breeds. **Animal**, v.10, p.746-754, 2016. DOI: 10.1017/S1751731115002943.
- MCQUILLAN, R.; LEUTENEGGER, A.-L.; ABDELRAHMAN, R.; FRANKLIN, C.S.; PERICIC, M.; BARACLAUC, L.; SMOLEJ-NARANCIC, N.; JANICIJEVIC, B.; POLASEK, O.; TENESA, A.; MACLEOD, A.K.; FARRINGTON, S.M.; RUDAN, P.; HAYWARD, C.; VITART, V.; RUDAN, I.; WILD, S.H.; DUNLOP, M.G.; WRIGHT, A.F.; CAMPBELL, H.; WILSON, J.F. Runs of homozygosity in European populations. **American Journal of Human Genetics**, v.83, p.359-372, 2008. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.08.007.
- METZGER, J.; KARWATH, M.; TONDA, R.; BELTRAN, S.; ÁGUEDA, L.; GUT, M.; GUT, I.G.; DISTL, O. Runs of homozygosity reveal signatures of positive selection for reproduction traits in breed and non-breed horses. **BMC Genomics**, v.16, art.764, 2015. DOI: 10.1186/s12864-015-1977-3.
- NALLS, M.A.; GUERREIRO, R.J.; SIMON-SANCHEZ, J.; BRAS, J.T.; TRAYNOR, B.J.; GIBBS, J.R.; LAUNER, L.; HARDY, J.; SINGLETON, A.B. Extended tracts of homozygosity identify novel candidate genes associated with late-onset Alzheimer's disease. **Neurogenetics**, v.10, p.183-190, 2009. DOI: 10.1007/s10048-009-0182-4.
- O'BRIEN, A.M.P.; UTSUNOMIYA, Y.T.; MÉSZÁROS, G.; BICKHART, D.M.; LIU, G.E.; VAN TASSELL, C.P.; SONSTEGARD, T.S.; DA SILVA, M.V.; GARCIA, J.F.; SÖLKNER, J. Assessing signatures of selection through variation in linkage disequilibrium between taurine and indicine cattle. **Genetics Selection Evolution**, v.46, art.19, 2014. DOI: 10.1186/1297-9686-46-19.
- PEMBERTON, T.J.; ABSHER, D.; FELDMAN, M.W.; MYERS, R.M.; ROSENBERG, N.A.; LI, J.Z. Genomic patterns of homozygosity in worldwide human populations. **American Journal of Human Genetics**, v.91, p.275-292, 2012. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.06.014.
- PERIPOLLI, E.; MUNARI, D.P.; SILVA, M.V.G.B.; LIMA, A.L.F.; IRGANG, R.; BALDI, F. Runs of homozygosity: current knowledge and applications in livestock. **Animal Genetics**, v.48, p.255-271, 2017. DOI: 10.1111/age.12526.
- PÉRTILE, S.F.N.; SILVA, F.F. e; SALVIAN, M.; MOURÃO, G.B. Seleção e associação genômica ampla para o melhoramento genético animal com uso do método ssGBLUP. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.51, p.1729-1736, 2016. DOI: 10.1590/s0100-204x2016001000004.
- PLINK...: whole genome association analysis toolset. Disponível em: <<http://zzz.bwh.harvard.edu/plink/contact.shtml#cite>>. Acesso em: 4 jul. 2017.
- PURCELL, S.; NEALE, B.; TODD-BROWN, K.; THOMAS, L.; FERREIRA, M.A.R.; BENDER, D.; MALLER, J.; SKLAR, P.; BAKKER, P.I.W. de; DALY, M.J.; SHAM, P.C. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analysis. **American Journal of Human Genetics**, v.81, p.559-575, 2007. DOI: 10.1086/519795.
- PURFIELD, D.C.; BERRY, D.P.; MCPARLAND, S.; BRADLEY, D.G. Runs of homozygosity and population history in cattle. **BMC genetics**, v.13, art.70, 2012. DOI: 10.1186/1471-2156-13-70.
- RAMEY, H.R.; DECKER, J.E.; MCKAY, S.D.; ROLF, M.M.; SCHNABEL, R.D.; TAYLOR, J.F. Detection of selective sweeps in cattle using genome-wide SNP data. **BMC Genomics**, v.14, art.382, 2013. DOI: 10.1186/1471-2164-14-382.
- RANDHAWA, I.A.S.; KHATKAR, M.S.; THOMSON, P.C.; RAADSMA, H.W. A meta-assembly of selection signatures in cattle. **PLoS ONE**, v.11, e0153013, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0153013.
- REVERTER, A.; PORTO-NETO, L.R.; FORTES, M.R.S.; KASARAPU, P.; CARA, M.A.R. de; BURROW, H.M.; LEHNERT, S.A. Genomic inbreeding depression for climatic

- adaptation of tropical beef cattle. **Journal of Animal Science**, v.95, p.3809-3821, 2017. DOI: 10.2527/jas2017.1643.
- SAURA, M.; FERNÁNDEZ, A.; VARONA, L.; FERNÁNDEZ, A.I.; CARA, M.Á.R. de; BARRAGÁN, C.; VILLANUEVA, B. Detecting inbreeding depression for reproductive traits in Iberian pigs using genome-wide data. **Genetics Selection Evolution**, v.47, art.1, 2015. DOI: 10.1186/s12711-014-0081-5.
- SCRAGGS, E.; ZANELLA, R.; WOJTOWICZ, A.; TAYLOR, J.F.; GASKINS, C.T.; REEVES, J.J.; AVILA, J.M. de; NEIBERGS, H.L. Estimation of inbreeding and effective population size of full-blood waxy cattle registered with the American Wagyu Cattle Association. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.131, p.3-10, 2014. DOI: 10.1111/jbg.12066.
- SILVA, J.M. da; GIACHETTO, P.F.; SILVA, L.O.C. da; CINTRA, L.C.; PAIVA, S.R.; CAETANO, A.R.; YAMAGISHI, M.E.B. Genomic variants revealed by invariably missing genotypes in Nelore cattle. **PLoS ONE**, v.10, e0136035, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0136035.
- SÖLKNER, J.; FERENČAKOVIĆ, M.; GREGLER, B.; CURIK, I. Genomic metrics of individual autozygosity, applied to a cattle population. In: ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF ANIMAL PRODUCTION, 61., 2010, Heraklion, Greece. **Book of Abstracts**. Netherlands: Wageningen Academic, 2010. p.306. (Book of Abstracts nº 16).
- SOMAVILLA, A.L.; SONSTEGARD, T.S.; HIGA, R.H.; ROSA, A.N.; SIQUEIRA, F.; SILVA, L.O.C.; TORRES JÚNIOR, R.A.A.; COUTINHO, L.L.; MUDADU, M.A.; ALENCAR, M.M.; REGITANO, L.C.A. A genome-wide scan for selection signatures in Nelore cattle. **Animal Genetics**, v.45, p.771-781, 2014. DOI: 10.1111/age.12210.
- SORBOLINI, S.; MARRAS, G.; GASPA, G.; DIMAURO, C.; CELLESI, M.; VALENTINI, A.; MACCIOTTA, N.P.P. Detection of selection signatures in Piemontese and Marchigiana cattle, two breeds with similar production aptitudes but different selection histories. **Genetics Selection Evolution**, v.47, art.52, 2015. DOI: 10.1186/s12711-015-0128-2.
- SZMATOŁA, T.; GURGUL, A.; ROPKA-MOLIK, K.; JASIELCZUK, I.; ZĄBEK, T.; BUGNO-PONIEWIERSKA, M. Characteristics of runs of homozygosity in selected cattle breeds maintained in Poland. **Livestock Science**, v.188, p.72-80, 2016. DOI: 10.1016/j.livsci.2016.04.006.
- VANRADEN, P.M. Accounting for inbreeding and crossbreeding in genetic evaluation of large populations. **Journal of Dairy Science**, v.11, p.3136-3144, 1992. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(92)78077-1.
- VANRADEN, P.M. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of Dairy Science**, v.91, p.4414-4423, 2008. DOI: 10.3168/jds.2007-0980.
- WOLC, A.; ZHAO, H.H.; ARANGO, J.; SETTAR, P.; FULTON, J.E.; O'SULLIVAN, N.P.; PREISINGER, R.; STRICKER, C.; HABIER, D.; FERNANDO, R.L.; GARRICK, D.J.; LAMONT, S.J.; DEKKERS, J.C.M. Response and inbreeding from a genomic selection experiment in layer chickens. **Genetics Selection Evolution**, v.47, art.59, 2015. DOI: 10.1186/s12711-015-0133-5.
- WRIGHT, S. Coefficients of Inbreeding and Relationship. **The American Naturalist**, v.56, p.330-338, 1922. DOI: 10.1086/279872.
- YANG, J.; LEE, S.H.; GODDARD, M.E.; VISSCHER, P.M. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. **American Journal of Human Genetics**, v.88, p.76-82, 2011. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.11.011.
- ZAVAREZ, L.B.; UTSUNOMIYA, Y.T.; CARMO, A.S.; NEVES, H.H.R.; CARVALHEIRO, R.; FERENČAKOVIĆ, M.; PÉREZ O'BRIEN, A.M.; CURIK, I.; COLE, J.B.; VAN TASSELL, C.P.; SILVA, M.V.G.B. da; SONSTEGARD, T.S.; SÖLKNER, J.; GARCIA, J.F. Assessment of autozygosity in Nelore cows (*Bos indicus*) through high-density SNP genotypes. **Frontiers in Genetics**, v.6, p.1-8, 2015. DOI: 10.3389/fgene.2015.00005.
- ZHANG, Q.; CALUS, M.P.L.; GULDBRANDTSEN, B.; LUND, M.S.; SAHANA, G. Estimation of inbreeding using pedigree, 50k SNP chip genotypes and full sequence data in three cattle breeds. **BMC Genetics**, v.16, art.88, 2015a. DOI: 10.1186/s12863-015-0227-7.
- ZHANG, Q.; GULDBRANDTSEN, B.; BOSSE, M.; LUND, M.S.; SAHANA, G. Runs of homozygosity and distribution of functional variants in the cattle genome. **BMC Genomics**, v.16, art.542, 2015b. DOI: 10.1186/s12864-015-1715-x.

Recebido em 4 de julho de 2017 e aprovado em 29 de novembro de 2017