

Tourinhos genômicos: o que são e sua importância para a produção animal

Genomic young bulls: what are them and their importance to livestock production

José Bento Sterman Ferraz^{1*}

¹Núcleo de apoio à Pesquisa em Melhoramento Animal, Biotecnologia e Transgenia da Universidade de São Paulo, Campus da USP em Pirassununga, SP, Brasil

Resumo

Neste texto são abordados dados sobre o rebanho pecuário brasileiro, sobre conceitos básicos de genômica, resultados da aplicação da genômica na área e novos projetos em andamento ligados à fertilidade de machos, com auxílio da genômica.

Palavras Chave: Tourinhos, genômica, reprodução animal, andrologia

Abstract

This text discusses data on the Brazilian livestock herd, about basic concepts of genomics, results of the application of genomics in the area and new projects in progress related to male fertility, with the help of genomics.

Keywords: Young bulls, genomics, animal reproduction, andrology

Introdução

A estimativa do rebanho brasileiro de bovinos é ao redor de 190 milhões de cabeças (informação de Maurício Nogueira no programa Giro do Boi de 10/02/2022), segundo a Athenagro com metodologia baseada em números do Censo, da Pesquisa Pecuária Municipal (PPM) e da Pesquisa Pecuária. A raça Nelore (*Bos indicus*) é a raça mais importante da pecuária de corte brasileira, representando algo como 80% do rebanho. Esse é o maior rebanho de bovinos do mundo e o país figura, há mais de uma década, entre os 3 maiores exportadores de carne do mundo, representando cerca de 30% de toda carne bovina comercializada.

Dentro desse contexto, nenhuma característica da produtividade dos rebanhos de bovinos de corte tem maior importância do que aquelas ligadas à reprodução animal, em especial a precocidade sexual, a taxa de prenhez de primíparas e a fertilidade ligada à longevidade, características de medição relativamente simples, mas que raramente são controladas ou analisadas nos programas de avaliação genética e melhoramento animal.

Destaca-se, igualmente, a fertilidade dos touros jovens, ofertados ao mercado como touros de reposição. Nesse ponto, vale ressaltar que, apesar do crescimento de 25% da inseminação artificial em tempo fixo (IATF) no Brasil em 2021, atingindo 93% das inseminações artificiais realizadas no país; considerando a eficiência média da IATF de cerca de 50%, e que foram comercializadas aproximadamente 28 milhões de doses de sêmen (Baruselli, 2022), pode-se inferir que apenas cerca de 14 milhões de vacas, de um rebanho estimado de 65 milhões (21,5%), ficaram prenhas por inseminação artificial. Isso nos leva a crer que cerca de 51 milhões de vacas foram expostas a touros, valor acrescido das vacas que não ficaram prenhas quando inseminadas na primeira IATF e foram expostas a touros. Grosseiramente, podemos estimar que temos 2.000.000 de touros nos rebanhos brasileiros e isso leva a uma necessidade de, no mínimo, 400.000 touros de reposição colocados no mercado da pecuária brasileira, por ano. Deste total, somando-se os touros registrados pelas associações e os com Certificado Especial de Identificação e Produção, menos de 80.000 touros são vendidos com alguma avaliação genética. Mais de 80% dos touros de reposição de um setor responsável por cerca de 10% do PIB brasileiro, a pecuária de corte (<http://abiec.com.br/publicacoes/beef-report-2021/>), são touros. Um dos mais importantes insumos dessa área do agronegócio, colocados na indústria da carne sem conhecimento de suas verdadeiras especificações técnicas, assuas avaliações genéticas, ou seja, as suas predições do que esses touros têm para transmitir a seus descendentes.

*Correspondência: jbferraz@usp.br

Recebido: 07 de maio de 2022

Aceito: 17 de maio de 2022

A Genômica

A genômica aplicada à produção animal chegou, com muita força e para ficar. A partir de 2010, grandes avanços nas metodologias e redução drástica de custos têm-se verificado. No entanto, como qualquer coisa nova, precisamos de muita prudência antes de adotá-la de maneira indiscriminada.

O genoma bovino (*Bos taurus*) é composto por aproximadamente 2,670 milhões de pares de base nitrogenadas, que foram as moléculas de DNA, sendo aproximadamente 94% distribuídos nos 29 cromossomos autossômicos, 5% no cromossomo sexual X e o restante no cromossomo Y e DNA mitocondrial (Geer et al., 2009). Mutações genômicas ocorrem o tempo todo, sendo o tipo mais abundante no genoma os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP), que, na realidade consistem na troca de apenas uma das bases nitrogenadas (A, C, T, G) da cadeia da molécula de DNA, como ilustrado a seguir:

Indivíduo 1: CAT**C**CAGC

Indivíduo 2: CAT**T**CAGC

Para uma mutação ser considerada um marcador molecular do tipo SNP é necessário que o alelo de menor frequência (MAF) esteja presente em pelo menos 1% da população avaliada (Brookes, 1999).

A partir do início do século XXI, os avanços biotecnológicos permitiram a genotipagem de centenas de milhares de SNPs espalhados por todo genoma, possibilitando estudos tais como os Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) e a Seleção Genômica (GS) a serem realizados em diferentes espécies animais e vegetais (Habier, Fernando e Dekkers, 2007).

Os estudos de associação permitem a identificação de associações entre milhares de loci genômicos e características complexas, aumentando o entendimento sobre importantes vias moleculares e biológicas. A metodologia foi inicialmente desenvolvida há menos de 20 anos e seu uso se disseminou, com várias finalidades, especialmente buscando regiões do genoma associadas com fenótipos de interesse, para identificar possíveis regiões de maior efeito sobre a característica e posterior investigação de funções biológicas, visando aumentar a compreensão da influência genética sobre a expressão fenotípica.

Uma aplicação muito interessante dessas técnicas é descobrir associações entre esses marcadores genéticos e características de mensuração cara ou irregular, como aquelas ligadas à reprodução animal.

A seleção genômica (GS) pode ser definida como o uso dos valores genéticos genômicos estimados (GEBV) dos animais para as decisões de seleção. O GEBV é a soma dos efeitos dos marcadores do tipo SNP ao longo do genoma, portanto, potencialmente, captura todos os genes de importância para a característica que se deseja melhorar. O melhoramento genético tradicional possivelmente continuará sendo crucial no melhoramento genético em características reprodutivas e produtivas dos animais domésticos (Kadarmideen, 2010), porém, a inclusão de informações moleculares é extremamente benéfica aos programas de melhoramento e, cada vez mais, complementam a composição dos bancos de dados das análises genéticas (Dekkers, 2004; Djari et al., 2013). Alguns dos principais efeitos da inclusão de informações moleculares nas avaliações genéticas tradicionais, são a correção de erros existentes nas informações de pedigree e um forte aumento da acurácia das estimativas de valores genéticos, as famosas DEP (Diferenças estimadas de progênie), aumentando de forma importante a segurança das escolhas corretas de material genético, pois diminui o risco de escolhermos animais que, depois de 2 ou 3 anos, se revelam inferiores às estimativas iniciais.

Considerando que polimorfismos do DNA são as fontes de variação de mérito genético, marcadores SNPs podem ser utilizados como critério extra para identificação de indivíduos candidatos à seleção, o que aumentaria a acurácia na avaliação genética (Resende et al., 2012). As predições baseadas em informações de pedigree usam o parentesco assumido entre os animais, não considerando similaridade entre indivíduos teoricamente não relacionados. A informação genômica corrige esse viés adicionando a informação real de parentesco entre os animais, fazendo com que a matriz de parentesco tradicional (*A*) seja substituída pela matriz de parentesco genômico (*G*, Daetwyler et al., 2013; Vanraden, 2008).

A seleção genômica traz muitos benefícios, quando comparada com a seleção tradicional, em especial em animais jovens, que ainda não tiveram seus fenótipos coletados, com potencial redução dos custos em até 90% dos programas de melhoramento, reduzindo o intervalo entre gerações, antecipando decisões de seleção e melhor controle do nível de endogamia do rebanho (Meuwissen; Hayes; Goddard, 2001; Pryce; Hayes; Goddard, 2012; Schaeffer, 2006). A raça Holandesa foi a raça mais beneficiada pelos processos de seleção genômica, tanto nos USA, Canadá, quanto na Europa. García-Ruiz et al. (2016) demonstraram a importância da GS nessa raça, sendo sua importância comparada com a da inseminação artificial na época de sua introdução.

No entanto, para a implementação adequada da GS é necessário que se tenha uma grande população em que se tem informações fenotípicas e genotípicas conhecida por população de treinamento. Esse grupo de animais servirá como base para formar uma equação de predição, a qual é posteriormente aplicada em uma população alvo, formada por animais jovens previamente genotipados, dos valores genômicos de gerações subsequentes (população de validação). Para se ter uma ideia, a raça Holandesa usa para desenvolvimento de suas equações de predição de GEBV, cerca de 2 milhões de animais genotipados, tanto na Europa quanto na América do Norte. Já a raça Angus tem uma população de treinamento que era de 108.000 animais em 2016 e já passa de 300.000 animais em 2017 e vai crescer na base de 110.000 ou mais animais genotipados/ano. Quando as equações de predição são de boa qualidade, incrementos de acurácia são muito expressivos. A *American Angus Association* relata que com o uso de GEBV, o valor genético aditivo genômico, acurácias de touros jovens podem ser equivalentes à de touros com de 8 a 33 filhos, dependendo da característica e número de medidas e rebanhos usados para a predição, sem que esses touros jovens tenham sequer entrado em reprodução.

Para verificar a acurácia de predição dos valores genômicos, métodos de validação estão sendo empregados. A metodologia de validação cruzada pode ser realizada de diferentes maneiras, considerando cenários em que todos os indivíduos fazem parte da população de treinamento pelo menos um vez, ou em alguns casos em que alguns indivíduos não entram na população de referência (Daetwyler et al., 2013).

Há que ressaltar que a equação de ganho genético/ano, que, na realidade “paga as contas”, é dada por:

$$\Delta G / \text{ano} = \frac{i \times \text{acc} \times \sigma_p \times \sqrt{h^2}}{L}, \text{ onde}$$

$\frac{\Delta G}{\text{ano}}$ = ganho genético por ano

i = intensidade de seleção

acc = acurácia da predição de valor genético aditivo

σ_p = variabilidade fenotípica (desvio-padrão)

h^2 = herdabilidade

L = intervalo de gerações

Com essa equação, fica muito fácil verificar que o ganho genético/ano, com uso de touros jovens de maior acurácia, aumenta o numerador da equação e diminui o denominador, ou seja, o impacto no ganho genético anual é bastante expressivo.

A genômica e as características reprodutivas de fêmeas

Estudos com características reprodutivas são sempre de relativa dificuldade, em especial pela falta de dados disponíveis. Mas o Núcleo de apoio à Pesquisa em Melhoramento Animal, Biotecnologia e Transgenia da Universidade de São Paulo, Campus da USP em Pirassununga, em conjunto com pesquisadores da Faculdade de Medicina Veterinária da USP e da UNESP de Botucatu e Assis, obtiveram um financiamento da FAPESP, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, para desenvolver, junto com a Universidade de Copenhague, Dinamarca, um importante projeto, denominado *GIFT – Genomic Improvement of Fertilization Traits in Danish and Brazilian Cattle*. Esse projeto propiciou uma colheita muito expressiva de dados de precocidade sexual em novilhas Nelore (mais de 4500 fêmeas foram expostas a touros, com idades entre 14 e 17 meses), com informações de população folicular, medidas uterinas, taxa de prenhez e uma pequena quantidade com informações de níveis circulantes de hormônio anti-Mülleriano.

Num dos estudos, considerando a importância econômica da precocidade sexual em bovinos de corte sistema de produção, o objetivo foi explorar regiões genômicas associadas com a precocidade sexual de novilhas (PS) e o número total de folículos antrais (NF) em uma população de fêmeas Nelore (*Bos indicus*) de 14 a 17 meses de idade. O conjunto de dados foi composta por 2.283 animais, que foram filhas de 78 touros, proveniente de três explorações agrícolas comerciais diferentes no Brasil central. Um total de 1267 delas foram genotipadas com tecnologia de cerca de 74K marcadores do tipo SNP. Depois de análises de controle de qualidade, o conjunto de dados foi formado por 1.255 animais e 64.800 marcadores (Ferraz et al., 2017). Informações genotípicas de 42 touros foram também utilizadas e os dados foram imputados para a mesma densidade do marcador das novilhas. Estudos de associação do genoma amplo (GWAS) foram aplicados sob um modelo para BayesB para identificar janelas genômicas (~ 1 Mb) que explicassem, pelo menos, 1% da variância genética aditiva total das características. Os “picos” dos gráficos tipo Manhattan foram usadas no processo de enriquecimento de funcional e os genes

da região cromossômica, pesquisados. Blocos de haplótipos que abrangem essas regiões gênicas potenciais foram ajustados como efeitos de classificação no modelo BayesB, com o objetivo de avaliar o efeito de cada alelo dos touros heterozigotos para essas regiões. Os coeficientes de herdabilidade estimados foram de $0,28 \pm 0,07$ e $0,49 \pm 0,09$ para PS e NF, respectivamente, com correlação genômica de $-0,21 \pm 0,29$. Os resultados GWAS apontaram para janelas genômicas significativas nos cromossomos 5, 14 e 18 para PS e 2, 8, 11, 14, 15, 16 e 22 para o NF. As análises de enriquecimento MeSH revelaram associação significativa ($p < 0,05$) entre os termos associados com PS: Munc-18 Proteínas, fucose e hemoglobinas, e com Catepsina B, receptores de neuropeptídeo e ácido palmítico. Essas análises apontam para regiões genômicas que contém genes importantes que podem ajudar a explicar a base genética dessas características. Um total de 15 alelos de haplótipos obtiveram melhores resultados do que a sua cópia alternativa para HP e 16 para o NF. Esses alelos podem ser selecionados para melhorar as taxas de gravidez precoce em novilhas Nelore. As análises genômicas podem contribuir para um melhor entendimento do controle genético sobre as características reprodutivas PS e NF e pode ser útil para estratégias de seleção para melhorar os índices reprodutivos em bovinos da raça Nelore.

Outro importante estudo relacionou a correlação genética, obtida com auxílio da genômica, para várias características ligadas à eficiência da IATF, como população folicular, tamanho do folículo descartado na sincronização, tamanho do folículo na IATF, tamanho de corpo lúteo, dosagem de hormônio anti-mülleriano e diagnóstico de prenhez, controlando ainda a fazenda, pai da fêmea, idade, escore do trato reprodutivo, altura de cernelha, peso, profundidade de costela, ciclicidade da fêmea ou não, inseminador. Uma boa parte desse estudo, de alta relevância prática, foi apresentado por Freitas (2015).

Os níveis plasmáticos do Hormônio anti-mülleriano, que é negativamente correlacionado com a população folicular, foi estudado. O Gráfico tipo Manhattan apresentado na Figura 1, mostra várias regiões genômicas relacionadas com essa dosagem, indicando regiões que precisam ser melhor estudadas para serem utilizadas nos processos de seleção, especialmente nos cromossomos 5, 8, 10, 11 e 17 e as análises da influência dos marcadores do tipo SNP sobre o tamanho do corpo lúteo mostraram a importância de regiões nos cromossomos 6, 7, 11, 14 e 22 (Figura 2).

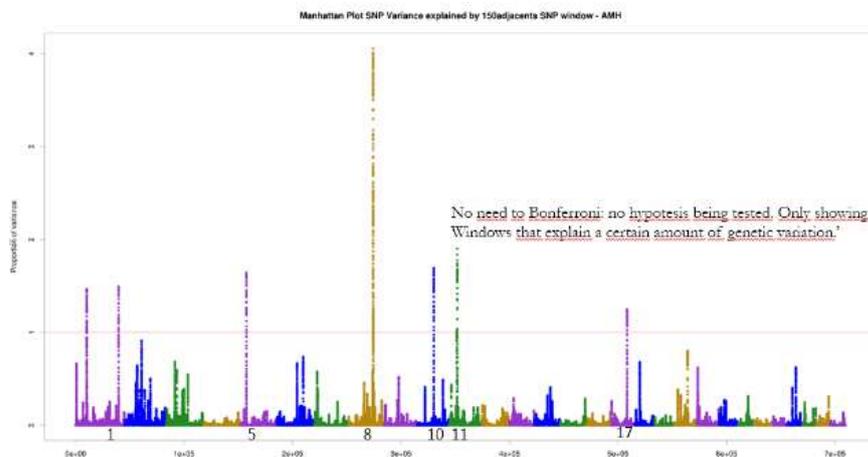


Figura 1: Manhattan Plot das Associações de Marcadores Moleculares do tipo SNP com a concentração de Hormônio Anti-Mulleriano (Ferraz et al., 2017).

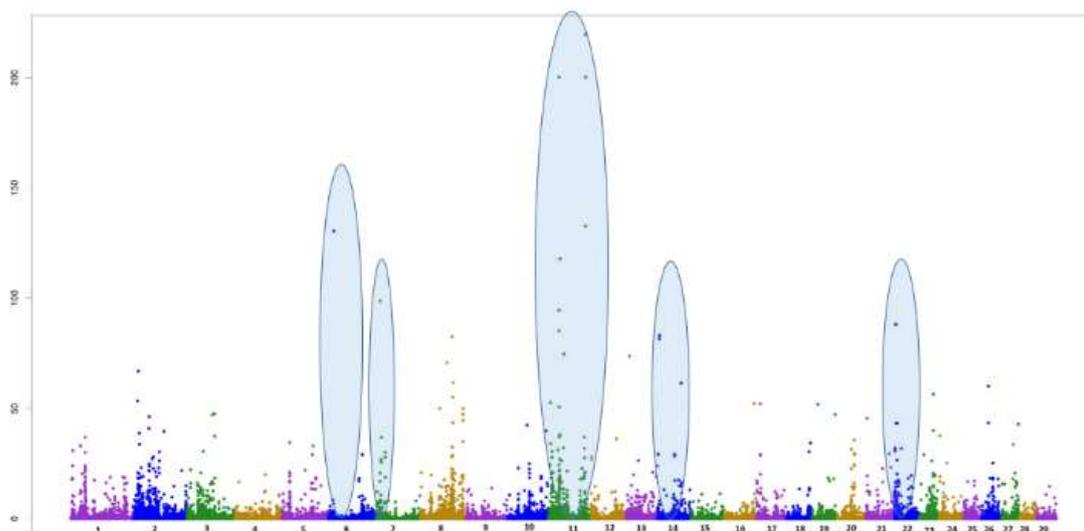


Figura 2: Manhattan Plot das Associações de Marcadores Moleculares do tipo SNP com tamanho do corpo lúteo (Ferraz et al., 2017).

A integração desses conhecimentos deverá levar a uma maior compreensão dos fenômenos biológicos e a decisões mais precisas de quais animais deverão ser selecionados para reprodução, quer para programas de precocidade sexual, quer para programas de fertilização *in vitro*, ou transferência de embriões, levando a progressos genéticos mais rápidos e à maior produtividade.

Informações recentes a respeito da genômica aplicada a características reprodutivas de fêmeas em bovinos de corte da raça Nelore, no Brasil, podem ser encontradas em Batista (2020), Grigoletto (2020) e Oliveira Jr. (2017, 2019, 2021).

A genômica e as características andrologia em *Bos indicus*

São muito raros os estudos de genômica aplicada aos diversos aspectos da andrologia em *Bos indicus*. Nosso grupo está desenvolvendo dois projetos ligados a um banco de dados único no mundo, de exames andrológicos de cerca de 40.000 touros jovens da raça Nelore, banco de dados da Agropecuária CFM Ltda., gerados pela equipe do Prof. Dr. José Domingos Guimarães (Universidade de Viçosa):

- Estudo de Associação Genômica Ampla Para Características Andrológicas em Bovinos Nelore, projeto de pós doutorado do Dr. Márcio Ribeiro Silva, em colaboração com o Prof. Dr. Victor Breno Pedrosa (UEPG, Brasil) e Luiz Fernando Brito (Purdue University, USA);
- Study of Genetic Architecture and Genomic Prediction for Seminal Traits and Female Reproductive Efficiency in Nelore Animals, projeto de doutorado de Felipe Eguti de Carvalho, sob nossa orientação e co-orientação do Prof. Luiz Fernando Brito (Purdue University, USA), em colaboração com os Drs. Márcio Ribeiro Silva e Victor Breno Pedrosa.

Esses estudos trarão, nos próximos meses, uma série de publicações envolvendo as principais características ligadas aos exames andrológicos de bovinos da raça Nelore, relacionados à biometria testicular (perímetro escrotal, formato, volume), volume de ejaculado, vigor, turbilhonamento, motilidade espermática progressiva retilínea, defeitos maiores, defeitos menores.

Adicionalmente, serão utilizados genótipos de cerca de 4.000 desses animais, para estudos de associação genômica ampla (GWAS), identificação de genes e vias metabólicas associadas a essas características andrológicas e definição de equações de predição.

Seleção genômica e reprodução animal

A seleção genômica consiste em utilizar as equações de predição, geradas por estudos de GWAS para prever valores genéticos moleculares ou genômicos que os animais têm para transmitir para seus descendentes, a partir de uma simples genotipagem, de até mesmo de embriões ou animais muito jovens.

No entanto, a qualidade das predições depende, totalmente, do tamanho e representatividade da amostra utilizada para o desenvolvimento das equações de predição e a metodologia depende da contínua alimentação de novos dados ao banco utilizado, além da validação dessas mesmas equações. Muito tempo será necessário para termos boas equações e, e apesar das melhorias, ainda assim, elas não garantirão o resultado dos exames andrológicos individuais, mas sim serão uma predição da qualidade dos descendentes dos animais genotipados.

Restrições ao uso da genômica e conclusões

No entanto, é essencial que se destaque que a genômica somente irá ter resultados satisfatórios se os fatores que condicionam o fenótipo dos animais (Figura 3) forem resolvidos e levados às condições mínimas necessárias ao bom desempenho dos animais. Fatores como alimentação e nutrição, estado sanitários dos animais, instalações, manejo, mão de obra e outros fatores de ambiente, em especial o conforto térmico e bem-estar dos animais são de importância capital para o desempenho dos animais. E mais, os estudos de genômica somente terão valor e aplicabilidade se o número de fenótipos e genótipos for grande (normalmente acima de 10.000 animais), e esses fenótipos deveram ter origem de diversos ambientes, com o máximo de informações, que podem afetar o desempenho dos animais, controladas, ou seja, a amostra de animais utilizados no desenvolvimento dos estudos de substituição alélica e geração de valores genômicos aditivos e equações de predição dever ser representativas das diversas populações de animais da raça Nelore, aumentando o poder de inferência dos conhecimentos gerados.

O que condiciona o desempenho de um animal?

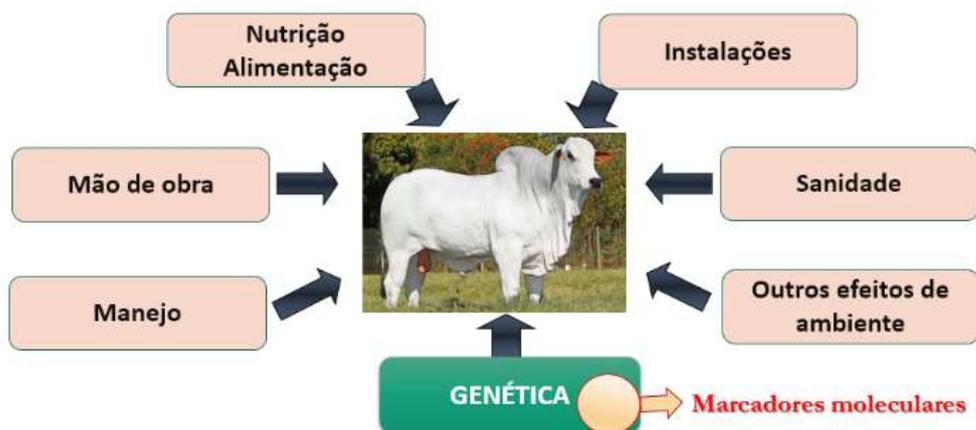


Figura 3: Representação gráfica dos fatores que influenciam o desempenho de um animal.

O pecuarista brasileiro é muito susceptível a modismos e o risco é passarmos a adotar a genômica como solução para todos os problemas e desmoralizar uma tecnologia que será muito útil. Apesar desses riscos é importante ressaltar que existem alguns grupos de alta qualidade trabalhando fortemente com genômica aplicada a características de crescimento, eficiência alimentar e qualidade de carne e que o Brasil lidera esse tipo de estudos com zebuínos. Trabalhando com responsabilidade, iremos colher muitos frutos relacionados à utilidade na genômica.

Referências

- Baruselli PS.** IATF bate mais um recorde e supera 26 milhões de procedimentos em 2021. Boletim Eletrônico do Departamento de Reprodução Animal/FMVZ/USP, edição 6, 21/02/2022.
- Batista EOS et al.** Anti-Mullerian Hormone and its relationship to ovulation response and fertility in timed AI *Bos indicus* heifers. *Reproduction in Domestic Animals.* , v.2020, p.10.1111/rda.136, 2020.
- Brookes AJ.** The Essence Of Snps. *Gene*, v.234, n.2, p.177–186, 1999.
- Daetwyler HD et al.** Genomic Prediction In Animals And Plants: Simulation Of Data, Validation, Reporting, And Benchmarking. *Genetics*, v.193, n.2, p.347–65, Fev. 2013.

- Dekkers JC.** Commercial Application Of Marker- And Gene-Assisted Selection In Livestock: Strategies And Lessons. *Journal Of Animal Science.*, v.82 E-Suppl, 2004.
- Djari A et al.** Gene-Based Single Nucleotide Polymorphism Discovery In Bovine Muscle Using Next-Generation Transcriptomic Sequencing. *Bmc Genomics*, v.14, n.1, p.307, 7 Maio 2013.
- Ferraz JBS et al.** Seleção Genômica e Reprodução Animal. Encontro dos encontros Scot Consultoria, Ribeirão Preto, p.35-44, 2017.
- Freitas BG.** Influência Do Desenvolvimento Corporal Na Resposta Aos Programas De Sincronização Para Inseminação Artificial Em Tempo Fixo Em Novilhas De 14 Meses De Idade. Tese De Mestrado. FMVZ/USP, 2015, 85 Fl.
- García-Ruiz A et al.** Changes In Genetic Selection Differentials And Generation Intervals In Us Holstein Dairy Cattle As A Result Of Genomic Selection. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences. Anais...*2016
- Geer LY et al.** The Ncbi Biosystems Database. *Nucleic Acids Research*, v.38, n. Suppl.1, p.492–496, 2009.
- Grigoletto L.** Genetic parameters and genome-wide association studies for anti-Müllerian hormone level and antral follicle population in Nellore cattle. *Animals.*, v.10, p.10.3390/ani1007 - , 2020.
- Habier D et al.** The Impact Of Genetic Relationship Information On Genome-Assisted Breeding *Values. Genetics*, v.177, n.4, p.2389–97, Dez. 2007.
- Kadarmideen HN.** The Use Of Genetic And Genomic Technologies To Improve Reproductive Performance In Cattle. Australian College Of Veterinary - Scientist Annual Conference, p.36–44, 2010.
- Meuwissen TH et al.** Prediction Of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps. *Genetics*, v.157, n.4, p.1819–29, Abr. 2001.
- Oliveira Júnior GA. et al.** Genomic and Phenotypic Analyses of Antral Follicle Count in Aberdeen Angus Cows. *Livestock Science.*, v.2021, p.104534 - , 2021.
- Oliveira Junior, GA et al.** Fine mapping of genomic regions associated with female fertility in Nellore beef cattle based on sequence variants from segregating sires. *Journal of Animal Science and Biotechnology.* , v.10, p.10.1186/s40104 , 2019.
- Oliveira Jr GA et al.** Genomic study and Medical Subject Headings enrichment analysis of early pregnancy rate and antral follicle numbers in Nelore heifers. *Journal of Animal Science.* , v.95, p.4796 - 4812, 2017.
- Pryce JE et al.** Novel Strategies To Minimize Progeny Inbreeding While Maximizing Genetic Gain Using Genomic Information. *Journal Of Dairy Science*, v.95, n.1, p.377–88, 2012.
- Resende MDV et al.** Seleção Genômica Ampla (Gws) Via Modelos Mistos (Reml/Blup), Inferência Bayesiana (Mcmc), Regressão Aleatória Multivariada E Estatística Espacial. Viçosa, Mg: [S.N.].
- Saatchi M et al.** Accuracies Of Genomic Breeding Values In American Angus Beef Cattle Using K-Means Clustering For Cross-Validation. *Genetics, Selection, Evolution : Gse*, v.43, n.1, p.40, 2011.
- Schaeffer LR.** Strategy For Applying Genome-Wide Selection In Dairy Cattle. *Journal Of Animal Breeding And Genetics*, v.123, n.4, p.218–23, Ago. 2006.
- Vanraden PM.** Efficient Methods To Compute Genomic Predictions. *Journal Of Dairy Science*, v.91, n.11, p.4414–23, Nov. 2008.