

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

SELEÇÃO ASSISTIDA POR MARCADORES PARA O MELHORAMENTO DO DESEMPENHO DE EQUINOS EM CORRIDAS¹

ROGÉRIO ABDALLAH CURI², CAMILA TANGARI MEIRA³, NATALIA ANDREA RINCÓN BELTRÁN³, JOSINEUDSON AUGUSTO II DE VASCONCELOS SILVA², MARCILIO DIAS SILVEIRA DA MOTA²

¹Recebido para publicação em 29/11/12. Aceito para publicação em 27/02/13.

²Departamento de Melhoramento e Nutrição Animal, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), Caixa postal 560, CEP 18618-000, Botucatu, São Paulo, Brasil. E-mail: rogcuri@fmvz.unesp.br

³Departamento de Zootecnia, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV), UNESP, CEP 14884-900, Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

RESUMO: Embora os equinos tenham participado da formação e do desenvolvimento de várias civilizações no mundo todo desde sua domesticação há 6.000 anos, em relação a outras espécies de interesse zootécnico, poucas pesquisas vêm sendo realizadas na área de melhoramento genético, especialmente no Brasil. Dificuldades inerentes à espécie e em função de aspectos operacionais têm sido alguns dos contratemplos. No entanto, avanços na genética ao longo das últimas décadas contribuíram para o melhor entendimento de características relacionadas à reprodução, à saúde, ao comportamento e ao desempenho dos animais domésticos, incluindo os equinos. Tecnologias recentes como os métodos de sequenciamento de última geração e os chips de genotipagem de SNPs de alta densidade permitiram progresso nas pesquisas até então realizadas, as quais se utilizavam basicamente da estratégia do gene candidato, proporcionando a identificação de regiões genômicas relacionadas à patias e síndromes e, mais recentemente, a desempenho em provas esportivas e aptidões específicas. Pela utilização dessas ferramentas de análise do genoma, regiões relacionadas ao desempenho em corridas vêm sendo identificadas, e a partir dessas informações, testes genéticos para a seleção de indivíduos superiores para desempenho em corridas começam a ser disponibilizados no mercado.

Palavras-chave: cavalo, DNA, polimorfismo.

MARKED ASSISTED SELECTION FOR HORSES RACING PERFORMANCE

ABSTRACT: Although equines have participated in the forming and development of several civilizations around the world since their domestication 6,000 years ago in comparison to other species that have zootechnical interest, few researches have been done related to animal breeding area, especially in Brazil. Some reasons for that are difficulties associated with the species as well as operational aspects. However, developments in genetics in the last decades contributed to a better understanding of the traits related to reproduction, health, behavior and performance of domestic animals, including equines. Recent technologies as next generation sequencing methods and the high density chips of SNPs for genotyping allowed some advances in the researches already done. These researches used basically the candidate gene strategy, and identified genomic regions related to diseases and syndromes and, more recently, the performance in sport competition and specific abilities. Using these genomic analysis tools, some regions related to race performance have been identified and based on this information; genetic tests to select superior animals for racing performance have started to be available in the market.

Key words: horse, DNA, polymorphism.

INTRODUÇÃO

Os cavalos têm ocupado posição de destaque na civilização por mais de 6.000 anos em razão de sua atuação em guerras, na agricultura, no esporte e como animal de companhia. Ao longo dos últimos séculos, mais de 400 diferentes raças de cavalos foram cunhadas a partir da seleção genética para grande número de características desejáveis (AQHA, 2012). Em contraste com outras espécies de animais domésticos como bovinos, ovinos, suínos, caprinos e aves, as quais são criadas essencialmente para a produção de alimentos (carne, leite, ovos), o cavalo doméstico é principalmente um animal utilitário, criado para exibir resistência ao exercício, força, velocidade, e eficiência metabólica (WADE *et al.*, 2009).

Em relação a outras espécies de exploração zootécnica, os estudos na área de melhoramento genético são proporcionalmente menores em equinos, no mundo todo, incluindo no Brasil. Embora algumas pesquisas publicadas em cavalos envolvam a área de melhoramento genético, ainda não existem, efetivamente, programas consistentes de seleção nas diferentes raças criadas no País. Existem algumas vantagens quando se pesquisa na área de melhoramento genético de cavalos, utilizando-se princípios de genética quantitativa. A profundidade da genealogia na maioria das raças é alta, características de desempenho geralmente podem ser medidas em ambos os sexos, repetidamente, e em períodos de tempo relativamente curtos. Por outro lado, dificuldades inerentes à espécie equina (baixos índices reprodutivos, altos intervalos de geração e de parto, baixo número de progênes por parição e longo período de gestação), e em função de aspectos operacionais (informações escassas e imprecisas de caracteres reprodutivos, comportamentais e de desempenho em grande parte das raças, baixa receptividade das associações de criadores às tecnologias reprodutivas, relação superficial entre órgãos técnicos e criadores) têm sido alguns dos contratempos.

Recentemente, os marcadores moleculares ou marcadores de DNA, entre os quais o polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs - *Single Nucleotide Polymorphisms*), surgiram como ferramenta importante no sentido de impulsionar estudos genéticos na espécie. Marcadores de DNA são variações encontradas ao se comparar segmentos correspondentes do genoma de indivíduos da mesma espécie ou de espécies próximas. Essas variações podem estar associadas a diversas características de interesse, entre as

quais doenças genéticas, resistência a patógenos e desempenho atlético.

Principalmente em razão da disponibilidade de equinos para pesquisas, muitas vezes consideradas invasivas tendo em vista as finalidades da espécie, existe dificuldade de desenvolvimento de estudos para posterior aplicação de ferramentas moleculares que visem à seleção e ao melhoramento genético de cavalos, situação que não ocorre quando se trata de bovinos, suínos, aves e ovinos. A despeito disso, nos últimos anos as informações geradas a partir do estudo do genoma equino vêm apresentando significativo crescimento.

De acordo com CHOWDHARY e RAUDSEPP (2008) entre os maiores destaques provenientes da análise do genoma de equinos estão o seu sequenciamento completo (*EquCab2.0*) e, a partir deste, a identificação de 1,5 milhão de SNPs que ocorrem entre diversas raças. Como resultado destes desenvolvimentos e da aplicação dos chips de SNPs de alta densidade, as bases genéticas de importantes características monogênicas estão sendo analisadas com maior acurácia e rapidez, e as características complexas/multigênicas de interesse estão tendo seus componentes genéticos dissecados.

Neste sentido, esta revisão pretende apresentar em linhas gerais a atual situação do cavalo no mundo e no Brasil, bem como as iniciativas voltadas para o desenvolvimento e para a aplicação de ferramentas moleculares ao melhoramento genético de características de interesse em equinos, com maior ênfase para o desempenho em corridas.

Difusão e situação do cavalo no mundo e no Brasil

Existem aproximadamente 60 milhões de cavalos no mundo, maioria deles vivendo nas Américas, Ásia e alguns países da Europa. China é o país com maior contingente (aproximadamente 8 milhões), seguindo-se Estados Unidos (7 milhões), México (pouco mais de 6 milhões), e Brasil (pouco menos de 6 milhões). Estes quatro países, conjuntamente, possuem cerca de 45% da população global de cavalos (GHILPA, 2011).

A taxa de crescimento das populações de cavalos tem se mantido constante ou em decréscimo na maior parte dos países, sendo que apenas algumas regiões da América Central, Europa e Ásia vêm apresentando altas taxas positivas.

Entre 2003 e 2007, o país com maior taxa crescimento foi Porto Rico, (45,4%), ao passo que o maior decréscimo foi constatado em Benin, África (-12,9%). O Brasil, com valores ao redor de 0,1%, tem mantido rebanho praticamente constante ao longo da última década (GHILPA, 2011), representando aproximadamente 10% dos cavalos existentes no mundo.

Considerando-se os últimos 50 anos, o efetivo de equinos nacional cresceu acentuadamente entre os anos de 1960 e 1995 (6.394.140 cabeças), ano a partir do qual observa-se queda (aproximadamente 8%) e estabilização aos padrões atuais (5.496.817 - 5.600.053 animais, dependendo da fonte de informação - IBGE, 2012 e FAO, 2006, respectivamente. Tal redução pode, em parte, estar relacionada à implantação da nova unidade monetária no País em 1994 (Plano Real), o qual, de certa forma, desvalorizou o inflacionado preço dos cavalos no Brasil até este ano.

Atualmente, de acordo com dados do Censo Agropecuário / Pesquisa Pecuária Municipal - IBGE (IBGE, 2012) as regiões Nordeste e Sudeste são as que concentram maior efetivo de cavalos no Brasil, ambas praticamente com o mesmo montante (1.375.419 e 1.357.322, respectivamente), e tendendo a estabilidade nos últimos anos. O Sul, detentor do maior contingente no início dos anos de 1970, foi a região em que a tropa equina mais decresceu (diminuição de aproximadamente 470 mil cabeças entre 1970 e 2009), ao passo que os rebanhos das regiões Centro-Oeste e Norte foram os que mais cresceram neste período, especialmente até 2004 - 2005. Minas Gerais, Bahia, Rio Grande do Sul, Mato Grosso do Sul e Pará são os estados com maior número de equinos dentro das respectivas regiões.

Em pesquisa acerca do complexo do agronegócio cavalo no Brasil, LIMA *et al.* (2006) constataram a importante participação deste setor no contexto agropecuário nacional, movimentando, anualmente, R\$ 7,5 bilhões e abrangendo 3,2 milhões de empregos diretos e indiretos. Isto significa que, considerando-se o efetivo de quase seis milhões de cabeças, aproximadamente dois cavalos geram um emprego no país, valor menor que o da Alemanha, por exemplo, onde são necessários entre 3 a 4 animais.

Apesar da grandeza da produção de cavalos no Brasil, vários fatores têm dificultado a maior participação econômica desta espécie nos cenários nacional e internacional. Dentre os gargalos prioritários, segundo GUERRA (2006), estão a deficiência na indús-

tria brasileira de selaria e acessórios, a inexistência de terminal adequado para exportação de cavalos vivos, a carência de um evento de grande porte, capaz de dinamizar o mercado em torno do cavalo, além da baixa qualidade no sistema de educação e pesquisa relacionados à equinocultura.

Melhoramento genético de equinos

A expressão “melhoramento das espécies equinas”, segundo MULLIEZ (1983), data dos artigos franceses a respeito de cavalos e jumentos no “*Histoire Naturelle*” de Buffon em 1753. Não obstante os fortes dogmas criacionistas da época, estes artigos anteciparam idéias evolucionistas, na medida em que descreviam o conceito de degeneração racial devido à influência do local ou clima. Adotado pelas escolas de veterinária francesas, acreditava-se que, para retornar a um tipo ideal de Criação, era necessário acasalar-se éguas e garanhões com tipos opostos, a fim de compensar características que divergiam do ideal. Isto implicava, basicamente, procurar garanhões em terras ou regiões distantes.

Somente décadas mais tarde, após a teoria da evolução de Darwin introduzir o conceito de seleção, é que o melhoramento de populações nativas emergiu para contrabalançar a situação, e eficientemente substituir o mero desejo de conservar tipos locais. Posteriormente, e de modo gradual, o manejo de animais puros predominou sobre cruzamento, culminando na criação Stud Book do cavalo Puro-Sangue Inglês (primeiro em todo mundo), passo fundamental para a aplicação das técnicas de produção animal no século XIX (LANGLOIS, 1996). Segundo este autor, essas técnicas exigiam procedimentos de identificação precisa dos registros de corridas realizadas em diferentes momentos e locais, a fim de relacioná-los a um mesmo cavalo. O Stud Book, a partir da certificação de linhagem dos animais, tornou possível relacionar não somente os desempenhos dos cavalos em si, mas também os de seus parentes. Tal fato abriu caminho para a seleção genealógica e os testes de pro gênio.

Além disso, até o início do século passado, cavalo era o foco dos testes experimentais de teorias hereditárias. Nesse sentido, historicamente as principais noções introduzidas pelos equinos, em especial da raça Puro-Sangue Inglês, foram (LANGLOIS, 1996): seleção para desempenho dentro de uma raça pura, introdução de método preciso de identificação do animal e seus parentes, reflexão acerca dos papéis do macho e da fêmea no rebanho e o uso generalizado de acasalamentos planejados.

Atualmente, embora pesquisas em vários países sejam publicadas anualmente na literatura envolvendo de alguma forma melhoramento genético de equinos, poucos são aqueles que realmente possuem, em andamento, programas consistentes de seleção. Isto significa, de certa forma, que a maior parte dos resultados de pesquisas nesta área não gera aplicação prática e, portanto, pouco contribui para o desenvolvimento da espécie (MOTA e REGITANO, 2012).

Na maioria das vezes, esta não aplicação decorre mais da falta de interesse dos criadores em utilizarem o resultado da pesquisa, do que de sua qualidade em si. Os estudos, dependentes da disponibilidade e qualidade das informações, normalmente não consideram o interesse dos criadores. Nesse sentido, em grande parte dos países existe largo distanciamento entre Institutos de Pesquisa/Universidades e associação de criadores. Parte desta distância refere-se ao fato de que, mais que em outras espécies, os criadores de cavalos considerarem os demais criadores como potenciais concorrentes e darem pouca importância a ações conjuntas necessárias em programas de melhoramento genético (MOTA e REGITANO, 2012).

No Brasil, até o momento, o distanciamento entre associações de criadores e Institutos de Pesquisa/Universidade permanece grande. Pequenos grupos de pesquisadores ligados às universidades e institutos de pesquisa têm publicado na área, especialmente aspectos quantitativos de caracteres de interesse econômico ou conservacional, em raças nacionais.

Nesse sentido, embora existam pesquisas de melhoramento genético envolvendo várias raças criadas no país, em nenhuma delas há programas consistentes e contínuos de seleção. Apesar de grande parte das associações nacionais de criadores de cavalos possuir setor de controle de dados, com técnicos altamente capacitados na área de informática, raras são aquelas em que há corpo técnico capaz de não só armazenar informação, mas de transformá-la em ferramenta útil para que os criadores possam empregá-las em processos seletivos. Tradicionalmente, os criadores têm combinado informações de desempenho com avaliações de "pedigree" para a seleção de seus animais, entretanto esta análise tem sido baseada, principalmente, numa síntese subjetiva das informações disponíveis (TOLLEY *et al.*, 1983).

Brasil no contexto mundial de corridas de cavalo

Anualmente, a *International Federation of Horseracing*

Authorities (IFHA, 2012) recebe informações enviadas por seus países membros e elabora sumário de estatísticas envolvendo corridas rasas e de obstáculos ocorridas no mundo, normalmente incluindo dados de criação, apostas, premiações, número de corridas, etc. Embora haja algumas inconsistências em razão das diferentes maneiras com que os países organizam seus dados, o relatório promove visão única e abrangente das corridas de cavalos no mundo, especialmente da raça Puro-Sangue Inglês. O Brasil, 10º colocado em 2010 com 2,61% da produção global de potros desta raça, produziu 2.844 animais, oriundos de 3.827 éguas e 235 garanhões. No mundo todo, 109.095 potros Puro-Sangue Inglês nasceram naquele ano, produto do acasalamento de 176.993 fêmeas e 8.936 reprodutores, nos 63 países considerados no relatório. Com relação às descrições de corridas registradas pela IFHA relativas a 2010 em animais Puro-Sangue Inglês de 51 países, constatou-se a ocorrência de 154.340 páreos com médias de 6,27 largadas por cavalo e 9,52 animais por largada. O Brasil, com 2,95% do total global de corridas, posiciona-se em 8º lugar, e os 10 primeiros abrangem aproximadamente 77% das corridas realizadas em 2010.

Marcadores moleculares

Marcador molecular é toda e qualquer variação oriunda de um gene expresso ou de um segmento específico de DNA (correspondente a regiões expressas ou não do genoma). Ao se verificar que esses marcadores segregam de acordo com as leis mendelianas para características monogênicas, ou apresentam distribuições compatíveis com as esperadas para características poligênicas, um marcador molecular é também definido como marcador genético (FERREIRA e GRATTAPAGLIA, 1998). Do ponto de vista molecular ocorrem três tipos principais de variações na molécula de DNA, as regiões repetitivas (minissatélites e microssatélites), as inserções e deleções (InDels) e as alterações de uma única base (*Single Nucleotide Polymorphisms* - SNPs).

Marcadores moleculares permitem que os genótipos dos indivíduos sejam determinados em muitos locos para várias espécies diferentes (O'BRIEN e GRAVES, 1991), possibilitando que parâmetros genético-populacionais como frequências alélicas e genotípicas sejam estimados. Estas informações permitem a comparação de frequências entre populações e revelam diferenças em suas composições genéticas que podem contribuir para variações fenotípicas (MOODY *et al.*, 1996). Isto é possível tendo em vista que

ao longo da domesticação e formação das raças, os animais domésticos experimentaram a seleção natural e a artificial. Estas pressões de seleção levaram ao aumento da frequência de algumas mutações em regiões específicas do genoma, as quais tornaram os indivíduos mais adaptados ou deram a eles características favoráveis com base na demanda humana. Ao mesmo tempo, outros polimorfismos apresentaram diminuição de frequência ou eliminação completa.

Entretanto, para a identificação das regiões do DNA responsáveis por características de interesse, geralmente, recorre-se a algumas estratégias diferentes, como a localização de *locus* para características quantitativas (QTL - *Quantitative Trait Loci*) pela análise de regiões microssatélites do maior número possível de indivíduos de grandes famílias, originárias de acasalamentos direcionados (HALEY, 1995). Porém, a aplicação dessa ferramenta (varredura do genoma) esbarra na dificuldade de se constituir famílias para o estudo, no elevado custo para a manutenção dos animais, principalmente em espécies cujo intervalo entre gerações é grande (caso dos equinos), e na quantidade de trabalho e tempo necessários para a coleta dos dados moleculares. Além disso, após a identificação de QTL ainda há um longo caminho a percorrer até a descoberta dos genes e polimorfismos diretamente implicados com o fenótipo.

Metodologia alternativa para minimizar essas dificuldades é a busca de genes candidatos principais, onde o objetivo é estudar os mecanismos fisiológicos envolvidos com a manifestação das características de produção em questão, na tentativa de pesquisar variações de genes específicos entre indivíduos que apresentam fenótipos diferentes (WOMACK, 1993). A estratégia do gene candidato tem como maior vantagem o fato de não ser obrigatório a genotipagem de um grande número de indivíduos de grandes famílias originados de acasalamentos direcionados, uma vez que, a princípio, espera-se que o polimorfismo estudado seja determinante direto de variação fenotípica.

Entretanto, polimorfismos que segregam e se encontram associados a características interessantes em animais de certa linhagem ou raça, podem não segregar em animais de outras linhagens ou raças da mesma espécie. Além disso, resultados positivos de associação entre polimorfismos e características de interesse obtidos para populações de animais de uma linhagem ou raça não são imediatamente aplicáveis a populações de linhagens ou raças diferentes, uma vez

que efeitos de substituição de alelos de um polimorfismo são parâmetros intrínsecos de cada população ou raça em determinado ambiente (REGITANO, 2004). Assim sendo, antes de transpor marcadores das populações onde foram identificados para a comercialização, é fundamental a corroboração dos seus efeitos sobre as características de interesse em diferentes raças e ambientes em processo conhecido como validação.

Marcadores SNPs

À medida que as sequências de nucleotídeos dos genomas foram sendo desvendadas, uma característica observada foi o grande número de variações de ponto encontradas ao se comparar segmentos correspondentes do mesmo genoma. As mais comuns ocorrem, aproximadamente, a cada 600 bases e são denominadas polimorfismos de nucleotídeos únicos ou SNPs.

As substituições mais frequentes observadas no DNA envolvem bases nitrogenadas de mesma característica estrutural, ou seja, são trocas entre duas purinas (A/G ou G/A) ou duas pirimidinas (C/T ou T/C) e são denominadas transições. As transversões são substituições de uma purina por uma pirimidina ou o contrário. Essas alterações podem ser provocadas por erros de incorporação de bases durante a replicação do DNA ou em outros casos são causadas por agentes ambientais. Caso essas alterações ocorram em células germinativas, sejam transmitidas às gerações seguintes e se fixem na população a uma frequência mínima de 1%, passam a ser denominadas de polimorfismos (KWOK e GU, 1999).

Os SNPs podem ocorrer em regiões codificadoras ou com função regulatória, bem como em espaços intergênicos, sem função determinada. Em regiões codificadoras, quando resultam em uma substituição de aminoácido na sequência protéica, são denominados não sinônimos, podendo a substituição ser conservativa ou não conservativa em função das características dos aminoácidos envolvidos na troca. Nesses casos, pode haver modificações estruturais e funcionais na proteína. Embora SNPs sinônimos não alterem a sequência protéica, eles podem modificar a estrutura e a estabilidade do RNA mensageiro, e, conseqüentemente afetar a quantidade de proteína produzida. Esta também pode ser afetada quando ocorrem alterações nas regiões não traduzidas do RNA mensageiro (5' UTR e 3' UTR). Além disso, polimorfismos gênicos podem promover

processamentos alternativos, geração ou supressão de códons de terminação, alteração nos códons de iniciação da tradução e alterações no padrão de expressão de genes quando a troca de bases ocorre em sequências promotoras (GUIMARÃES e COSTA, 2002). Recentemente, polimorfismos intrônicos ganharam importância pelo fato de não mais poderem ser descartados como possíveis responsáveis diretos por alterações fenotípicas. RNAs não codificantes transcritos a partir de regiões de íntrons (microRNAs) estão envolvidos em diferentes processos biológicos tais como os controles transcricional e pós-transcricional da expressão gênica (NAKAYA *et al.*, 2007).

Estudos em humanos e em espécies de interesse zootécnico mostraram a ocorrência de milhões SNPs ao longo do genoma de um indivíduo (*Human Genome Project Information*, 2012, *The SNP Consortium LTD*, 2012, *Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium*, *EquCab2.0 SNP Collection*, 2012). Além dos marcadores SNP serem abundantes, suas bases moleculares permitem sua distribuição homogênea pelo genoma (CAETANO, 2009).

Métodos de genotipagem de SNPs

Em razão da possibilidade de relação entre SNPs e doenças genéticas em humanos e características produtivas e reprodutivas em animais e vegetais, ao longo das últimas décadas muitas tecnologias foram desenvolvidas para sua genotipagem.

Entre as metodologias básicas para genotipagem individual de SNPs, em regiões específicas do genoma, estão a PCR-RFLP (MAEDA *et al.*, 1989), a PCR alelo-específico (SAIKI *et al.*, 1986) e a PCR-SSCP (ORITA *et al.*, 1989). Estes métodos não requerem estruturas laboratoriais sofisticadas e podem ser aplicados a experimentos que envolvam genotipagem em pequena escala, nos quais o número de polimorfismos genotipados seja da ordem de algumas dezenas e o de animais analisados não ultrapasse algumas centenas.

O próximo avanço tecnológico para genotipagem de SNPs surgiu com metodologia que utiliza o sequenciamento direto de produtos de PCR. Neste caso, após a amplificação do fragmento desejado, realiza-se a determinação do genótipo com base na análise da sequência produzida. Embora esta metodologia permita a genotipagem de mais de um SNP em um mesmo fragmento, e seja baseada em equipamentos geralmente encontrados em instituições de ensino/

pesquisa (sequenciadores automáticos de DNA), ainda é necessária grande quantidade de trabalho para a geração de dados. Seguindo a mesma tendência, foram desenvolvidas metodologias de genotipagem de SNPs utilizando equipamentos de PCR em Tempo Real, concebidos inicialmente para quantificação de RNA mensageiros em experimentos de análise da expressão gênica. Alternativas para a genotipagem de dezenas de SNPs em paralelo ocorrem por meio das metodologias de extensão (ou sequenciamento) de uma única base, cromatografia líquida de alta pressão desnaturante (DHPLC) e espectrometria de massa (MALDI-TOF).

Avanços tecnológicos recentes culminaram com o desenvolvimento de metodologia para genotipagem de dezenas de milhares de SNPs em um único ensaio a baixos custos (de US\$ 0,10 a US\$ 0,001 por SNP genotipado), trazendo novas perspectivas para aplicações já consolidadas, além do desenvolvimento de novas aplicações, produtos e processos, com uso direto nas cadeias produtivas de animais de interesse zootécnico (CAETANO, 2009). Neste sentido, os chamados chips de genotipagem de SNPs de alta densidade, contendo em média mais de 50 mil SNPs, foram gerados e validados para humanos, bovinos, equinos, ovinos, suínos e caninos, sendo extensamente utilizados por grupos de pesquisa mundo afora para o desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico de doenças genéticas e seleção genômica.

A genotipagem de alta densidade por meio de chips está disponível na forma de serviço terceirizado, eliminando a necessidade de grandes investimentos em equipamentos especializados e em de mão-de-obra para a geração dos dados moleculares. Os ensaios são conduzidos com altos níveis de redundância e de forma altamente automatizada, reduzindo erros de genotipagem para índices menores que 0,01%. Estes pontos tornaram possível a coleta de dados moleculares de um estudo de mapeamento em dias, ao invés de meses ou até anos como no caso das pesquisas conduzidas com marcadores do tipo microsatélites (CAETANO, 2009).

Marcadores moleculares no melhoramento genético de equinos

Apesar da maior dificuldade de aplicação de ferramentas moleculares em estudos visando a seleção e o melhoramento genético de equinos em função, entre outros, da disponibilidade de animais, as informações referentes ao genoma da espécie vêm experimentando expansão sem precedentes.

Ao longo dos últimos nove ou dez anos, muitas equipes de pesquisa ao redor do mundo analisaram grande quantidade de genes candidatos individuais buscando a identificação de marcadores potencialmente associados a características de interesse em cavalos tais como: cor da pelagem (BRUNBERG *et al.*, 2006; REISSMANN *et al.*, 2007; ROSENGREN *et al.*, 2007); doenças (HANSEN *et al.*, 2007; TRYON *et al.*, 2007; YOUNG *et al.*, 2007); resistência a doenças (SOLBERG *et al.*, 2004; BROWN *et al.*, 2006; RIOS *et al.*, 2007); reprodução e fertilidade (HAMANN *et al.*, 2007; Giesecke *et al.*, 2009); comportamento e temperamento (MOMOZAWA *et al.*, 2005, 2006); e desempenho (HANZAWA *et al.*, 2002; REEBEN *et al.*, 2006; MCGIVNEY *et al.*, 2007; GU *et al.*, 2010; HILL *et al.*, 2010a,c).

A principal limitação nos estudos de associação entre polimorfismos de DNA e características de interesse por varredura do genoma está na necessidade de número suficientemente grande de marcadores para aumentar a possibilidade de identificação de marcadores em desequilíbrio de ligação (DL) com QTL. Até recentemente, o escasso número, assim como o alto custo de genotipagem dos marcadores, eram fatores limitantes. Com o desenvolvimento dos chips de genotipagem de SNPs de alta densidade com número suficiente de marcadores, maior proporção do genoma é coberta, aumentando as possibilidades de identificação de QTL associados às características de interesse.

Projetado para permitir a identificação de regiões genômicas modificadas pela seleção e a identificação de SNPs e genes que contribuem para características de interesse nas principais raças de equinos criadas atualmente no mundo, o *Equine SNP50 BeadChip* da empresa Illumina (Illumina Inc., USA) constitui-se em poderosa plataforma para a seleção e o melhoramento genético da espécie, habilitando pesquisadores da área a conduzir vasta gama de experimentos em que a aplicação da genotipagem de polimorfismos de DNA é necessária.

Em um primeiro momento, os chips de genotipagem de alta densidade serviram com sucesso, principalmente, à identificação de SNPs, regiões genômicas e genes relacionados a importantes patias e síndromes que acometem determinadas raças tais como lordose (COOK *et al.*, 2009, 2010), osteocondrose (LYKKJEN *et al.*, 2010; TEYSSÉDRE *et al.*, 2012), neuropatia laringeal recorrente (DUPUIS *et al.*, 2011), Dwarfismo (EBERTH *et al.*, 2009) e Lavender Foal (BROOKS *et al.*, 2010).

Mais recentemente, características complexas relacionadas a desempenho em provas esportivas e aptidões específicas têm sido alvo de pesquisas por meio de chips de SNPs de alta densidade para equinos (BINNS *et al.*, 2010; HILL *et al.*, 2010b; SCHRÖDER *et al.*, 2011; STAIGER *et al.*, 2011). HILL *et al.* (2010b) e BINNS *et al.* (2010) identificaram, em trabalhos paralelos, SNPs do cromossomo 18 (ECA 18), próximos ao gene da miostatina (*MSTN*), como poderosos preditores da distância ótima de corrida para equinos da raça Puro-Sangue Inglês. SCHRÖDER *et al.* (2011) identificaram na raça Hanoveriana seis QTL (significativos) para saltos de obstáculo nos cromossomos equinos 1, 8, 9 e 26, próximos a genes envolvidos com estrutura muscular, desenvolvimento e metabolismo. Outros prováveis QTL (próximos de significativos) foram encontrados nos cromossomos ECA 1, 3, 11, 17 e 21. Com a finalidade de investigar a contribuição da genética em relação à marcha em equinos, STAIGER *et al.* (2011) estudaram animais de 32 raças diferentes. Identificaram duas regiões genômicas independentes significativamente associadas à marcha em quatro tempos, uma no ECA 18 e outra no ECA 11.

Além dos estudos de associação ampla do genoma (*Genome Wide Associations Studies - GWAS*), a investigação simultânea de milhares de polimorfismos espalhados ao longo do genoma tem possibilitado a análise da estrutura genética de diferentes populações em várias espécies de animais domésticos (McKAY *et al.*, 2008; GIBBS *et al.*, 2009; KIJAS *et al.*, 2009), a estimativa do grau de diversidade dentro e divergência genética entre populações (ZENGER *et al.*, 2006) e, recentemente, a identificação e localização de regiões do genoma sujeitas à seleção (HAYES *et al.*, 2006; PRASAD *et al.*, 2008; BARENDSE *et al.*, 2009; MACÉACHERN *et al.*, 2009).

A identificação de regiões do genoma sob seleção é de grande interesse e pode ser realizada utilizando-se apenas a análise de padrões genômicos, não necessitando de informações fenotípicas. Uma vez identificadas e mapeadas, é possível anotar o plano funcional dessas regiões do genoma, levando a melhor compreensão de como a seleção atua sobre as características complexas de interesse (SIMIANER *et al.*, 2010).

A comparação das frequências alélicas entre populações selecionadas e não selecionadas ou entre populações selecionadas para diferentes finalidades fornece indícios das regiões do genoma que tenham sido modificadas em função da seleção positiva. Entretanto, a divergência nas frequências alélicas pode

ter origem não somente na seleção, como também na deriva genética e na endogamia. Porém, segundo MACEachern *et al.* (2009), a endogamia e a deriva genética devem afetar igualmente todos os *loci*, não causando desequilíbrio de ligação entre *loci* adjacentes, como seria esperado no caso da seleção.

Com o intuito de identificar alterações provocadas pela seleção positiva em diferentes regiões do genoma, alguns métodos principais têm sido utilizados, entre os quais a estatística homozigose do haplótipo estendido (EHH - *Extended Haplotype Homozygosity*) (Sabeti *et al.*, 2002), utilizada para a identificação dessas regiões dentro de populações, e o índice de fixação, F_{ST} (WRIGHT, 1951; COCKERHAM, 1969; WEIR e HILL, 2002), utilizado para a identificação de regiões sob seleção, considerando-se múltiplas populações (SIMIANER *et al.*, 2010).

MEIRA *et al.* (2012) utilizaram o *Equine SNP50 BeadChip* e o índice de fixação F_{ST} para identificar regiões do genoma alteradas pela seleção entre as linhagens de corrida e de trabalho da raça Quarto de Milha. Foram identificadas 2.558 regiões com poten-

cial de haverem sido submetidas à seleção divergente, as quais, supostamente, abrigam genes responsáveis por características com importância diferente para ambas as linhagens.

Genes candidatos para desempenho de equinos em corridas

O potencial atlético em mamíferos é influenciado por complexa inter-relação entre conjunto de genes e fatores ambientais (HILL *et al.*, 2010c). A contribuição genética para potencial atlético em humanos é bem documentada, onde mais de 220 genes já foram descritos (BRAY *et al.*, 2009). Embora seja provável que o desempenho atlético em equinos também seja influenciado por grande número de genes, até o momento, poucas variantes genéticas foram relacionadas à característica, exclusivamente em animais Puro-Sangue Inglês, entre estas os SNPs nos genes *myostatin - MSTN* (BINNS *et al.*, 2010; HILL *et al.*, 2010a,b; TOZAKI *et al.*, 2010), *pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4 - PDK4* (GU *et al.*, 2009; HILL *et al.*, 2010c), *creatine kinase, muscle - CKM* e *cytochrome c oxidase, subunit 4, isoform 2 - COX4I2* (GU *et al.*, 2010) (Tabela 1).

Tabela 1. Genes candidatos para desempenho em corridas em equinos, cromossomo e posição de localização do gene, fenótipos de interesse e genótipos associados no Puro-Sangue Inglês

Símbolo do Gene	Nome do gene	Crom.	Posição no crom. (Mpb)	Fenótipo	Genótipo favorável
<i>MSTN</i>	<i>myostatin</i>	18	66.493737	Distância ótima de corrida	TT - longa CT - média CC - curta
<i>PDK4</i>	<i>pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4</i>	4	38.973.231	Desempenho em corrida	AA e AG
<i>PDK4</i>	<i>pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4</i>	4	38.969.307	Desempenho em corrida	AA e AC
<i>CKM</i>	<i>creatine kinase, muscle</i>	10	15.884,567	Desempenho em corrida	AA e AG
<i>COX4I2</i>	<i>cytochrome c oxidase subunit IV isoform 2</i>	22	22.684.390	Desempenho em corrida	TT

O *MSTN* é membro da família de genes *transforming growth factor-beta* (TGF- β), é expresso no tecido muscular esquelético e atua como regulador negativo do crescimento da massa muscular. Várias mutações ou polimorfismos têm sido identificados no *MSTN* em bovinos (GROBET *et al.* 1997, 1998; KAMBADUR *et al.*, 1997; MCPHERRON e LEE, 1997), ovinos (CLOP *et al.*, 2006), camundongos (NISHI *et al.*, 2002) e mais recentemente em humanos (SCHUELKE *et al.*, 2004), resultando em fenótipos de hiperplasia e hipertrofia muscular (du-

pla musculatura). O polimorfismo do *MSTN* em cães de corrida da raça Whippet mostrou-se associado com aumento da massa muscular e também com habilidade atlética (MOSHER *et al.*, 2007). BINNS *et al.* (2010) utilizando 189 cavalos Puro-Sangue Inglês vencedores de corrida na América do Norte identificaram por meio chips de SNPs de alta densidade (*Equine SNP50 BeadChip*) dois SNPs (BIEC2-417274 e BIEC2-417495) associados com distância ótima de corrida. Análises de bioinformática revelaram que estes SNPs com mai-

ores significâncias estatísticas e localizados no cromossomo equino 18 (ECA18), são vizinhos ao loco do gene *MSTN*. Em pesquisa paralela e publicada no mesmo ano, HILL *et al.* (2010b), também utilizando o *Equine SNP50 BeadChip* em 118 cavalos elite Puro-Sangue Inglês de corrida, divergentes em relação à distância ótima de corrida, identificaram o SNP BIEC2-417495 (localizado no cromossomo 18 a, aproximadamente, 690Kb do gene *MSTN*), como o mais significativamente relacionado à característica. Ao analisar o gene *MSTN* equino em amostra de 148 cavalos Puro-Sangue Inglês registrados, HILL *et al.* (2010a) identificaram um novo polimorfismo (g.66493737C>T) fortemente associado com distância ótima de corrida, onde animais de genótipo CC mostraram-se adequados para corridas de distâncias curtas (rápidas), animais de genótipo CT para corridas de distâncias médias e animais de genótipo TT para corridas de distâncias longas (resistência). Segundo HILL *et al.* (2010a), testes comparativos de associação demonstraram consistentemente o SNP g.66493737C>T como variante superior na predição de aptidão para distâncias em cavalos de corrida da raça Puro-Sangue Inglês.

A expressão do gene *PDK4*, localizado no cromossomo equino 4 (ECA4), é coordenada pelo coativador transcricional PGC-1 α (WENDE *et al.*, 2005), o qual tem sido identificado como um dos fatores críticos no controle da adaptação ao exercício (ARANY, 2008). O PGC-1 α é um regulador chave do metabolismo energético que atua regulando a sensibilidade à insulina pelo controle do transporte de glicose, mediano a angiogênese induzida por exercício (CHINSOMBOON *et al.*, 2009) e coordenando a biogênese mitocondrial (SCARPULLA, 2008). A regulação da utilização da glicose é rigidamente controlada pela captação de glicose pelos seus transportadores, pela taxa de fluxo glicolítico e pela conversão de piruvato em acetil-CoA na mitocôndria por meio da função catalisadora do complexo piruvato desidrogenase (PDC). O passo crítico limitante da velocidade de oxidação da glicose é a regulação da montagem do PDC, que é controlado pela piruvato desidrogenase quinase (PDK). A PDK bloqueia a formação do PDC, resultando na beta-oxidação de ácidos graxos para acetil-CoA como substrato para a fosforilação oxidativa. A oxidação de ácidos graxos é altamente eficaz na geração de ATP e é controlada pela expressão de *PDK4* no músculo esquelético durante e após o exercício

(PILEGAARD e NEUFER, 2004). Eivers *et al.* (2010) identificaram aumento significativo da expressão do mRNA do gene *PDK4* (aumento de 7,4 vezes) em músculos esqueléticos de equinos durante a recuperação do exercício físico. Considerando-se que variação na expressão gênica é fortemente influenciada por variações genéticas estruturais, HILL *et al.* (2010c) investigaram a possibilidade de associações entre SNPs identificados no *PDK4* e desempenho em corrida de cavalos da raça Puro-Sangue Inglês. Encontraram o SNP g.38973231A>G fortemente associado com a característica, onde indivíduos de genótipo AA e AG apresentaram maior índice de handicape em relação aos de genótipo GG.

O *creatine kinase, muscle gene (CKM)*, mapeado no cromossomo equino 10 (ECA10), codifica um tipo muscular de isoenzima da creatina quinase encontrada exclusivamente no músculo estriado e envolvida em processos celulares energéticos. Durante exercício, camundongos *CKM* nocaute mostraram falta de explosão muscular, mas mantiveram as condições normais de força absoluta (VAN DEURSEN *et al.*, 1993). Polimorfismos no gene *CKM* humano têm sido associados com aumento na resistência cardio-respiratória assim como ao consumo máximo de oxigênio após vinte semanas de treinamento (ECHEGARAY e RIVERA, 2001). O transcriptoma do músculo esquelético de cavalos Puro-Sangue Inglês mostrou que o mRNA do *CKM* é o mais abundantemente expresso, representando 6,9% de todo o transcrito (MCGIVNEY *et al.*, 2010). Por outro lado, estudos indicaram que o mRNA do *CKM* compõe aproximadamente 1% do transcriptoma músculo esquelético humano (WELLE *et al.*, 1999). A expressão muito elevada do mRNA do *CKM* no músculo esquelético equino em comparação ao humano é indicativo da importância do produto do gene no fenótipo atlético altamente adaptado do Puro-Sangue Inglês. Em apoio a estes dados, transcritos do gene *CKM* equino aumentaram significativamente após 4 horas de exercício em esteira e após período de 10 meses de treino (EIVERS *et al.*, 2010). O fator de regulação interferon (IRF-1) é um fator de transcrição mediado por oxigênio envolvido na biogênese e metabolismo mitocondrial. Em humanos foi demonstrado ser significativamente ativado após um período de persistência no exercício físico (MAHONEY *et al.*, 2005). O SNP g.15884567A>G do gene *CKM* equino, localizado no íntron 4, rompe um suposto sítio de ligação do IRF-1 (GU *et al.*, 2010). Ao investigar o efeito do polimorfismo

g.15884567A>G do gene *CKM* sobre a retrospectiva de desempenho em corridas em 148 animais da raça Puro-Sangue Inglês, GU *et al.* (2010) encontraram o alelo A como favorável para a característica, sendo que indivíduos de genótipos AA e AG apresentaram-se superiores em relação aos GG. Os autores ressaltaram, entretanto, que tais resultados preliminares de associação entre o polimorfismo do *CKM* e performance em corrida deve ser validado e outras populações de equinos antes que a aplicação da informação possa ser utilizada.

Citocromo c oxidase (COX) é uma enzima multi-subunidade (Complexo IV) que catalisa a transferência de elétrons do citocromo c reduzido para o oxigênio na respiração mitocondrial. COX é um dímero no qual cada monômero é composto de treze subunidades, das quais 3 são codificados pelo genoma mitocondrial (COX1, 2 e 3). O COX4, codificado pelo DNA nuclear, é responsável pela regulação e montagem das subunidades mitocondriais codificadas no interior da membrana mitocondrial e tem sido associado com o volume da organela. O COX4 compreende 2 isoformas (COX4-1 e COX4-2) codificadas pelos genes *COX4I1* e *COX4I2*, os quais são diferencialmente regulados em ambientes de normóxia (oxigênio normal) e hipóxia (falta de oxigênio) (FUKUDA *et al.*, 2007). Em ambientes com oxigênio normal, o gene *COX4I1* é preferencialmente transcrito. Em ambientes de oxigênio limitado o regulador principal de resposta à hipoxia, HIF-1 (fator induzível de hipoxia 1), ativa a transcrição dos genes *COX4I2* e *LON* mitocondrial, o que inibe a expressão do *COX4I1*. Neste sentido, tem sido proposto que a regulação ambiental de COX4-2 pode aumentar a eficiência da respiração celular (FUKUDA *et al.*, 2007). Gu *et al.* (2010) identificaram uma fraça, mas significativa, associação entre o SNP intrônico g.22684390C>T do gene *COX4I2* de equinos, localizado no cromossomo 22 (ECA22), e a retrospectiva de desempenho em corridas utilizando 278 animais da raça Puro-Sangue Inglês. Animais homocigotos para o alelo menos frequente (T) foram fenotipicamente superiores aos de genótipo CC e CT. Ainda de acordo com estes autores, o SNP g.22684390C>T pode ser o causador direto de variação na característica uma vez que rompe um possível sítio de ligação de um elemento de resposta a glicocorticóides (GRE).

CONCLUSÕES

A espécie equina, em razão da diversidade de aptidões que apresenta, é de grande importância para o

homem. Desde a sua domesticação tem sido selecionado para força, resistência ao exercício físico e velocidade.

Existe dificuldade maior de desenvolver pesquisa na área de melhoramento genético de equinos, tanto de forma quantitativa (utilizando-se informações fenotípicas e de pedigree) quanto molecular (utilizando-se informações provenientes diretamente do DNA) ou pela integração de ambas, quando comparada a outras espécies de interesse zootécnico. Apesar disso, avanços recentes como os métodos de sequenciamento de próxima geração e os chips de genotipagem de SNPs de alta densidade permitiram avanço nas pesquisas até então realizadas, as quais se utilizavam basicamente da estratégia do gene candidato, proporcionando a identificação de regiões genômicas relacionadas à patias e síndromes e, mais recentemente, ao desempenho em provas esportivas e aptidões específicas.

Pela utilização dessas ferramentas modernas de análise do genoma, regiões relacionadas ao desempenho em corridas vêm sendo identificadas principalmente na raça Puro-Sangue Inglês. A partir dessas informações, testes genéticos para a seleção de indivíduos superiores para a modalidade, como o *Equinome Speed Gene Test* e o *Equinome Elite Performance Test* (EQUINOME, 2013), começam a ser disponibilizados no mercado, os quais possivelmente movimentarão milhões de dólares ao ano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARANY, Z. PGC-1 coactivators and skeletal muscle adaptations in health and disease. **Current Opinion in Genetics and Development**, v. 18, p. 426-34, 2008.
- AQHA. **American Quarter Horse Association**. Disponível em: <<http://www.aqha.com>> Acesso em: 01 nov. 2012.
- BARENDSE, W; HARRISON, B. E; BUNCH, R. J.; THOMAS, M. B.; TURNER, L. B. Genome wide signatures of positive selection: The comparison of independent samples and the identification of regions associated to traits. **BMC Genomics**, v. 10, p. 1-15, 2009.
- BINNS, M. M; BOEHLER, D. A; LAMBERT, D. H. Identification of the myostatin locus (MSTN) as having a major effect on optimum racing distance in the Thoroughbred horse in the USA. **Animal Genetics**, Oxford, v. 41, p.154-158, 2010.

BRAY, M. S; HAGBERG, J. M; PERUSSE, L.; RANKINEN,

- T.; ROTH S. M.; WOLFARTH, B; BOUCHARD, C.; The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: The 2006-2007 update. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 41, p. 35-73, 2009.
- BROOKS, S. A. N.; GABRESKI, D.; MILLER, A.; MILLER, D.; BRISBIN, A.; STREETER, C.; MEZEY, J.; COOK, D.; ANTCZAC, D. F. Whole-genome SNP association in the horse: Identification of a deletion in Myosin Va responsible for Lavender Foal Syndrome. **PLOS Genetics**, v. 6:e1000909, p. 1-7, 2010.
- BROWN, J. J.; OLLIER, W. E.; THOMSON, W.; MATTHEWS, J. B.; CARTER, S. D.; BINNS, M.; PINCHBECK, G.; CLEGG, P. D. TNF-alpha SNP haplotype frequencies in equidae. **Tissue Antigens**, v. 67, p. 377-382, 2006.
- BRUNBERG, E.; ANDERSSON, L.; COTHRAN, G. A.; SANDBERG K, MIKKO S, LINDGREN G. Missense mutation in PMEL17 is associated with the Silver coat color in the horse. **BMC Genetics**, v. 7, p. 46, 2006.
- 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.
- CHINSOMBOON, J; RUAS, J; GUPTA, R. K.; THOM, R.; SHOAG, J.; ROWE, G. C.; SAWADA, N.; RAGHURAM, S.; ARANY, Z. The transcriptional coactivator PGC-1alpha mediates exercise-induced angiogenesis in skeletal muscle. **Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106: 50, p. 21401-21406, 2009.
- CHOWDHARY, B. P; RAUDSEPP, T. The Horse Derby: racing from map to whole genome sequence. **Chromosome Research**, v. 16, p. 109-127, 2008.
- CLOP, A; MARCQ, F; TAKEDA, H.; PIROTTIN, D.; TORDOIR, X.; BIDÉ, B.; BOUIX, J.; CAIMENT, F.; ELSÉN, J. M.; EYCHENNE, F.; LARZUL, C.; LAVILLE, E.; MEISH, E.; 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. 813-8, 2006.
- COCKERHAM, C. C. Variance of gene frequencies. **Evolution**, v. 23, p. 72-84, 1969.
- COOK, D; GALLAGHER, P; BAILEY, E. Illumina Equine SNP50 Bead Chip Investigation of Adolescent idiopathic lordosis among American Saddlebred Horses, **Journal of Equine Veterinary Science**, vol. 29, p. 315-316, 2009.
- COOK, D; GALLAGHER, P; BAILEY, E. Genetics of sway-back in American Saddlebred horses. **Animal Genetics**, v. 41, p. 64-71, 2010.
- DUPUIS, M. C; ZHANG, Z; DRUET, T. ; DENOIX, J.M.; CHARLIER, C.; LEKEUX, P.; GEORGES, M. Results of a haplotype-based GWAS for recurrent laryngeal neuropathy in the horse. **Mammalian Genome**, v. 22, p. 613-620, 2011.
- EBERTH, J; SWERCZAK, T; BAILEY, E. Investigation of Dwarfism Among Miniature Horses using the Illumina Horse SNP50 Bead Chip, **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 29, p. 315, 2009.
- ECHEGARAY, M; RIVERA, M. A. Role of creatine kinase isoenzymes on muscular and cardiorespiratory endurance: genetic and molecular evidence. **Sports medicine**, v. 31, p. 919-934, 2001.
- EIVERS, S. S; MCGIVNEY, B. A; FONSECA, R. G.; MACHUGH, D. E.; MENSON, K.; PARK, S. D.; RIVERO, J. L.; TAYLOR, C. T.; KATZ, L. M.; HILL, E. W. Alterations in oxidative gene expression in equine skeletal muscle following exercise and training. **Physiological Genomics**, v. 40, p. 83-93, 2010.
- EquCab2.0 SNP Collection. Disponível em: <<http://www.broadinstitute.org/mammals/horse>> Acesso em: 15 out. 2012.
- Equinome. Disponível em: <<http://www.equinome.com/pages/products.html>> Acesso em: 14 fev. 2013.
- FAO. **Food and Agriculture Organization of the United Nations**. Disponível em: <http://www.fao.org/index_en.htm> Acesso em: 15 jul. 2006.
- FERREIRA, M. E; GRATTAPALIA, D. **Introdução ao uso de marcadores moleculares em análise genética**. 3ed. Brasília: Embrapa-Cenargen, 1998. 220p.
- FUKUDA, R; ZHANG, H; KIM, J. W.; SHIMODA, L.; DANG, C. V; SEMENZA, G. L; HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. **Cell**, v. 129, p. 111-122, 2007.
- GHILPA. **The Global Livestock Production and Health Atlas**. Disponível em: <<http://kids.fao.org/glipha/>> Acesso em: 20 nov. 2011.
- GIBBS, R. A; TAYLOR, J. F; VAN TASSELL, C. P.; BARENDSE, W.; EVERSOLE, K. A.; GILL, C. A.; GREEN, R. D.; HAMERNIK, D. L.; KAPPES, S. M.; LIEN, S.;

- MATUKUMALLI, L. K.; MCEWAN, J. C.; NAZARETH, L. V.; SCHNABEL, R. D.; WEINSTOCK, G. M.; WHEELER, D. A.; AJMONE-MARSAN, P.; BOETTCHER, P. J.; CAETANO, A. R.; GARCIA, J. F.; HANOTTE, O.; MARIANI, P.; SKOW, L. C.; SONSTEGARD, T. S.; WILLIAMS, J. L.; DIALLO, B.; HAILEMARIAM, L.; MARTINEZ, M. L.; MORRIS, C. A.; SILVA, L. O.; SPELMAN, R. J.; MULATU, W.; ZHAO, K.; ABBEY, C. A.; AGABA, M.; ARAUJO, F. R.; BUNCH, R. J.; BURTON, J.; GORNI, C.; OLIVIER, H.; HARRISON, B. E.; LUFF, B.; MACHADO, M. A.; MWAKAYA J.; PLASTOW, G.; SIM, W.; SMITH, T.; THOMAS, M. B.; VALENTINI, A.; WILLIAMS, P.; WOMACK, J.; WOOLLIAMS, J. A.; LIU Y, QIN X, WORLEY, K. C.; GAO, C.; JIANG H.; MOORE, S. S.; REN, Y.; SONG, X. Z.; BUSTAMANTE, C. D.; HERNANDEZ, R. D.; MUZNY, D. M.; PATIL, S.; SAN LUCAS A.; FU Q.; KENT, M. P.; VEGA, R.; MATUKUMALLI, A.; MCWILLIAM, S.; SCLEP, G.; BRYC, K.; CHOI J.; GAO, H.; GREFFENSTETTE, J. J.; MURDOCH, B.; STELLA, A.; VILLA-ÂNGULO, R.; WRIGHT, M.; AERTS, J.; JANN, O.; NEGRINI, R.; GODDARD, M. E.; HAYES, B. J.; BRADLEY, D. G.; BARBOSA, da S. M.; LAU, L. P.; LIU GE.; LYNN, D. J.; PANZITTA, F.; DODDS, K. G. Genome-Wide Survey of SNP Variation Uncovers the Genetic Structure of Cattle Breeds. **Science**, v. 324, p. 528-532, 2009.
- GIESECKE, K.; HAMANN, H.; STOCK, K. F. WOHLKE, A.; SIEME, H.; DISTL, O. Evaluation of SPATA1-associated markers for stallion fertility. **Animal Genetics**, v. 40, p. 359-365, 2009.
- GROBET, L.; MARTIN, L. J. R.; PONCELET, D.; PIROTTIN, D.; BROUWERS, B.; RIQUET, J.; SCHOEBERLEIN, A.; DUNNER, S.; MÉNISSIER, F.; MASSABANDA, J.; FRIES, R.; HANSET, R.; GEORGES, M. A.; deletion in the myostatin gene causes double-muscling in cattle. **Nature Genetics**, v.17, p.71-74, 1997.
- GROBET, L.; PONCELET, D.; ROYO, L. J.; BROUWERS, B.; PIROTTIN, D.; MICHAUX, C.; MÉNISSIER, F.; ZANOTTI, M.; DUNNER, S.; GEORGES, M. Molecular definition of an allelic series of mutations disrupting the myostatin function and causing double-muscling in cattle. **Mammalian Genome**, v. 9, p. 210-213, 1998.
- GU, J.; ORR, N.; PARK, S. D.; KATZ, L. M.; SULIMOVA, G.; MACHUGH, D.; HILL, E. W. A genome scan for positive selection in Thoroughbred horses. **PLoS One**, v. 4, p. 1-17, 2009.
- GU, J.; MACHUGH, D. E.; MCGIVENY, B. A. PARK S. D.; KATZ, L. M.; HILL, E. W.; Association of sequence variants in CKM (creatine kinase, muscle) and COX4I2 (cytochrome c oxidase, subunit 4, isoform 2) genes with racing performance in Thoroughbred horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 42, p. 569-75, 2010.
- GUERRA, P. Agronegócio - cavalo galopa rumo ao desenvolvimento. **Revista Rural**, São Paulo, n. 102, 2006. Disponível em: <http://www.revistarural.com.br/edicoes/2006/Artigos/rev102_cavalo.htm> Acesso em: 31 out. 2011.
- GUIMARÃES, P. E. M.; COSTA, M. C. R. SNPs: Satis diferenças de um código. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, v. 26, p. 24-27, 2002.
- HALEY, C. S. Livestock QTLs - bringing home the bacon? **Trends in Genetics**, v.11, p.488-492, 1995.
- HAMANN, H.; JUDE, R.; SIEME, H.; MERTENS, U.; TÖPFER-PETERSEN, E.; DISTL, O.; LEEB, T.; A polymorphism within the equine CRISP3 gene is associated with stallion fertility in Hanoverian warmblood horses. **Animal Genetics**, v. 38, p. 259-264. 2007.
- HANSEN, M.; KNORR, C.; HALL, A. J.; BROAD, T. E.; BREINIG, B. Sequence analysis of the equine SLC26A2 gene locus on chromosome 14q15-q21. **Cytogenetic and Genome Research**, v. 118, p. 55-62, 2007.
- HANZAWA, K.; LEAR, T. L.; PIUMI, F.; BAILEY, E.; Mapping of equine potassium chloride co-transporter (SLC12A4) and amino acid transporter (SLC7A10) and preliminary studies on associations between SNPs from SLC12A4, SLC7A10 and SLC7A9 and osmotic fragility of erythrocytes. **Animal Genetics**, v.33, p.455-459, 2002.
- HAYES, B. J.; LIEN, S.; NIELSEN, H.; OLSEN, H. G.; BERG, P.; MACEACHERN, S.; POTTER, S.; MEUWISSEN, T. H. The origin of selection signatures on bovine chromosome 6. **Animal Genetics**, v.39, p.105-101, 2006.
- HILL, E. W.; GU, J.; EIVERS, S. S. SUZANNE, S.; FONSECA, R. G.; MCGIVNEY, B. A.; GOVINDARAJAN, P.; ORR, N.; KATZ, L. M.; MACHUGH, D. A Sequence Polymorphism in MSTN Predicts Sprinting Ability and Racing Stamina in Thoroughbred Horses. **PLoS One**, v. 5, p. 1-6, 2010a.
- HILL, E. W.; MCGIVNEY B. A.; GU. J. WHISTON, R.; MACHUGH, D. E.; A genome-wide SNP-association study confirms a sequence variant (g.66493737C>T) in the equine myostatin (MSTN) gene as the most powerful predictor of optimum racing distance for Thoroughbred racehorses. **BMC Genomics**, v. 11, p. 1-10, 2010b.
- HILL, E. W.; GU, J.; MCGIVENY, B. A. MACHUGH, D.E. Targets of selection in the Thoroughbred genome contain exercise-relevant gene SNPs associated with elite racecourse performance. **Animal Genetics**, v. 41, p. 56-63, 2010c.
- Human Genome Project Information. Disponível em: <http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml> Acesso em: 13 set. 2012.

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Produção da pecuária municipal**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/ppm/2010/ppm2010.pdf>> Acesso em: 13 jul. 2012.

IFHA. **International Federation of Horseracing Authorities**. Disponível em: <<http://www.horseracingintfed.com>> Acesso em: 13 out. 2012.

KAMBADUR, R; SHARMA, M; SMITH T. P. L.; BASS, J. J. Mutations in myostatin (GDF-8) in double muscled Belgian Blue and Piedmontese cattle. **Genome Research**, v. 7, p. 910-916, 1997.

KIJAS, J. W; TOWNLEY, D; DALRYMPLE, B. P.; HEATON, M. P.; MADDOX, J. F. MCGRATH, A. WILSON, P.; INGERSOLL, R. G.; RUSSELL M.; MCWILLIAM, S.; TANG, D.; MCEWAN, J.; COCKETT, N. Genome Wide Survey of SNP Variation Reveals the Genetic Structure of Sheep Breeds. **PLoS One**, v. 4, p. 1-10, 2009.

KWOK, P. Y; GU, Z. Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them? **Molecular Medicine Today**, v. 5, p. 538-543, 1999.

LANGLOIS, B. A. Consideration of the genetic aspects of some current practices in Thoroughbred horse breeding. **Annales Zootechnie**, v. 45, p. 41-51, 1996.

LIMA, R. A. S; SHIROTA, R; BARROS, G. S. C. Estudo do Complexo do Agronegócio Cavalo no Brasil. CEPEA - **Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada**. Piracicaba, ESALQ/USP, 2006. Disponível em: <<http://pt.scribd.com/doc/65305362>> Acesso em: 15 nov. 2012.

LYKKJEN, S; DOLVIK, N. I; McCUE, M. E.; RENDAHL, A. K.; MICKELSON, J.R.; ROED, K. H. Genome-wide association analysis of osteochondrosis of the tibiotarsal joint in Norwegian Standardbred trotters. **Animal Genetics**, v. 41, p. 111-120, 2010.

MAEDA, M; MURAYAMA, N; ISHII, H.; URYU, N.; OTA, M.; TSUJI, K.; INOKO, H. A simple and rapid method for HLA-DQA1 genotyping by digestion of PCR amplified DNA with allele specific restriction endonucleases. **Tissue Antigens**, v. 34, p. 290-298, 1989.

MAHONEY, D. J; PARISE, G; MELOV, S.; SAFDAR, A.; TARNOPOLSKY. Analysis of global mRNA expression in human skeletal muscle during recovery from endurance exercise. **The FASEB Journal**, v. 19, p. 1498-1500, 2005.

MACEACHERN, S; HAYES, B; MCEWAN, J.; GODDARD, M. An examination of positive selection and changing

effective population size in Angus and Holstein cattle populations (*Bos taurus*) using a high density SNP genotyping platform and the contribution of ancient polymorphism to genomic diversity in Domestic cattle. **BMC Genetics**, v. 10, p. 1-9, 2009.

McGIVNEY, B; GU, J; EIVERS, S. KRATZ, L.; HILL, E. Population and functional genomics investigations of performance associations in thoroughbred horses. In: SEVENTH INTERNATIONAL EQUINE GENOME MAPPING WORKSHOP, 2007, Tahoe City. **Proceedings...** Tahoe City, 2007.

McGIVNEY, B. A; McGETTIGAN, P. A; BROWNE, J. A.; EVANS, A. C.; FONSECA, R. G.; LOFTUS B. J.; LOHAN, A.; MACHUGH, D. E.; MURPHY, B. A.; KATZ, L. M.; HILL, E. W. Characterization of the equine skeletal muscle transcriptome identifies novel functional responses to exercise training. **BMC Genetics**, v. 11, 2010.

McKAY, S. D; SCHNABEL, R. D; MURDOCH, B. M.; BRENDA M.; MATUKUMALLI, L. K.; AERTS, J.; COPPIETERS, W.; CREWS, D.; DIAS NETO, E.; GILL, C. A.; GAO, C.; MANNEN, H.; WANG, Z.; TASSELL, C. P. V.; WILLIAMS, J. L.; TAYLOR, J. F.; MOORE, S. S. An assessment of population structure in eight breeds of cattle using a whole genome SNP panel. **BMC Genetics**, v. 9, n. 37, 2008.

McPHERRON, A. C; LEE, S. J. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. **Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 94, p. 12457-12461, 1997.

MEIRA, C. T; CURI, R. A; SILVA, J. A. II. V.; CORRÊA, M. J. M.; OLIVEIRA, H. N. de; MOTA, M. D. S. da. Morphologic and genomic differences between cutting and racing lines of Quarter horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, doi:10.1016/j.jevs.2012.07.001

MOMOZAWA, Y; TAKEUCHI, Y; TOZAKI, T.; KIKUSUI, T.; HASEGAWA, T.; RAUDSEPP, T.; CHOWDHARY, B. P.; KUSUNOSE, R.; MORI, Y. Sequence, detection of polymorphisms and radiation hybrid mapping of the equine catechol-O-methyltransferase gene. **Animal Genetics**, v. 36, p. 160-190, 2005.

MOMOZAWA, Y.; TAKEUCHI, Y.; TOZAKI, T.; TAKEFUMI, K.; TELHISA, H.; TERJE, R.; CHOWDHARY B. P.; KUSUNOSE, R.; MORI, Y. Polymorphism identification, RH mapping, and association analysis with the anxiety trait of the equine serotonin transporter (SLC6A4) gene. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 68, p. 619-621, 2006.

MOODY, D. E; POMP, D; NEWMAN, S.; MACNEIL, M. D.; Characterization of DNA polymorphisms in three populations of Hereford cattle and their associations with

- growth and maternal EPD in line 1 Herefords. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 74, p. 1784-1793, 1996.
- MOSHER, D. S.; QUIGNON, P.; BUSTAMANTE, C. D.; SUTTER, N. B.; MELLERSH, C. S.; PARKER, H. G.; OSTRANDER, E. A. A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. **PLoS Genetics**, v. 3, p. 1-8, 2007.
- MOTA, M. D. S.; REGITANO, L. C. A. Some peculiarities of horse breeding. In: **Livestock Production**. Rijeka: InTech, 2012. p. 33-46.
- MULLIEZ, J. **Les chevaux du royaume**. France: Montalba, 1983. 385 p.
- NAKAYA, H. I.; AMARAL, P. P.; LOURO, R.; LOPES, A.; FACHEL, A. F.; MOREIRA, Y. B.; TARIK EL-JUNDI, A.; SILVA A. M. da; REIS, E. M.; VERJOVSKI-ALMEIDA, S. Genome mapping and expression analyses of human intronic noncoding RNAs reveal tissue-specific patterns and enrichment in genes related to regulation of transcription. **Genome Biology**, v. 8:R43, 2007.
- NISHI, M.; YASUE, A.; NISHIMATU, S.; NOHNO, T.; YAMAOKA, T.; ITAKURA, M.; MORIYAMA, K.; OHUCHI, H.; NOJI, S. A missense mutant myostatin causes hypertrophy without hypertrophy in the mouse muscle. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 293, p. 247-51, 2002.
- O'BRIEN, S. J.; GRAVES, J. A. M. Report of the committee on comparative gene mapping. **Cytogenetics and Cell Genetics**, v. 58, p. 1124-1151, 1991.
- ORITA, M.; IWAHANA, H.; KANAZAWA, H.; HAYASHI, K.; SEKIYA, T.; Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as singlestrand conformation polymorphisms. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 86, p. 2766-2770, 1989.
- PRASAD, A.; SCHNABEL, R. D.; MCKAY, S. D. B.; MURDOCH, B.; STOTHARD, P.; KOLBEHDARI, D.; WANG, Z.; TAYLOR, J. F.; MOORE, S. S. Linkage disequilibrium and signatures of selection on chromosomes 19 and 29 in beef and dairy cattle. **Animal Genetics**, v. 39, p. 597-605, 2008.
- PILEGAARD, H.; NEUFER, P. D. Transcriptional regulation of pyruvate dehydrogenase kinase 4 in skeletal muscle during and after exercise. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 63, p. 221-226, 2004.
- REEBEN, M.; KOHO, N. M.; RAEKALLIO, M.; HYYPPÄ, S.; PÖSÖ, A. R. MCT1 and CD147 gene polymorphisms in standardbred horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 36, p. 322-325, 2006.
- REGITANO, L. C. A. Importância da genética molecular para o melhoramento de ruminantes. In: V SIMPÓSIO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MELHORAMENTO ANIMAL, 2004, Pirassununga. **Anais...Pirassununga: SBMA**, 2004. p. 48-50.
- REISSMANN, M.; BIERWOLF, J.; BROCKMANN, G. A. Two SNPs in the SILV gene are associated with silver coat colour in ponies. **Animal Genetics**, v. 38, p. 1-6, 2007.
- RIOS, J. J.; PERELYGIN, A. A.; LONG, M. T.; LEAR, T. L.; ZHARKIKH, A. A.; BRINTON, M. A.; ADELSON, D. L. Characterization of the equine 2-5 oligoadenylate synthetase 1 (OAS1) and ribonuclease L (RNASEL) innate immunity genes. **BMC Genomics**, London, v. 8, n. 313, 2007.
- ROSENGREN, P. G.; GOLOVKO, A.; SUNDSTROM, E. Positional identification of the grey coat color mutation in horse. In: SEVENTH INTERNATIONAL EQUINE GENOME MAPPING WORKSHOP, 2007, Tahoe City. **Proceedings... Tahoe City**, 2007.
- SABETI, P. C.; REICH, D. E.; HIGGINS, J. M.; LEVINE, H. Z.; RICHTER, D. J.; SCHAFFNER, S. F.; GABRIEL, S. B.; PLATKO, J. V.; PATTERSON, N. J.; MCDONALD, G. J.; ACKERMAN, H. C.; CAMPBELL, S. J.; ALTSHULER, D.; COOPER, R.; KWIATKOWSKI, D.; WARD, R.; LANDER, E. S. Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. **Nature**, v. 419, p. 832-837, 2002.
- SAIKI, R. K.; BUGAWAN, T. L.; HORN, G. T.; MULLIS, K. B.; ERLICH, H. A. Analysis of enzymatically amplified beta-globin and HLA-DQ alpha DNA with allele-specific oligonucleotide probes. **Nature**, v. 324, p. 163-166, 1986.
- SCARPULLA, R. C. Nuclear control of respiratory chain expression by nuclear respiratory factors and PGC-1-related coactivator. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1147, p. 321-334, 2008.
- SCHRÖDER, W.; KLOSTERMANN, A.; STOCK, K. F.; DISTL, O. A genome-wide association study for quantitative trait loci of show-jumping in Hanoverian Warmblood horses. **Animal Genetics**, v. 43, p. 392-400, 2011.
- SCHUELKE, M.; WAGNER, K. R.; STOLZ, L. E.; HUBNER, C.; RIEBEL, T.; KÖMEN, W.; BRAUN, T.; TOBIN, J. F.; SEJIN LEE. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. **The New England Journal of Medicine**, v. 350, p. 2682-2688, 2004.
- SIMIANER, H.; QANBARI S.; GIANOLA, D. Detection of selection signatures within and between cattle populations. In: 9TH WORLD CONGRESS ON GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 2010, Leipzig. **Proceedings... Leipzig: WCGALP**, 2010.

- SOLBERG, O. D.; JACKSON, K. A.; MILLON, L. V.; STOTT, J. L.; VANDENPLAS, M. L.; MOORE J. N.; WATSON, J. L. Genomic characterization of equine interleukin-4 receptor alpha-chain (IL4R). **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 97, p. 187-194, 2004.
- STAIGER, E. A.; BELLONE, R. R.; SUTTER, N. B.; BROOKS, S.A. Genome-wide association of polymorphic gait in the horse. In: Annual Meeting of American Society of Animal Science, 2011, New Orleans. **Proceedings...** New Orleans: ASAS, 2011..
- TEYSSÉDRE, S.; DUPUIS, M. C.; GUERIN, G.; SCHIBLER, L.; DENOIX, J. M.; ELSEN, J. M.; RICARD A. Genome-wide association studies for osteochondrosis in French Trotters. **Journal of Animal Science**, v. 90, p. 45-53, 2012.
- The SNP Consortium LTD. Disponível em: <<http://snp.cshl.org/>> Acesso em: 13 out. 2012.
- TOLLEY, E.A.; NOTTER, D.R.; MARLOWE, T.J. Heritability and repeatability of speed for 2-and 3-year-old Standardbred racehorses. **Journal of Animal Science**, v. 56, p. 1294-1305, 1983.
- TOZAKI, T.; MIYAKE, T.; KAKOI, H.; GAWAHARA, H.; SUGITA, S.; HASEGAWA, T.; ISHIDA, N.; HIROTA, K.; NAKANO, Y. A genome-wide association study for racing performances in Thoroughbreds clarifies a candidate region near the MSTN gene. **Animal Genetics**, v. 41, p. 28-35, 2010.
- TRYON, R. C.; WHITE, S. D.; BANNASCH, D. L. Homozygosity mapping approach identifies a missense mutation in equine cyclophilin B (PPIB) associated with HERDA in the American Quarter Horse. **Genomics**, v. 90, p. 93-102, 2007.
- VAN DEURSEN, J.; HEERSCHAP, A.; OERLEMANS, F.; RUITENBEEK, W.; JAP, P.; TER LAAK, H.; WIERINGA, B.; Skeletal muscles of mice deficient in muscle creatine kinase lack burst activity. **Cell**, v. 74, p. 621-631, 1993.
- WADE, C. M.; GIULOTTO, E.; SIGURDSSON, S.; ZOLI, M.; GNERRE, S.; IMSLAND, F.; LEAR, T. L.; ADELSON, D. L.; BAILEY, E.; BELLONE, R. R.; BLÖCKER, H.; DISTL, O.; EDGAR, R. C.; GARBER, M.; LEEB, T. MAUCELLI, E. MACLEOD, J. N.; PENEDO, M. C. T.; RAISON, J. M.; SHARPE, T.; VOGEL, J.; ANDERSSON, ANTCHAK, D. F.; BIAGI, T.; BINNS, M. M.; CHOWDHARY, B. P.; COLEMAN, S. J.; DELLA VALLE, G.; FRYC, S.; GUÉRIN, G.; HASEGAWA, T.; HILL, E. W.; JURKA, J.; KIIALAINEN, A.; LINDGREN, G.; J. LIU.; MAGNANI, E.; MICKELSON, J. R.; MURRAY, J.; NERGADZE, S. G.; ONOFRIO, R. PEDRONI, S.; PIRAS, M. F.; RAUDSEPP, T.; ROCCHI, M.; RØED, K. H.; RYDER, O. A.; SEARLE, S.; SKOW, L.; SWINBURNE, J. E.; SYVÄNEN, A. C.; TOZAKI, T.; VALBERG, S. J.; VAUDIN, M.; WHITE, J. R.; ZODY, M. C.; BROAD INSTITUTE GENOME SEQUENCING PLATFORM.; BROAD INSTITUTE WHOLE GENOME ASSEMBLY TEAM, LANDER, E. S.; LINDBLAD-TOH, K. Genome sequence, comparative analysis, and population genetics of the domestic horse. **Science**, v. 326, p. 865-867, 2009.
- WELLE, S.; BHATT, K.; THORNTON, C. A. Inventory of high-abundance mRNAs in skeletal muscle of normal men. **Genome Research**, v. 9, p. 506-513, 1999.
- WENDE, A. R.; HUSS, J. M.; SCHAEFFER, P. J.; GIGUÈRE, V.; KELLY, D. P. PGC-1alpha coactivates PDK4 gene expression via the orphan nuclear receptor ERRalpha: a mechanism for transcriptional control of muscle glucose metabolism. **Molecular and Cellular Biology**, v. 25, n. 24, p. 10684- 10694, 2005.
- WEIR, B. S.; HILL, W. G. Estimating F-statistics. **Annual Review of Genetics**, v. 36, p. 721-750, 2002.
- WRIGHT, S. The genetical structure of populations. **Annals of Human Genetics**, v. 15, p. 323-354, 1951.
- WOMACK, J. E. The goals and status of the bovine gene map. **Journal of Dairy Science**, v. 76, p. 1199- 1203, 1993.
- YOUNG, A. E.; BOWER, L. P.; AFFOLTER, V. K.; COCK H.E. DE, FERRARO, G. L., BANNASCH, D. L. Evaluation of FOXC2 as a candidate gene for chronic progressive lymphedema in draft horses. **The Veterinary Journal**, v. 174, p. 397-399, 2007.
- ZENGER, K. R.; KHATKAR, M. S.; CAVANAGH, J. A.; HAWKEN, R.J.; RAADSMA, H.W.; Genome-wide genetic diversity of Holstein Friesian cattle reveals new insights into Australian and global population variability, including impact of selection. **Animal Genetics**, v. 38, p. 7-14, 2006.