



Acta Universitaria

ISSN: 0188-6266

actauniversitaria@ugto.mx

Universidad de Guanajuato

México

Montaldo, Hugo H.; Kinghorn, Brian P.
Detección y uso de genes mayores en animales
Acta Universitaria, vol. 10, núm. 2, diciembre, 2000, pp. 9-17
Universidad de Guanajuato
Guanajuato, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=41610202>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

DETECCIÓN Y USO DE GENES MAYORES EN ANIMALES

Hugo H. Montaldo* y Brian P. Kinghorn**

RESUMEN

El presente trabajo revisa algunos métodos de detección de genes mayores en poblaciones animales, usando solamente información fenotípica y de relaciones genéticas (pedigrí). Estos métodos incluyen regresión (vg. Findgene) y muestreo de Gibbs. Ambos usan análisis de segregación y un modelo lineal mixto que incluye los efectos de un gen mayor y sus probabilidades, la variación poligénica y los efectos ambientales fijos en el análisis de un carácter cuantitativo. El análisis de segregación por capas, da las probabilidades de la configuración genotípica para cada individuo, condicional en la información fenotípica y las relaciones genéticas en datos con genealogía a través de la población. Se analizan las limitaciones y ventajas de esta metodología comparada con la detección de loci con efecto en caracteres cuantitativos (QTL) usando marcadores moleculares. Se discute el uso de estos métodos en el diseño de estudios mas eficaces de revisión genómica para detectar QTL.

SUMMARY

This paper reviews some methods for major gene detection in animal populations using phenotypic and genetic relationship (pedigree) information only. The key methods are regression (eg. Findgene) and Gibbs sampling. Both methods use segregation analysis and a mixed linear model fitting the major gene effects and probabilities, polygenic effects and the fixed environmental effects in the analysis of one quantitative trait. Segregation analysis by peeling gives probability for each genotype configuration for each individual, conditional on phenotypic information and genetic relationships in pedigreed data sets across the population. The limitations and advantages of this method compared to quantitative trait loci (QTL) detection with molecular markers are analysed. The use of this methods in the design of more efficient genome screening studies for QTL detection are discussed.

Palabras clave: Análisis de segregación, Findgene, muestreo de Gibbs, QTL.

Key words: Segregation analysis, Findgene, Gibbs sampling, QTL.

INTRODUCCIÓN

La variación genética de las características de importancia económica en los animales domésticos, está generalmente determinada por varios loci (poligenes). Debido a esto, los métodos de selección con base en la hipótesis infinitesimal, la cual supone que la acción individual de cada alelo es muy pequeña,

han dominado la práctica del mejoramiento genético de animales (Lynch y Walsh, 1998).

Estos métodos que hacen uso de la teoría estadística usando modelos lineales mixtos, con base en información fenotípica (registros de producción) y genealógica (relaciones de parentesco o pedigrí), en conjunto con una organización y planeación adecuada, han permitido avances genéticos considerables en varias características

* Instituto de Ciencias Agrícolas, Universidad de Guanajuato, Irapuato, 36500, México.
Hmontald@dulcinea.ugto.mx

** Division of Animal Science and Beef CRC, University of New England, Armidale, NSW, Australia 2351. Bkinghor@metz.une.edu.au

económicamente importantes en diversas poblaciones de animales, particularmente en países industrializados tales como Australia, Canadá, Estados Unidos, Francia, Holanda y Nueva Zelandia. Genéricamente, dichos métodos se denominan BLUP, o *best linear unbiased predictors*, en función de las propiedades estadísticas de estos *valores genéticos predichos* o VGP. Estos métodos basados en modelos mixtos, permiten la corrección simultánea de los efectos ambientales conocidos, como año, hato y estación de parto, ajustar el nivel genético de los animales contemporáneos y los apareamientos en forma insesgada y usar óptimamente toda la información de parientes al realizar las evaluaciones genéticas (Henderson, 1984).

Pese a estos avances basados en la hipótesis infinitesimal, se considera actualmente que la magnitud del efecto de los genes que afectan una característica varía, lo que abre la posibilidad de utilizar esta información sobre el efecto de genes específicos para incrementar la eficiencia de la selección y métodos de apareamiento utilizando modelos que reflejen este conocimiento (Goddard, 1998).

Respecto de la magnitud de su efecto, es posible reconocer dos tipos de genes que actúan sobre las características productivas en animales:

1. Genes mayores, cuyo efecto de sustitución (aditivo) sobre la expresión fenotípica de una característica es mayor a 0.5 desviaciones estándar fenotípicas y puede ser separado y reconocido mediante un análisis de la estructura de parentesco y la información fenotípica (análisis de segregación) o bien usando información de marcadores moleculares de ADN. Estos genes, en el contexto del uso de marcadores reciben el nombre de loci con efecto en caracteres cuantitativos (QTL) de *quantitative trait loci*.
2. Poligenes, que son genes con efectos más pequeños, cuyo efecto individual es imposible o impráctico de detectar en forma individual.

La identificación de genes mayores permite:

1. Incrementar el conocimiento sobre las bases biológicas y tipos de acción génica involucrados en la expresión de caracteres de importancia económica en animales.
2. Detectar poblaciones y caracteres en las cuales resulta conveniente realizar una revisión genómica (*genome screening*) en base a marcadores moleculares, por ejemplo microsatélites, que son repeticiones en número variable de secuencias cortas de nucleótidos, con el objeto de detectar la regiones cromosómica en la que se ubican genes mayores. Si hay evidencia de un gene mayor segregando, esto incrementa la probabilidad de éxito en estudios con marcadores, que resultan actualmente muy costosos (Montaldo y Meza, 1998).
3. En ciertos casos, incrementar la eficiencia de la selección al utilizar la información sobre la probabilidad de cada configuración genotípica y los efectos del gen mayor en la selección en adición a la información fenotípica (Henshall, 1998).
4. Eventualmente, utilizar información sobre la presencia o ausencia de alelos específicos para la selección (selección asistida por marcadores de ADN o MAS, *de marker assisted selection*), con el fin de aumentar la precisión en la selección de características de interés económico y realizar una preselección a una edad más temprana. Esto puede incrementar el progreso genético por año en ciertos casos (Montaldo y Meza-Herrera, 1998).

MÉTODOS PARA LA DETECCIÓN DE GENES MAYORES

Se han desarrollado varios métodos de detección de genes mayores en base a información similar a la que se usa para la estimación de

valores genéticos estimados usando BLUP, es decir, registros de producción (información fenotípica) y datos sobre las relaciones de parentesco (información genealógica). A partir del principio de segregación por capas (*peeling*), que se basa en condensar iterativamente la información de todos los parientes, es posible estimar las probabilidades asociadas con cada configuración del genotipo para un posible gen mayor segregante en cada animal de una población.

En este proceso de análisis de segregación, se utiliza la información fenotípica para una característica con un modelo lineal mixto que incluya todas las fuentes no genéticas de variación, además del efecto de los poligenes (efecto del animal) y los efectos de los genotipos asociados a la configuración para el gen mayor y los efectos de cada configuración. Este tipo de análisis ha resultado eficaz para detectar QTL segregando en datos simulados y los resultados de detección han sido aproximadamente similares que los de análisis que usan marcadores dentro de familias (Bovenhuis *et al.*, 1997, Davis *et al.*, 1998). Este tipo de enfoque ha sido instrumentado en forma de programas computacionales con base en regresión como Findgene desarrollado en Australia o el programa Maggic, desarrollado en Holanda (Janss *et al.*, 1995b) que se basa en una estrategia bayesiana de estimación usando muestreo de Gibbs.

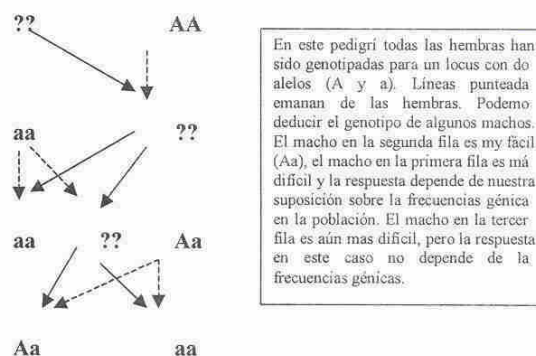
Pruebas estadísticas simples

Se han desarrollado varias pruebas estadísticas para detectar la segregación de genes mayores en poblaciones animales, que dan resultados a nivel población, no por animal, Hill y Knott (1990) las clasificaron y discutieron sus propiedades. Le Roy y Elsen (1992) compararon la eficacia de 22 pruebas estadísticas y encontraron que pueden ser muy poco robustas, especialmente cuando la distribución de la característica es sesgada. Adicionalmente, al examinar poblaciones con el fin de detectar portadores, se requiere un método que permita la clasificación de los animales en base a la probabilidad de tener uno o más alelos para el gen mayor.

Análisis de segregación

El análisis de segregación por capas (*peeling*) permite inferir acerca de los genotipos desconocidos a partir de las probabilidades de transmisión de un gen mayor, dado que se cuenta con la información fenotípica de un individuo o sus parientes, cuando se conocen las relaciones genéticas entre los miembros de la población (Lynch y Walsh, 1998).

Un ejemplo simple de un análisis de segregación.



El cálculo de las probabilidades genotípicas puede ser muy costoso en términos computacionales, con 3^n combinaciones posibles de genotipos entre n animales para un locus con dos alelos segregando (Elston y Stewart, 1971; Ott, 1979). Esto significa que el uso de métodos exactos para calcular ya sea la proporción más verosímil de genotipos o las probabilidades genotípicas, es sólo posible en la práctica en problemas pequeños que involucran a cerca de 20 animales. Los pedigrís de animales contienen generalmente muchos circuitos (*loops*), debido a que los sementales son apareados a un gran número de hembras, e involucran consanguinidad, lo que hace el problema considerablemente más complejo. Sin embargo, Janss *et al.* (1995a) desarrolló un método iterativo, basado en el enfoque de van Arendonk *et al.* (1989), y éste puede ser utilizado para determinar probabilidades genotípicas en grandes pedigrís de poblaciones animales incluyendo varias generaciones. Kerr y Kinghorn (1996) implementaron este

análisis de segregación junto a un paso de regresión basada en un modelo mixto, para considerar los efectos de los poligenes con cualquier estructura de pedigrí (Kinghorn *et al.*, 1993), este enfoque constituye la base del programa de cómputo Findgene. Tanto el método de verosimilitud máxima y el de regresión pueden usarse para obtener estimados de efectos genotípicos del gen mayor y frecuencias génicas para la población, así como probabilidades genotípicas y VGP para todos los individuos. Sin embargo, el método de regresión da resultados sesgados en un grado moderado, excepto, bajo ciertas circunstancias, en ausencia de selección.

Muestreo de Gibbs

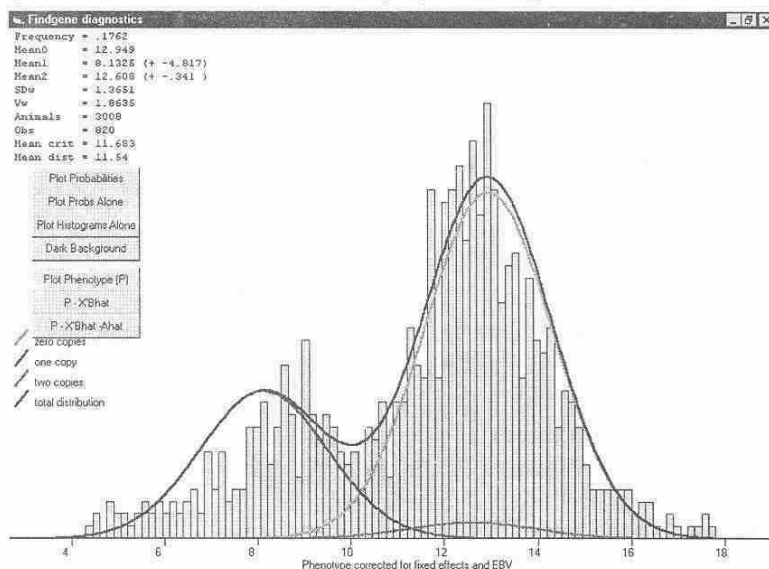
Más recientemente, las técnicas de integración de Monte Carlo a través de procesos de Markov, han sido aplicadas en el análisis de segregación (Guo y Thompson, 1992, Janss *et al.*, 1995b). Janss *et al.* (1995a) encontró estimados empíricamente insesgados para los parámetros asociados con la variación de un gen mayor, utilizando datos simulados que contenían numerosos circuitos o *loops* en el pedigrí. Estos circuitos crean conexiones entre las generaciones por varias vías, lo que dificulta el proceso de análisis.

Los métodos basados en modelos mixtos y análisis de segregación son utilizados con datos que incluyen información de pedigrí. En este caso, se usan modelos lineales mixtos que incluyen los efectos poligénicos, los efectos de un gen mayor bialélico, y un grupo de efectos fijos tales como grupo contemporáneo, edad, etc. En el programa Findgene (Kinghorn, 1977), el cálculo es realizado en dos etapas; inicialmente se obtienen probabilidad

des genotípicas a partir de la información fenotípica, el gen mayor, los efectos fijos y los efectos poligénicos. Posteriormente, los efectos fijos y poligénicos son recalculados usando la regresión del fenotipo en los valores estimados de las probabilidades. El cálculo es iterado hasta la convergencia (Kinghorn *et al.*, 1993). Meuwissen y Goddard (1997) evaluaron el efecto de incluir diferentes proporciones de individuos con genotipos conocidos para la detección de un gen mayor e identificar los genotipos de los individuos de una población para este gen usando un análisis de segregación que usa el método de Kerr y Kinghorn (1996) y un enfoque modificado de regresión, el cual usa las probabilidades genotípicas como ponderaciones en el proceso de estimación. Usando este método ellos obtuvieron estimados insesgados del efecto del gen mayor y su frecuencia en ausencia de información de marcadores moleculares. El incremento en el número de individuos con genotipo conocido per-

¿Que es un gen mayor?

Los genes mayores causan grandes diferencias entre animales con diferentes genotipos para caracteres cuantitativos (fenotipo). Los genotipos para genes de gran efecto, a diferencia de los genotipos para genes con efectos pequeños o poligenes, pueden ser diferenciados en grupos discretos. Un resultado típico de este tipo de modelos se muestra con el análisis de la distribución observada, para los valores genéticos predichos de la resistencia a nemátodos gastroentéricos en ovinos usando el programa Findgene.



mite incrementar la precisión de los estimados de frecuencias y efectos de los alelos del gen mayor.

EVIDENCIA DE GENES MAYORES EN POBLACIONES DE ANIMALES DOMÉSTICOS

Se han detectado varios genes mayores en animales (Nicholas, 1996). Uno de los más conocidos es el gen Booroola en ovinos que incrementa el tamaño de la camada de 1.4 crías en animales sin el gen (++) hasta 2.5 en ovejas con dos copias (FF). Este gen fue detectado inicialmente observando importantes diferencias entre familias para el tamaño de la camada. Posteriormente, se utilizaron apareamientos de prueba y más recientemente se ha localizado su posición en el genoma mediante marcadores moleculares.

Otro gen para fertilidad fue descubierto en ovinos, el gen Inverell de fecundidad FecX(I), sin embargo, las hembras homocigóticas para este gen ligado al cromosoma X tienen ovarios no funcionales.

El gen de la lana de alfombras (gen Drysdale) fue descubierto en ovinos Romney en Nueva Zelanda en 1931. Este alelo autosómico con dominancia incompleta (Nd), causa una modificación de la lana, que lleva a un alto porcentaje (65%) de fibras meduladas no pigmentadas, la que es ideal para la fabricación de alfombras. La raza Drysdale fue desarrollada en base a este gen.

El gen de 'doble musculatura' en bovinos, que tiene una alta frecuencia en la raza Azul Belga, incrementa el porcentaje de músculo, reduce el contenido de grasa e incrementa la eficiencia alimentaria. Por otro lado, este gen ha incrementado las dificultades de parto. Este gen ha sido localizado como el gen de la miostatina (My).

A fines de 1980 en el rebaño de cría Carwell, en Armidale, NSW, Australia, se identificaron carneros Poll Dorset con áreas de músculo del ojo de la chuleta (*M. Longissimus dorsi*), entre

10 a 15% mayores que las normales. Se detectó la existencia de un gen mayor llamado *Carwell*, usando análisis de segregación con el programa de cómputo Findgene: Esto fue confirmado posteriormente usando microsatélites (McEwan *et al.*, 1998).

El gen asociado a la hipertermia maligna en los cerdos (que provoca un incremento en el porcentaje de carne magra, pero también en la susceptibilidad al stress), ha sido localizado en el genoma como el gen receptor de la raniodina (Montaldo y Meza-Herrera, 1998).

Usando análisis de segregación a través del programa de cómputo Findgene, se han detectado genes mayores para varias características de la canal que incluyen el grado de marmoleo de la carne, el espesor de la grasa dorsal y el porcentaje de grasa renal, pélvica y cardíaca en bovinos Limousine (Woodward *et al.*, 1998). Estos resultados fueron confirmados usando muestreo de Gibbs (Montaldo y Kinghorn, datos no publicados, 1998). Un gen mayor para grado de marmoleo de la carne ha sido detectado asimismo usando microsatélites en familias de bovinos cruzados (Casas *et al.*, 1998). Se han detectado genes mayores usando análisis de segregación y muestreo de Gibbs. Estos métodos para características de la canal en porcinos (Janss *et al.*, 1995b) y para resistencia a nemátodos gastroentéricos en ovinos (McEwan y Kerr, 1998).

Los modelos más usados para detectar genes mayores son del tipo:

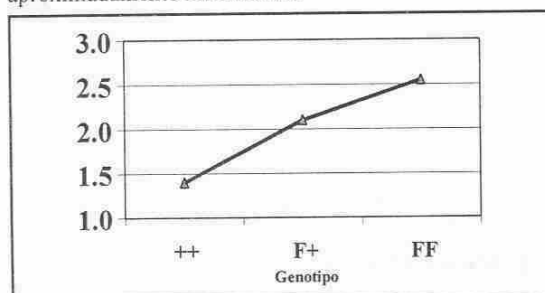
Fenotipo del individuo =

Efecto del genotipo para el gen mayor
+
Efectos poligénicos
+
Efectos ambientales fijos
+
Efectos residuales

Ilahi *et al.* (2000) encontraron un gen mayor para la capacidad de ordeño en cabras, medida como la producción del primer minuto de ordeño mecánico, usando análisis de segregación en familias de medias hermanas paternas. El gen encontrado explica un 60% de la variación genética del carácter, de modo que la variación aditiva poligénica explica solo el 40% restante.

El ejemplo más importante de uso de un loci con efecto en caracteres cuantitativos (QTL) hasta el momento en la selección animal, es el caso del programa francés de mejoramiento genético de cabras productoras de leche. En este caso, se trata de un polimorfismo de una serie de 11 alelos de la serie $\alpha s1$ de la caseína ($\alpha s1$ -cas). Estos alelos, se han clasificado en fuertes, intermedios y débiles en cuanto a su efecto en la síntesis de caseína en la leche. Esto tiene un impacto en la cantidad de proteína, de modo que los alelos fuertes superan a los débiles en cuanto a contenido de proteína y grasa de la leche. Por ejemplo, la diferencia entre alelos extremos es de 4.5g/l de proteína, lo que representa 3 desviaciones estándar de la característica. Como se han desarrollado marcadores de ADN para estos alelos, es posible hacer una selección temprana de los reproductores de ambos sexos que entran al programa de selección, de modo que preferentemente sean portadores de alelos fuertes (Manfredi *et al.*, 2000). Esto tiene un impacto positivo en la tasa de progreso genético para el índice económico, que está

Un ejemplo de un gene de gran efecto es el gene autosómico Booroola en ovinos. Las ovejas homocigóticas para el alelo Booroola (FF) tienen casi el doble número de crías al parto que las que no tienen ninguna copia del gene (++). Las heterocigóticas son aproximadamente intermedias:



basado fuertemente en el potencial genético de los animales para la producción de proteína.

Sin embargo, es preciso considerar que al realizar selección convencional, también se está incrementando la frecuencia de estos alelos y que la optimización de una estrategia de selección en presencia de QTL es un problema complejo cuyos óptimos van a cambiar con el descubrimiento de nuevos genes mayores y con el periodo de tiempo considerado (Manfredi *et al.*, 2000).

IMPLICACIONES

Los métodos descritos en este estudio pueden permitir establecer si existen genes mayores segregando para características de importancia económica en animales, usando información de rendimiento y pedigrí ampliamente disponibles para muchas características y poblaciones de animales domésticos.

Estos métodos basados en el análisis de segregación, tienen como ventajas que permiten localizar alelos de genes mayores útiles para la selección dentro de las razas bajo selección, usando toda la información a nivel poblacional. Lo que permite, por ejemplo, la estimación de las frecuencias alélicas.

En estudios de revisión genómica con marcadores moleculares para detectar QTL, que se basan en poblaciones F_2 o retrocruzadas donde la F_1 se obtiene de cruces entre líneas extremas para un carácter cuantitativo, los resultados pueden no ser aplicables a mejoramiento genético de las poblaciones comerciales, dado que el alelo favorable puede estar fijado en la población superior para el carácter bajo estudio y ésta puede ser la población comercial. En ese caso, el estudio sólo permite conocer un sitio cromosómico en el cual la substitución de un alelo afecta el carácter, pero este conocimiento no es utilizable directamente para realizar MAS.

Además, al usar diseños familiares de detección de relaciones entre genes mayores y marcadores como el diseño de hijas o nietas, donde los

efectos de substitución de los genes mayores se estiman dentro de familias de padres o abuelos, la asociación entre el marcador y el gen mayor, es detectado en una población que está desfasada una o dos generaciones con respecto a la población actual a seleccionar (Spelman, 1998), lo que reduce el valor potencial de las asociaciones detectadas usando marcadores moleculares para MAS (Montaldo y Kinghorn, 1998).

En general, los estudios basados en modelos clásicos de cruza extrema o grupos familiares, no permiten estimar las frecuencias alélicas a nivel poblacional.

Una limitación importante de estos métodos que no hacen uso de marcadores moleculares, es que las hipótesis genéticas son restringidas por lo general a un locus bialélico, por lo que la presencia de otros alelos puede no ser detectada. Asimismo, la localización en el genoma del gen mayor permanece desconocida. De este modo, este tipo de métodos generalmente dan resultados a nivel población relativamente detallados usando información a nivel molecular.

Algunos alelos de genes mayores con efectos positivos sobre características que han sido sometidas a una selección convencional eficiente, encontrados con bajas frecuencias, pueden tener efectos adversos sobre la supervivencia y reproducción. En cualquier caso, los efectos de los genes mayores deben ser evaluados sobre el conjunto de características de importancia económica y en condiciones ambientales definidas.

En general, los modelos usados para detectar QTL suponen que existen solo efectos aditivos y de dominancia, ignorando efectos potencialmente importantes como las interacciones entre loci (epistasia) y las interacciones entre genes específicos y el medio ambiente pueden explicar una parte importante de la variación cuantitativa. Hay algunas evidencias procedentes de plantas que indican que ambos tipos de interacciones ocurren y posiblemente deban ser consideradas en los estudios (Montaldo y Meza-Herrera, 1998).

A largo plazo, este tipo de estudios de detección de genes mayores pueden contribuir a un uso más eficiente de los recursos genéticos animales, mediante un incremento en el conocimiento de los mecanismos de control genético de características económicamente importantes. Estas evaluaciones pueden usarse para eficientar la detección de asociaciones entre marcadores genéticos de ADN y genes mayores, orientando el genotipado a características con una mayor probabilidad de tener un gen mayor y machos identificados como heterocigóticos para el locus de efecto cuantitativo (QTL), al hacer revisiones genéticas del genoma para detectar ligamientos entre el gen mayor y marcadores de ADN dentro de familias. Asimismo, se pueden utilizar las probabilidades genotípicas para genes mayores en la preselección de toros para prueba de progenie y en general para asistir la selección convencional (Henshell, 1998; Spelman, 1998).

Se puede prever que en futuro se desarrollen modelos más idóneos para analizar la variación cuantitativa incluyendo interacciones entre diferentes genes mayores (epistasia), entre genes mayores y el ambiente y que integren tanto información molecular como fenotípica (Montaldo y Meza-Herrera, 1998).

REFERENCIAS

- Bovenhuis, H., van Arendonk, J. A. M., Davis, G., Elsen, J.-M., Haley, C. S., Hill, W. G., Baret, P. V., Hetzel, D. J. S. y Nicholas, F. W. 1997. Detection and mapping of quantitative trait loci in farm animals. *Livestock Production Science* 52: 135-144.
- Bradford, G. E., Quirke, J.F., Sitorus, P., Inouu, I., Tiesnamurti, B., Bell, F.L., Fletcher I.C., y Torell, D.T. 1986. Reproduction in javanese sheep: evidence for a gene with large effect on ovulation rate and litter size. *Journal of Animal Science*. 63: 418-431.
- Casas, E., Keele, J. W., Shackelford, S. D., Koohmaraie, M., Kappes, S. M. y Stone, R. T. 1996. A quantitative trait locus for marbling on bovine chromosome 27. In: *XXVI International Conference on Animal Genetics, 9-14 August, 1998, Auckland, NZ*: 97-98.

- Davis, G.H., McEwan, J.C., Fennessy, P.F., Dodds, K.G., y Farquhar, P.A. 1991. Evidence for the presence of a major gene influencing ovulation rate on the X chromosome of sheep. *Biology of Reproduction* 44: 620-624.
- Davis, G. P., Baker, P., de Konig, D. J., George, A.W., Knight, S., Liu, Z., Montaldo, H., Van Arendonk, J., Vukasinovic, N. y Goddard, M. E. 1998. *Report of the Second International Quantitative Trait Locus Analysis Workshop*. XXVI International Conference on Animal Genetics. August 9-14, 1998, Auckland, New Zealand.
- Elston, R.C. y Stewart, J. 1971. A general model for the genetic analysis of pedigree data. *Human Heredity* 21: 523-542.
- Fujii, J., Otsu, K., Zorzato, F., De Leon, S., Khanna, V.K., Weiler, J.E., O'Brien, P.J., y MacLennan, D.H. 1991. Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. *Science* Washington. 253: 448-451.
- Goddard, M.E. 1998. Advances in dairy cattle breeding research. *Proc. Of the Intermediate Reprt Workshop EU Concerted Action Genetic Improvement of Functional Traits in Cattle GIFT*. Wasrsaw Poland, August 23rd, 1998. Bulletin No 19 INTERBULL, Department of Animal Breeding and Genetics SLU, S-750 07 Uppsala, Sweden.
- Guillaume, J. 1976. The dwarfing gene dw: its effects on anatomy, physiology, nutrition and management, its application in the poultry industry. *World's Poultry Science Journal* 32: 285-304.
- Guo, S.W. y Thompson, E.A. 1992. A Monte Carlo method for combined segregation and linkage analysis. *American Journal of Human Genetics* 51: 1111-1126.
- Haley, C. S. 1995. Livestock QTL – bringing home the bacon?. *Trends in Genetics*. 11: 488-492.
- Hanset, R, y Michaux, C. 1985a. On the genetic determinism of muscular hypertrophy in the Belgian White and Blue cattle breed I. Experimental data. *Genetics, Selection, Evolution*. 17: 359-368.
- Hanset, R, y Michaux, C. 1985b. On the genetic determinism of muscular hypertrophy in the Belgian White and Blue cattle breed II. Population data. *Genetics, Selection, Evolution*. 17: 369-385.
- Henderson, C. R. 1984. *Applications of linear models in animal breeding*. University of Guelph, Ontario.
- Henshall, J. 1998. *The use of quantitative trait loci in animal improvement*. Ph.D. Thesis, The University of New England, Armidale, NSW, Australia.
- Hill, W.G., Knott, S. 1990. Identification of genes with large effects. In: *Advances in statistical methods for genetic improvement of livestock*. Springer-Verlag.
- Hoeschele, I. 1988. Genetic evaluation with data presenting evidence of mixed major gene and polygenic inheritance. *Theoretical and Applied Genetics*. 76: 81-92.
- Huges, L. y Lowden, S. 1998. A possible genetic basis for false positive halotane reactions in Australian pigs. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 115: 113-121.
- Ilahi H. Manfredi E. Chastin P. Monod F. Elsen JM. y Le Roy P. 2000. Genetic variability in milking speed of dairy goats. *Genet. Res.* 75: 315-319
- Janss, L. L. G., van Arendonk, J. A. M. y van der Werf, J. H. J. 1995a. Computing approximate likelihoods for monogenic models in large pedigrees with loops. *Genetics, Selection, Evolution*. 27:567-579.
- Janss, L. L. G., Thompson, R., y Van Arendonk, J. A. M. 1995b. Application of Gibbs sampling for inference in a mixed major gene-polygenic inheritance model in animal populations. *Theoretical and Applied Genetics*. 91: 1137-1147.
- Kerr, R. J., y Kinghorn. B. P. 1996. An efficient algorithm for segregation analysis in large populations. *Journal of Animal Breeding Genetics*. 113: 457-469.
- Kinghorn, B. P., 1997. FINDGENE analyses at Internet Web site <http://metz.une.edu.au/~bkinghor/findgene.htm>

- Kinghorn, B. P., Kennedy, B. W., y Smith, C. 1993. A method for screening for genes of major effect. *Genetics* 134: 351-360.
- Kinghorn, B. P., van Arendonk, J. A. M., y Hetzel, J. 1994. Detection and use of major genes in animal breeding. *AgBiotech News and Information* 6: 297N-302N.
- Knott, S. A., Haley C. S., y Thompson, R. 1991a. Methods of segregation analysis for animal breeding data: a comparison of power. *Heredity* 68: 299-311.
- Knott, S. A., Haley C. S., y Thompson, R. 1991b. Methods of segregation analysis for animal breeding data: parameter estimates. *Heredity* 68: 313-320.
- Le Roy, P., y Elsen, J.-M. 1992. Simple test statistics for major gene detection: a numerical comparison. *Theoretical and Applied Genetics*. 83: 635-644.
- Linch, M. y Walsh, B. 1998. *Genetics and analysis of quantitative traits*. Sinauer, Massachussets.
- Manfredi, E., Serradilla, J. M., Leroux, C., Martin, P. Y Sánchez, A. 2000. Genetics for milk production. En: *Proc. of the 7th International Conference on Goats*. Tours, France. Vol. 1: 191-196.
- McEwan, J. C., y Kerr, R. J. 1998. Further evidence that major genes affect host resistance to nematode parasites in Coopworth sheep. En: *Proc. of the 6th Word Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, Armidale, NSW. Vol. 27: 335-338.
- McEwan, J. C., Gerard, E. M., Jopson, N. B., Nicoll, G. B., Greer, G. J., Dodds, K. G., Bain, W. E., Burkin, H. R., Lord, E. A. y Broad, T. E. 1998. Localization of a QTL for rib-eye muscling on OAR18. En: *XXVI International Conference on Animal Genetics*, 9-14 August, 1998, Aukland, NZ: 101.
- Meuwissen, T. H. E., y Goddard, M. E. 1997. Estimation of effects of quantitative trait loci in large complex pedigrees. *Genetics* 146: 409-940.
- Montaldo, H. y Kinghorn, B. P. 1998. Screening pedigree data sets for evidence of major genes. En: *New Technologies in Animal Breeding: opportunities for Australian Breeders*. Beef CRC and Twynam Pastoral Company, The University of New England, 14 and 15 September, 1998, Armidale, NSW, Australia.
- Montaldo, H. y Meza-Herrera, C. A. 1998. Use of molecular markers and major genes in the genetic improvement of livestock. *Electronic Journal of Biotechnology* 1 <http://ejb.ucv.cl/content/vol1/issue2/full/4/>
- Nicholas, F. W. 1996. *Introduction to veterinary genetics*. Oxford University Press, Oxford, UK.
- Ott, J. 1979. Maximum likelihood estimation by counting methods under polygenic and mixed models in human pedigrees. *American Journal of Human Genetics* 31: 161-175.
- Piper, L.R. y Bindon, B.M. 1982. *Genetic segregation for fecundity in Booroola merino sheep*. Proceedings of the 1st World Congress on Sheep and Beef Cattle Breeding, Volume 1, pp. 395-400.
- Piper, L. R., B. M. Bindon y Davis, G. H. 1985. The single gene inheritance of the high litter size of the Booroola Merino. In: Land, R. B. and D. W. Robinson eds. *Genetics of reproduction in sheep*. Butterworths, London: 115-125.
- Spelman, R. J. 1998. *Detection and utilisation of quantitative trait loci in dairy cattle*. Ph. D. thesis, Wageningen Agricultural University, The Netherlands.
- Van Arendonk, J. A. M., Smith, C., Kennedy, B.W. 1989. Method to estimate genotype probabilities at individual loci in farm livestock. *Theoretical and Applied Genetics*. 78, 735-740.
- Woodward, B. W., Du, F.-X., Montaldo, H., Andersen, J., y DeNise, S. K. 1998. Preliminary evidence for major genes controlling beef carcass traits in Limousin cattle. En: *Proc. of the 6th Word Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, Armidale, NSW. Vol. 25: 157-160.