

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
CAMPUS DE BOTUCATU**

**GENES DE EFEITO PRINCIPAL E LOCOS
DE CARACTERÍSTICAS QUANTITATIVAS (QTL)
EM SUÍNOS**

TARCISIO DE MORAES GONÇALVES

**Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Zootecnia - Área
de Concentração: Nutrição e
Produção Animal, como parte das
exigências para a obtenção do título
de Doutor**

**BOTUCATU – SP
Julho - 2003**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E
ZOOTECNIA CAMPUS DE BOTUCATU**

**GENES DE EFEITO PRINCIPAL E LOCOS
DE CARACTERÍSTICAS QUANTITATIVAS (QTL)
EM SUÍNOS**

**TARCISIO DE MORAES GONÇALVES
Zootecnista**

Orientador: Prof. Dr. HENRIQUE NUNES DE OLIVEIRA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia – Área de Concentração: Nutrição e Produção Animal, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor

**BOTUCATU – SP
Julho de 2003**

“Jamais considere seus estudos como uma obrigação, mas como uma oportunidade invejável para aprender a conhecer a influência libertadora da beleza do reino do espírito, para seu próprio prazer pessoal e para proveito da comunidade à qual seu futuro trabalho pertencer.”

Albert Einstein

Ao meu pai, **Hélio Gonçalves da Silva** e a minha mãe **Maria Magdala**,
pelo desejo de me ver formado,
desejo este que impulsionou todos
os meus estudos.

À todos meus irmãos pelo amor, convivência e incentivo.

À minha esposa,
FRANCIENE e à nossa querida filha **MARINA**,
pelo apoio, amor, compreensão, paciência e carinho
com que sempre me fortaleceram
nos momentos mais difíceis desta jornada.

**"A Deus,
que sempre me amparou e
guiou nos momentos mais
difíceis desta jornada,
e pelo merecimento
que me concedeste"**

DEDICO

AGRADECIMENTOS

- Ao Departamento de Zootecnia e à Universidade Federal de Lavras (DZO/UFLA), pela oportunidade de realização do Doutorado;
- À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP, Campus de Botucatu - SP, pela oportunidade concedida para a realização deste curso;
- Aos professores e funcionários, colegas e amigos do Departamento de Melhoramento e Nutrição Animal e do Departamento de Produção e Exploração Animal da FMVZ-UNESP, pela acolhida e pelo apoio durante todas as etapas de realização deste curso;
- **Aos Professores da Wageningen Agricultural University – Animal Sciences – Genetics Grupo, Holanda, Professores Doutores Johan van Arendonk, Henk Bovenhuis e Marco Bink, pela amizade, e pelos valiosos ensinamentos imprescindíveis para elaboração deste estudo;**
- Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, pela concessão da bolsa de estudo tanto no Brasil como na Holanda (Doutorado Sanduíche);
- Ao meu orientador Professor Doutor Henrique Nunes de Oliveira, pela orientação, ensinamentos, dedicação, estímulos, confiança e amizade;
- Às secretárias da seção de Pós-Graduação da FMVZ, Carmen e Seila, pela atenção dispensada;
- Finalmente, agradeço ainda a minha esposa e filha e aos meus pais e irmãos, e a todos os meus colegas e amigos, pelo apoio e conselhos que me deram.

SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO 1.....	1
CONSIDERAÇÕES INICIAIS	2
1.1. - Introdução geral.....	2
1.2 – Emprego de marcadores genéticos na seleção para características de interesse em melhoramento animal.....	3
1.3 – Uso das informações de QTL para as diferentes estratégias na Seleção Assistida por Marcadores (SAM).	9
1.4 - Delineamentos experimentais para detecção de QTL.....	12
1.5 - Métodos Estatísticos para a detecção de QTL e estimativa de parâmetros genéticos.....	13
1.6 - Poder estatístico para detectar QTL.....	17
1.7 – Conclusões.....	17
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	18
CAPÍTULO 2.....	25
COMPARAÇÃO DE DIFERENTES ESTRATÉGIAS PARA A ANÁLISE DE CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO E CARÇA DE SUÍNOS CRUZADOS: MODELOS FINITO E INFINITESIMAL POLIGÊNICO.....	26
Resumo.....	27
Abstract.....	28
Introdução.....	29
Material e Métodos.....	30
Resultados e Discussões.....	34
Conclusões.....	41
Referências Bibliográficas.....	43
CAPÍTULO 3.....	45
DETECÇÃO DE LOCOS DE CARACTERÍSTICAS QUANTITATIVAS (QTL) DE CARÇA E CRESCIMENTO EM SUÍNOS.....	46
Resumo.....	47
Abstract.....	48
Introdução.....	49

Material e Métodos.....	51
Resultados e Discussões.....	58
Conclusões.....	75
Referências Bibliográficas.....	76
CAPÍTULO 4.....	80
IMPLICAÇÕES.....	81

Índice de Tabelas

	Página
Capítulo 1	
Tabela 1. Alguns marcadores genéticos em uso suínos.	8
Capítulo 2	
Tabela 1. Número de observações (N), média e respectivos desvios-padrões (DP) para as características estudadas na geração F ₂	31
Tabela 2. Estimativas marginais <i>a posteriori</i> média e respectivos desvios-padrões para as variâncias aditiva (σ^2_a), dominância (σ^2_d), gene de efeito principal (σ^2_{GEP}) poligênica (σ^2_P), residual (σ^2_r), herdabilidade para o gene de efeito principal (h^2_{GEP}) e poligênica (h^2_P).	36
Tabela 3. Distribuição <i>a posteriori</i> para número de GEP [$P(N_{GEP})$] e número esperado de genes de efeito principal (NGEP), quando ajustou-se o Modelo Poligênico Finito, considerando cinco locos.	39
Tabela 4. Estimativa média <i>a posteriori</i> da variância genética aditiva (σ^2_a) e da dominância (σ^2_d), para os cinco locos considerados no Modelo Poligênico Finito.....	39
Capítulo 3	
Tabela 1. Número, nome e posições dos marcadores microsátélites no mapa molecular para os cromossomos 4, 6 e 7.....	52
Tabela 2. Estimativa da distribuição <i>a posteriori</i> para número de QTLs (N_{QTL}) ao nível de cromossomo e número esperado de QTLs <i>a posteriori</i> (NEQTL) afetando as características GIM, ET e GP quando ajustou-se a combinação dos Modelos Poligênicos Infinitesimal (MPI) e Finito (MPF) (1), o MPI (1) e o MPF(2).....	59
Tabela 3. Moda <i>a posteriori</i> das posições dos QTLs, efeito aditivo e da dominância e frequências alélicas para as características GIM, ET e GP nos cromossomos 4, 6 e 7.....	60
Tabela 4. Estimativas marginais <i>a posteriori</i> média e respectivos desvios-padrões para as variâncias aditiva (σ^2_a) e dominância (σ^2_d) para os efeitos de QTLs, variâncias QTL (σ^2_{QTL}), gene de efeito principal (σ^2_{GEP}), poligênica (σ^2_P), residual (σ^2_r), herdabilidade QTL (h^2_{QTL}), gene de efeito principal (h^2_{GEP}) e poligênica (h^2_P) para GIM, ET e GP.....	71

Índice de Figuras

	Página
Capítulo 1	
Figura 1. Ligação entre marcadores genéticos e QTL na geração F ₂ através do cruzamento entre linhas endogâmicas. (adaptado de Soller, 1990).....	5
Figura 2. Seleção para características quantitativas em animais domésticos - passado e presente.....	10
Figura 3. O uso da Genética Molecular para identificação de (alguns) genes que afetam as características quantitativas em animais domésticos ...	10
Figura 4. O uso de informações de Genética Molecular em Seleção Assistida por Marcadores.....	11
Figura 5. Combinação de informações genotípicas e fenotípicas para compor a Estimativa do Valor Genético (EVG) Geral.....	11
Capítulo 2	
Figura 1. Distribuição marginal a <i>posteriori</i> para variância poligênica (σ^2_P) estimadas no MPI, variância genética aditiva no MPF (σ^2_a) e respectivas variâncias residuais (σ^2_e) para GIM, ET e GP.....	37
Figura 2. Distribuições marginais a <i>posteriori</i> para as herdabilidades estimadas nos modelos poligênico infinitesimal (a esquerda) e finito (a direita) para as características GIM, ET e GP.....	38
Figura 3. Distribuições marginais a <i>posteriori</i> para as variâncias genéticas poligênica (σ^2_p) e do gene de efeito principal (σ^2_{GM}) com $d = 0$ (a esquerda) e $d \neq 0$ (a direita) quando foi combinado os MPI e MPF para as características GIM, ET e GP.....	40
Figura 4. Distribuições marginais a <i>posteriori</i> para as herdabilidades estimadas para as características GIM, ET e GP considerando os efeitos genético poligênico (a esquerda) e gene de efeito principal (a direita) quando foi combinado os MPI e MPF.....	42
Capítulo 3	
Figura 1. Modelo hierárquico acíclico Bayesiano simplificado para mapeamento de QTL. Retângulos referem a valores observados ou fixados e círculos a variáveis aleatória. A direção das setas indicam a direção da dependência hierárquica (adaptado de Uimari e Sillanpää, 2001 e Bink et al, 2002a).....	56

Figura 2. Região de maior densidade marginal (tracejado – quantil 95%) a <i>posteriori</i> para intensidade de QTL quando ajustou-se os Modelos genéticos 2 (à direita) e 1 e 3 (a esquerda) para explicar a característica Gordura Intramuscular	61
Figura 3. Região de maior densidade marginal (tracejado – quantil 95%) a <i>posteriori</i> para intensidade de QTL quando ajustou-se os Modelos genéticos 2 (à direita) e 1 e 3 (a esquerda) para explicar a característica Espessura de Toucinho.....	62
Figura 4. Região de maior densidade marginal (tracejado – quantil 95%) a <i>posteriori</i> para intensidade de QTL quando ajustou-se os Modelos genéticos 1, 2 e 3 para explicar a característica Ganho de Peso.....	63
Figura 5. Densidade marginal a <i>posteriori</i> para os efeitos aditivo (Ad) e da dominância (Dom) e frequência alélica (Freq) do QTL para Gordura Intramuscular quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.....	66
Figura 6. Densidade marginal a <i>posteriori</i> para os efeitos aditivo (Ad) e da dominância (Dom) e frequência alélica (Freq) do QTL para Espessura de Toucinho quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.....	67
Figura 7. Densidade marginal a <i>posteriori</i> para os efeitos aditivo (Ad) e da dominância (Dom) e frequência alélica (Freq) do QTL para Ganho de Peso quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.....	68
Figura 8. Distribuições Marginais a <i>posteriori</i> para a variância genética explicada por QTL (VQTL), Gene de efeito principal (VGEP), Poligenes (VP) para a característica Gordura Intramuscular quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.	72
Figura 9. Distribuições Marginais a <i>posteriori</i> para a variância genética explicada por QTL (VQTL), Gene de efeito principal (VGEP), Poligenes (VP) para a característica Espessura de Toucinho quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.....	73
Figura 10. Distribuições Marginais a <i>posteriori</i> para a variância genética explicada por QTL (VQTL), Gene de efeito principal (VGEP), Poligenes (VP) para a característica Ganho de Peso quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.....	74

CAPÍTULO 1

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 - Introdução geral

O melhoramento genético animal baseia-se, até o presente, em métodos tradicionais que incluem o uso de modelos biométricos. Estes modelos, usados para estimar o valor genético de um indivíduo, dependem, basicamente, da observação do fenótipo de uma determinada característica, no próprio indivíduo ou em seus parentes.

As diferenças fenotípicas observadas nas diferentes características, são devidas à diferenças genéticas e ambientais. Além disso, ocorre a segregação dos genes a cada vez que são transmitidos dos pais para seus filhos. Como resultado desses dois fatores, somente será possível obter estimativas acuradas do valor genético de um animal se houver disponibilidade de um grande número de informações do fenótipo do próprio indivíduo avaliado ou de seus filhos. Em geral, esta limitação quanto ao número de informações aumenta o intervalo de gerações, restringindo assim o progresso genético anual.

Uma redução considerável do intervalo de gerações seria possível caso os genes e seus efeitos em características de interesse pudessem ser conhecidos por meio da tipificação do DNA do animal, tornando possível estimar o valor genético independentemente da observação do fenótipo. Este tipo de informação é viável logo após o nascimento ou mesmo no embrião.

Em vez de se ter perfeito conhecimento dos genes de interesse e seus efeitos, é possível obter-se marcas genéticas ligadas a alguns dos genes de interesse em zootecnia. Muitos estudos (ANDERSON et al. 1994; MARKLUND et al., 1996; WANG et al., 1998; MILAN et al., 1998; DE KONING et al., 1999; GERBENS et al., 1998; YU et al., 1999; DE KONING et al., 2001; MALEK et al., 2001; BINK et al., 2002a) têm indicado que o monitoramento de locos que afetam caracteres quantitativos (QTLs) pode ser feito pelos marcadores genéticos. A identificação dos alelos responsáveis pela variação das características é baseada em marcas relacionadas com os vários genes de interesse. Tais marcas, correspondem a segmentos de DNA que explicam a variação fenotípica de características quantitativas. A localização de QTLs é baseada na procura de marcadores genéticos que possam estar ligados ao fenótipo do indivíduo dentro de uma determinada população.

O conhecimento de marcadores moleculares pode ajudar a explicar o genótipo de um caráter quantitativo. Conseqüentemente, seu uso poderá, sem prejudicar outras características e reduzindo custo e tempo requerido para a seleção, aumentar a resposta à em programas de melhoramento, especialmente para as características que respondem menos a seleção (baixa herdabilidade) quando são usados métodos tradicionais. Esses métodos permitem otimizar o uso das variáveis genéticas e assim aumentar a acurácia da seleção e acelerar o progresso genético (SMITH e SIMPSON, 1986; STAM, 1986; KASHI et al., 1990, DENTINE, 1990; MEUWISSEN e VAN ARENDONK, 1992; KUHNLEIN e ZADWORNÝ, 1994; VAN DER BEEK e VAN ARENDONK, 1996; BOVENHUIS et al., 1997; LIU, 1998; WELLER, 2001).

Entretanto, torna-se necessário que os genes que afetam as características de interesse sejam detectados e seus efeitos estimados, antes do uso de informações de marcadores genéticos em programas de melhoramento.

Diante do exposto, buscou-se com a realização deste trabalho, inicialmente fazer a comparação de diferentes modelos genético-estatísticos, por meio de métodos de estimação Bayesianos, para descrever a variação genética de características de carcaça e crescimento de suínos e, posteriormente, a detecção e quantificação da variância aditiva e de dominância determinada pelo QTL e também obter estimativas não tendenciosas dos seus efeitos genotípicos.

Neste capítulo será apresentada uma revisão sobre as metodologias utilizadas no estudo de QTL.

No Capítulo 2, objetivou-se comparar diferentes modelos genético-estatísticos, por meio de métodos de estimação Bayesianos, para descrever a variação genética de características de crescimento e carcaça de uma população de suínos cruzados.

No Capítulo 3, buscou-se comparar diferentes modelos para detectar QTLs, (número e posição), quantificar a variância aditiva e dominância controlada pelo QTL e também obter estimativas não tendenciosas dos seus efeitos genotípicos.

1.2 - Emprego de marcadores genéticos na seleção para características de interesse em melhoramento animal.

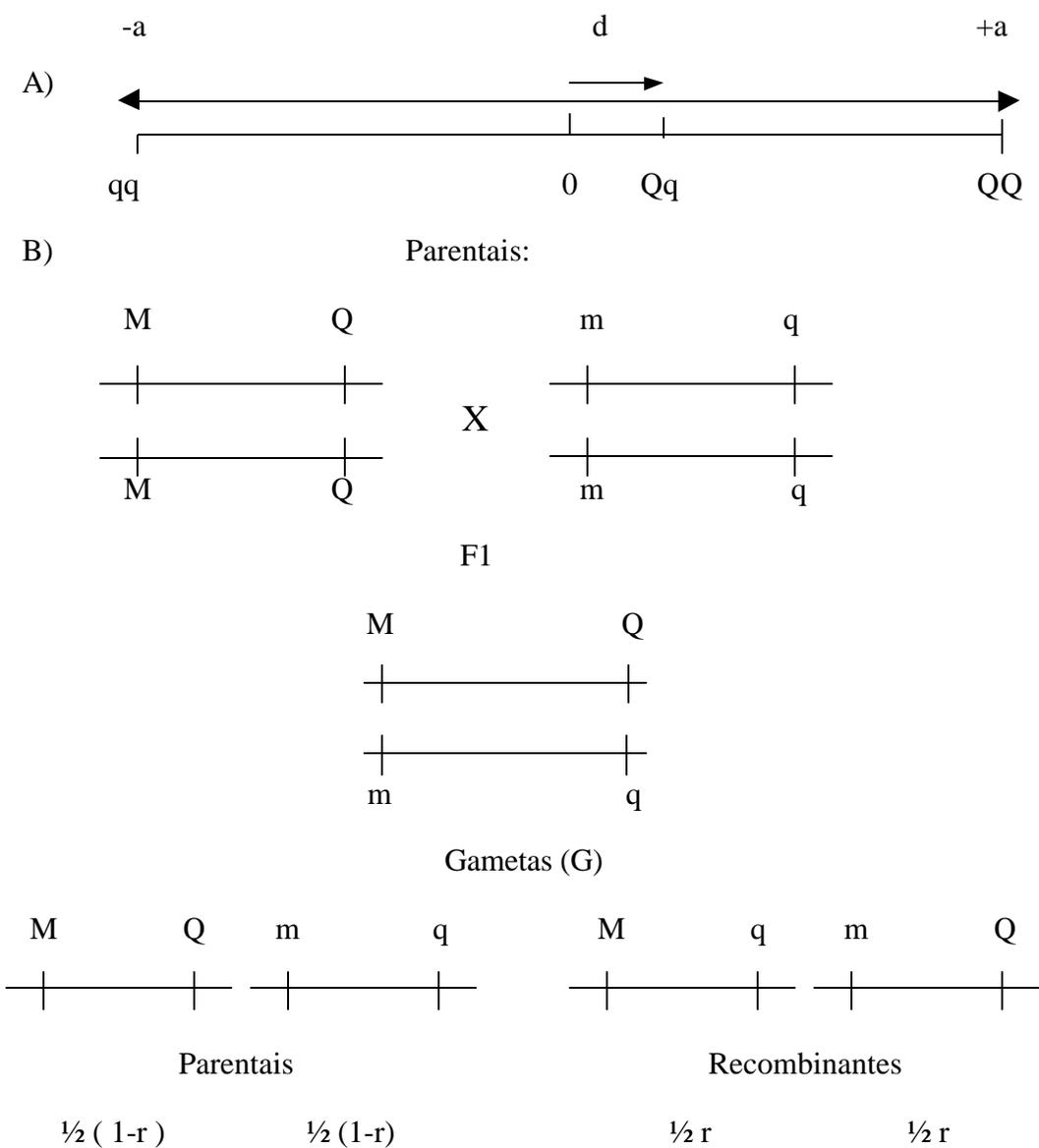
As razões para o interesse em conhecer o genoma dos animais são: (1) inteirar-se da função biológica dos genes e a construção dos cromossomos; (2) identificar diferenças genéticas entre indivíduos, raças ou espécies; (3) controle do pedigree; (4)

procurar a cura de doenças que possuem controle genético; (5) prevenir a ocorrência de doenças e defeitos genéticos; (6) procurar um modo novo e eficiente para se efetuar seleção a favor de características desejáveis e contra as indesejáveis. Esta última é a principal razão pela qual os geneticistas da área animal têm trabalhado para obter novas informações a respeito do genoma animal.

SAX (1923) foi o primeiro a demonstrar a ligação entre marcadores genéticos e um loco que afeta um caráter quantitativo (QTL). Seus experimentos com feijão envolveram o cruzamento de uma variedade de sementes grandes e coloridas com outra de sementes pequenas e brancas. Os tipos parentais diferiam em peso da semente e também em três locos que afetavam a cor do tegumento da semente: P/p (colorida/branca), T/t (toda colorida/pontos coloridos) e Y/y (mosqueada/uniforme). As plantas F₁ foram autofecundadas e as sementes resultantes da F₂ foram pesadas e classificadas de acordo com a coloração do tegumento da semente. Na geração F₂, as sementes brancas (pp) pesavam significativamente menos do que as coloridas (P-); sementes uniformes (yy) pesavam menos do que as mosqueadas (Y-) e, aquelas que eram totalmente coloridas (T-) pesavam menos do que as com pontos coloridos (tt). Por isso, os alelos P, t, e Y (marcas) foram associados a fatores que contribuía para o aumento do tamanho da semente, embora o alelo Y fosse oriundo do progenitor de menor semente. SOLLER (1990) ilustrou o fenômeno de ligação entre marcadores genéticos e QTL, para um cruzamento entre linhas endogâmicas.

Na Figura 1 (SOLLER, 1990), é possível observar a ligação entre marcadores genéticos e QTL na geração F₂ através do cruzamento entre linhas endogâmicas. M e m, são alelos do loco marcador; Q e q, são os alelos do QTL; a e d, são os valores genotípicos dos efeitos principais (aditivo e dominância) do QTL; e r é a frequência de recombinação entre o marcador e o QTL.

Em A) os efeitos dos genes do QTL são mostrados para as duas classes de QTL homocigoto e heterocigoto. Em B) os genótipos dos pais indica que M e Q estão ligados em uma linha endogâmica parental, e que m e q estão ligados a outra linha parental. As progênies F₁ são heterocigotos para os marcadores e os locos do QTL, com MQ herdado de uma linha parental e mq herdado de outra. Nos gametas (G) formados no F₁, há 4 classes: gametas parentais onde não há recombinação entre marcadores e loco QTL



C)

Genótipo dos QTL	Genótipo dos Marcadores	
	MM	mm
QQ	$(1-r)^2$	r^2
Qq	$2(1-r)r$	$2(1-r)r$
Qq	r^2	$(1-r)^2$

$$D) \overline{MM} - \overline{mm} = 2(1-2r) a$$

Figura 1: Ligação entre marcadores genéticos e QTL na geração F₂ através do cruzamento entre linhas endogâmicas. (adaptado de SOLLER, 1990).

e, gametas recombinantes onde a recombinação ocorreu. Em C) a frequência genotípica relativa do QTL para as progênies em F_2 que tem genótipos homocigotos para os marcadores. Em D) a média genotípica da progênie MM em F_2 (MM) é obtida através da multiplicação das frequências (C) genotípica dos QTL pelos valores genotípicos mostrados em (A). A média genotípica para a progênie mm em F_2 pode ser obtida da mesma maneira. As diferenças entre as médias genotípicas na geração F_2 (MM – mm), fornece uma estimativa onde os efeitos de a e r estão confundidos. O mapeamento por intervalo permite estimar os efeitos aditivos do QTL (a) e a frequência de recombinação (r).

Somente nas décadas de 1950 e 1960 que a metodologia do trabalho de Sax foi empregada para a detecção de genes que afetam um caráter quantitativo em Zootecnia (NEIMANN-SORENSEN e ROBERTSON, 1961). Muitos desses estudos usavam polimorfismo de enzimas, proteína e grupo sanguíneo como marcadores genéticos. Em geral, estes estudos não foram eficientes em detectar QTL.

Uma razão para esta falha foi o número limitado de marcadores genéticos informativos. Além disso, associações entre marcadores genéticos e caráter quantitativo foram principalmente estudadas em um número de indivíduos selecionados aleatoriamente em população com acasalamento ao acaso (BOVENHUIS et al., 1997).

Quando o marcador genético tem um efeito direto em uma característica (ou seja, é verdadeiramente o QTL) a diferença entre os marcadores genéticos refletirá no efeito do QTL. No entanto, a probabilidade de que um polimorfismo selecionando aleatoriamente tenha efeito direto sobre uma característica é pequena, apesar de o loco poder estar muito ligado ao QTL.

Nesta situação, espera-se que as médias genotípicas dos marcadores difiram somente se houver desequilíbrio de ligação (alelos em dois ou mais locos vizinhos mostram associação alélica se eles ocorrem juntos com frequências significativamente diferentes das frequências previstas com alelos individuais. É também chamada de associação alélica entre o marcador e o QTL, ao nível de população). Então, a probabilidade de detectar um QTL depende da quantidade de desequilíbrio de ligação entre o marcador e o QTL. Em uma população com acasalamento ao acaso, uma apreciável quantidade de desequilíbrio de ligação entre marcador e QTL é esperado somente se o marcador e o QTL estiverem bem ligados e o tamanho efetivo da

população for pequeno (SOLLER, 1991). Note que, nesta situação, estimativas de efeitos de marcadores podem diferir entre populações. Estas foram as causas mais importantes do por que os estudos iniciais para detectar QTL não alcançaram muito sucesso.

Os marcadores de DNA, RFLPs (Restriction Fragment Length Polymorphisms), desenvolvidos em 1970, removeram a limitação do número de marcadores, com o potencial de mais de 100.000 RFLP locos. Duas limitações que os marcadores RFLP têm são o tempo requerido para genotipagem e, o mais importante, o baixo grau de heterozigose (Polimorfismo). O desenvolvimento de novos marcadores continuou e, foram descobertos minisatélites e microsátélites.

Hoje, os microsátélites têm sido os marcadores preferidos, podendo ser substituídos no futuro por um simples polimorfismo de nucleotídeos. Há muitos locos microsátélites distribuídos uniformemente no genoma, e cada loco usualmente tem muitos alelos e, por isso são altamente informativos. A identificação dessa nova classe de marcador(s) e, o desenvolvimento da técnica de redução em cadeia de polimerase (PCR), possibilitou a identificação de locos de marcadores altamente informativos e, com baixo tempo de determinação.

O aumento no número de marcadores de DNA e o desenvolvimento de métodos para genotipagem, permitiram, em larga escala, a formulação de projetos para a identificação da associação entre marcadores genéticos e QTL.

O estudo de loco que afeta um caráter quantitativo (QTL), tem sido feito com muitas espécies de animais, como os bovinos (SOLLER e BECKMANN, 1990; MEUWISSEN e VAN ARENDONK, 1992, GEORGES et al., 1995; HOESCHELE et al., 1997; BINK et al., 1999), os suínos (ANDERSSON et al., 1994; GEORGES et al., 1995; KNOTT et al., 1996; ANDERSSON, 2001; DE KONING et al., 1999 e 2001; BINK et al., 2002a) e as aves (CROOIJMANS et al., 1995; GROENEN et al., 1997; VALLEJO et al., 1998, VAN KAAM et al., 2000).

Dentre as espécies de animais domésticos, a suína é certamente uma das que mais tem se beneficiado do grande progresso no conhecimento do genoma, ocorrido principalmente na última década. E isto tem se verificado tanto pelos investimentos diretos em pesquisas do seu próprio genoma como pela rápida conversão dos conhecimentos adquiridos em ferramentas aplicadas à seleção. Vários locos que têm

influência sobre características de importância econômica para indústria suinícola têm sido identificados. Alguns desses já estão sendo utilizados em programas de seleção e, outros estão em fase de validação, conforme relata PLASTOW (2000). Atualmente, o mapa do genoma do suíno conta com mais de dois mil locos, que inclui algumas centenas de genes.

Existem no momento, pouco mais de uma dezena de marcadores genéticos em uso nos programas de seleção, conforme pode ser observado na Tabela 1. Por outro lado, o número de marcadores conhecidos e, em fase de validação já se aproxima de uma centena. Isto mostra que a pesquisa está ainda em uma fase inicial do conhecimento e, portanto, espera-se uma grande evolução dos conhecimentos e da aplicação desta técnica nos próximos anos.

Tabela 1 – Alguns marcadores genéticos em uso em suínos.

Marcadores	Observação
Identificação paternidade	Uso não exclusivo
HAL	Qualidade da carne
ESR	Tamanho de leitegada
PRLR	Tamanho de leitegada
KIT	Cor branca
MC1R	Cor vermelha/preta
MC4R	Crescimento e deposição de gordura
FUT1	Resistência à <i>E.coli</i> F18
RN	Qualidade da carne
AFABP, HFABP	Gordura Intramuscular
IGF2	Composição da carcaça
“Trade secret tests”	Várias características

Fonte : PLASTOW (2000)

Em suínos, experimentos têm sido feitos para detecção de locos de características quantitativas (QTL), como os cruzamentos descritos por ANDERSSON et al. (1994) entre machos de suínos selvagens e fêmeas Large White e vários cruzamentos entre Meishan e suínos ocidentais (por exemplo, ROTHSCHILD et al. 1995; JANSS et al. 1997). A carcaça de Meishan apresenta uma melhor qualidade da

carne em comparação aos suínos ocidentais (SERRA et al. 1992). Em experimentos com animais F₂ (raça chinesa Meishan x suíno de procedência Holandesa), JANSS et al. (1997) encontraram evidências de segregação de genes de efeito principal que afetam características de qualidade de carne. Duas dessas características que mostraram um comportamento monogênico foram gordura intramuscular e espessura de toucinho.

Em um experimento de cruzamento entre Meishan, e linhas holandesas de Large White e Landrace, DE KONING et al. (1999) genotiparam 619 animais F₂ e seus pais, usando marcadores moleculares e cobrindo todo o genoma. Foram estudadas as associações entre estas marcas e o conteúdo de gordura intramuscular e espessura de toucinho. Estas associações foram feitas usando o mapeamento por intervalo via regressão. Foi encontrado um QTL no cromossomo 7 e, evidências de um QTL no cromossomo 2 relacionados com espessura de toucinho. Para gordura intramuscular foram encontradas evidências de QTL nos cromossomos 2, 4 e 6.

1.3 – Uso das informações de QTL para as diferentes estratégias na Seleção Assistida por Marcadores (SAM).

Para características quantitativas em animais domésticos, tem sido alcançado um progresso genético considerável através da seleção pelo fenótipo e/ou pelo valor genético derivado do fenótipo, sem nenhum conhecimento do número de genes que afetam a característica ou os efeitos de cada gene. No melhoramento tradicional, a arquitetura genética das características de interesse tem sido tratada essencialmente como uma “caixa preta” (ou poligenes) (Figura 2). Apesar disto, ganhos genéticos significativos nas principais espécies de animais domésticos, foram e continuam sendo alcançados.

Apesar do sucesso da genética quantitativa para melhoria genética, segundo DEKKERS e VAN ARENDONK (1998), é possível que se tenha mais progresso se forem conhecidas partes do “conteúdo” genético da “caixa preta” das características quantitativas e estas informações forem usadas para tomar decisões na hora da seleção. Ferramentas moleculares permitem viabilizar o estudo da genética dos indivíduos ao nível de DNA.

Apesar destes avanços, deve ser entendido que os QTLs identificados representam a ponta de um “iceberg” e que a maioria dos genes para as características

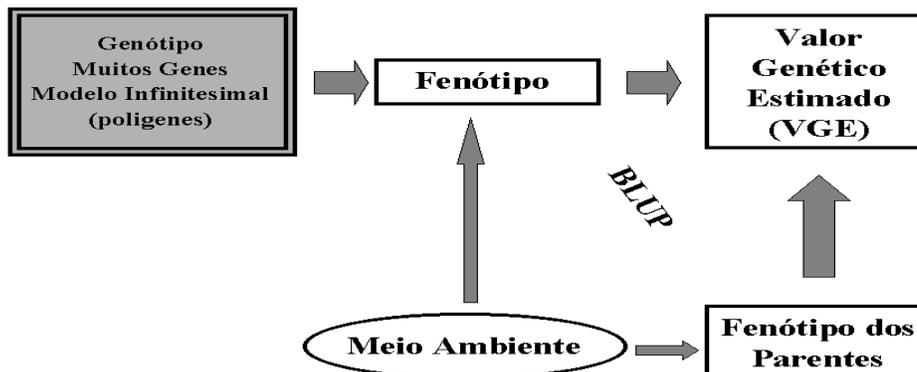


Figura 2: Seleção para características quantitativas em animais domésticos - passado e presente.

de interesse ainda não foi descoberta. Então, estes genes continuam residindo na “caixa preta”. Isto conduz à situação representada nas Figuras 3, 4 e 5 na qual são usadas as informações sobre alguns genes, sendo ainda necessário continuar confiando em dados de fenótipos para a maioria dos genes. Esta situação permanecerá sendo a realidade, até que todos os genes sejam identificados e seqüenciados.

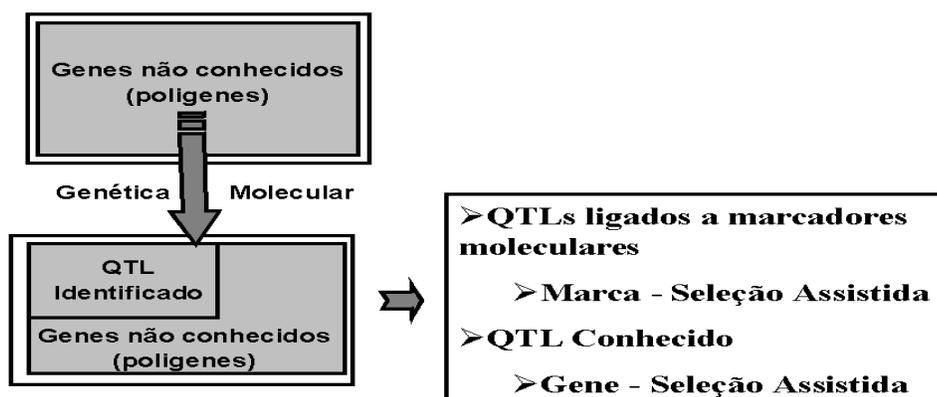


Figura 3: O uso da Genética Molecular para identificação de (alguns) genes que afetam as características quantitativas em animais domésticos.

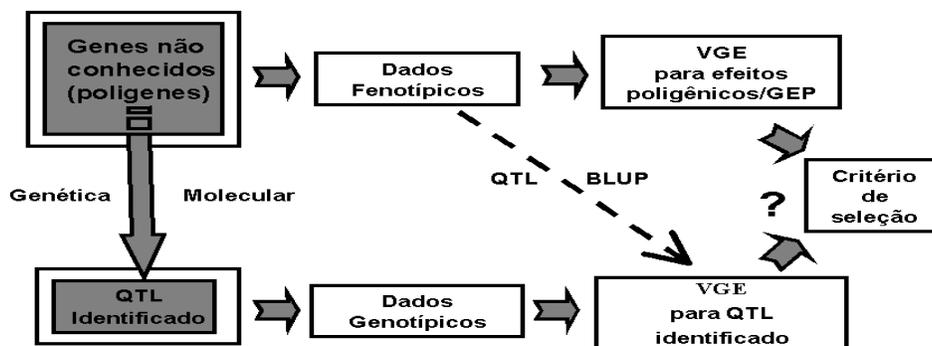


Figura 4: O uso de informações de Genética Molecular em Seleção Assistida por Marcadores.

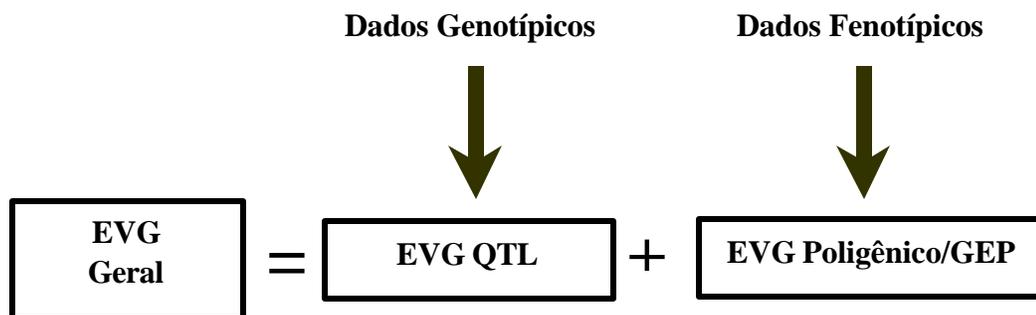


Figura 5: Combinação de informações genotípicas e fenotípicas para compor a Estimativa do Valor Genético (EVG) Geral.

Uma vez que um gene de efeito principal (“major gene”) ou QTL é detectado, o trabalho de MUIR e STICK (1998) mostra que, caso se deseje melhorar o desempenho fenotípico de uma população, há que focalizar o valor genético total da característica e não os poucos genes conhecidos. Embora o “genótipo” conhecido de um animal nos forneça informações sobre o valor genético do animal para um dos genes que afetam a característica, o fenótipo do indivíduo pode ser usado para calcular o valor genético do animal para todo os genes dentro da “caixa preta” (Figura 3). Apesar de a estimativa resultante do valor genético poligênico não ser tão precisa quanto a estimativa para o gene principal, o máximo de progresso genético será atingido quando ambas as estimativas são usadas, em lugar de basear a seleção em apenas uma delas (Figura 5).

Um dos principais objetivos do estudo de QTL é encontrar QTL que possa ser implementado em esquemas de SAM. A teoria e aplicação de SAM tem sido estudada

para algumas espécies, entre elas bovinos de leite (MEUWISSEN e VAN ARENDONK, 1992; SPELMAN et al. 1996) e aves (VAN DER BEEK e VAN ARENDONK, 1996). Os autores destes e de outros estudos são unânimes em apontar a importância do potencial desta metodologia para aumentar o ganho genético.

1.4 - Delineamentos experimentais para detecção de QTL.

Com o advento dos marcadores moleculares, geneticistas têm desenvolvido novos métodos analíticos para identificar QTLs para características com variação contínua. Estes métodos têm buscado responder a questões básicas a respeito do QTL (número, modo e magnitude do efeito e a localização), facilitando assim sua utilização nos programas de melhoramento genético.

Grande número de delineamentos experimentais e metodologias estatísticas têm sido propostas para detectar genes que afetam características quantitativas com auxílio de marcadores genéticos.

Em animais, experimentos para mapear QTL usam, geralmente, populações derivadas do cruzamento planejado entre linhas, raças, etc., como, por exemplo, F₂ ou retrocruzamentos (RC). Entretanto, estes tipos de cruzamentos, em algumas espécies de animais, não são comumente usados, não sendo economicamente viável realizar estes delineamentos com o único propósito de mapear QTL. Quase toda a população (natural e de animais domésticos) consiste de uma estrutura de pedigree complexo. Mesmo se linhas endogâmicas são usadas, diferentes cruzamentos podem ser conectados por ancestrais comuns.

Um delineamento para detectar QTL que combine informações de cruzamentos múltiplos é mais informativo do que de um cruzamento simples (MURANTY, 1996; XU, 1998). Cruzamentos múltiplos aumentam o nível de polimorfismo dos alelos dos QTLs e pode permitir a detecção de QTL, o que não ocorreria num cruzamento simples.

Estudiosos da genética de seres humanos e de outros animais têm prestado considerável atenção para o poder relativo de uma análise de um pedigree simples e de uma estrutura de família mais complexa no estudo de QTL. Eles constataram que o uso de uma estrutura de pedigree complexo é geralmente mais eficiente para a detecção de QTLs (WELLER et al. 1990; WIJSMAN e AMOS 1997; SLATE et al. 1999). As razões principais que fazem com que este método aumente o poder de detectar QTLs

são, segundo YI e XU (2000): (1) aumentar a chance de que os alelos provenientes dos ancestrais sejam igualmente representados na população sob estudo; (2) maior número de meioses informativas em um pedigree complexo do que em um pedigree simples para um mesmo número de genótipos.

1.5 - Métodos Estatísticos para a detecção de QTL e estimativa de parâmetros genéticos.

Nas análises em populações segregantes, quando somente poucos QTLs estão segregando, a herança é referenciada como sendo oligogênica e, o valor genético tem uma distribuição discreta. Quando a característica é influenciada por um grande número de QTLs, cada um com pequeno efeito, a herança é dita poligênica com distribuição contínua.

O valor genético de uma característica pode ser modelado como sendo esta controlada por um número infinito de locos, tendo distribuição contínua, usando um Modelo Poligênico Infinitesimal (MPI) ou como tendo uma distribuição discreta, presumindo um número finito de locos em um Modelo Poligênico Finito (MPF).

O MPI foi introduzido por FISHER (1918), supondo-se que as características são determinadas por alelos de locos diferentes e que o efeito de cada loco é pequeno. O MPI exige duas importantes pressuposições: (1) as características seguem uma distribuição normal; (2) o relacionamento entre as características é linear. O MPI tem sido usado com sucesso em melhoramento animal e provado ser robusto para se prever resposta à seleção em programas de melhoramento (MARTINEZ et al., 2000).

Um Modelo Poligênico Finito (MPF) foi proposto por THOMPSON e SKOLNICK (1977) para estimar componentes de variância genética. Isto é feito ajustando um número finito de locos poligênicos não ligados que descrevem a covariância genética entre indivíduos em um pedigree. FERNANDO et al. (1994) propuseram um MPF para analisar segregação complexa. O MPF permite a inclusão de efeitos genéticos não aditivos, como dominância e epistasia, cuja inclusão é difícil em MPI, por razões teóricas e computacionais (DEBOER e HOESHELE, 1993). Entretanto, o MPF ainda não tem sido muito usado para a estimação de parâmetros genéticos. O maior problema na implementação do MPF, usando o método da Máxima Verossimilhança (ML), é calcular a probabilidade genotípica para todos os locos. O

grande número possível de combinações genóticas causa problemas computacionais quando o número de indivíduos aumenta, e na prática não funciona em “pedigris” complexos.

Uma variedade de métodos tem sido desenvolvida para a localização e mapeamento de QTLs (HOESCHELE et al., 1997; LIU, 1998; WELLER, 2001). Estes métodos podem ser classificados em três categorias: método dos Quadrados Mínimos (QM); método da Máxima Verossimilhança (ML) e métodos Bayesianos. Estes diferem em requerimentos computacionais, eficiência em extrair informações, flexibilidade no uso da informação, e habilidade no mapeamento de QTL. O QM é eficiente em termos de velocidade computacional, mas não extrai todas as informações dos dados e é específico a determinados delineamentos. O ML pelo método do mapeamento por intervalo (LANDER e BOTSTEIN, 1989) é o mais amplamente usado para análises de QTL em cruzamentos simples. Este método tem sido estendido para o mapeamento por intervalo composto e mapeamento de múltiplas características (JANSEN, 1993; ZENG, 1993; KAO et al., 1999). Estas extensões são particularmente designadas para o mapeamento de QTLs múltiplos em uma linhagem com pedigree simples. Entretanto, este método não é eficiente para o mapeamento de QTL em pedigris complexos. Embora geralmente seja possível se escrever a função de verossimilhança (L) e diferenciar log L com relação aos diferentes parâmetros, para os modelos de detecção de QTL, não é possível derivar soluções analíticas para o sistema de equações produzido. Nestes casos, os métodos iterativos devem ser utilizados para se obter as soluções.

O método da predição de componente de variância através da identidade por cópia (Indivíduos idênticos por descendência) pode ser aplicado em pedigris complexos (ALMASY e BLANGERO, 1998). Este método não somente incorpora pedigris completos mas, também é robusto para um número maior de alelos por QTL. Adicionalmente ele não requer o conhecimento da fase de ligação dos marcadores (SCHORK, 1993; AMOS, 1994; XU e ATCHLEY, 1995).

A teoria Bayesiana fundamenta-se nos trabalhos desenvolvidos em 1761, pelo reverendo Thomas Bayes, porém esses trabalhos só foram publicados em 1763, dois anos após sua morte. A aplicação da inferência Bayesiana na área de melhoramento genético animal, foi proposta pela primeira vez por GIANOLA e FERNANDO (1986),

sua aplicação no estudo de QTLs em bovinos de leite foi iniciada por HOESCHELE e VAN RADEN (1993). As análises Bayesianas oferecem-nos opções importantes no ajuste de modelos matemático-estatísticos complexos contendo muito parâmetros desconhecidos. Assume um vetor de dados observados y e um conjunto θ de parâmetros desconhecidos, dentre os quais alguns são de interesse. No estudo de QTLs, y pode ser um vetor de dados fenotípicos ou de marcadores moleculares, e θ um vetor com o número, os efeitos, as posições e os genótipos desconhecidos dos QTLs. Deseja-se saber como os dados y influenciam o conhecimento ou crença sobre a distribuição dos parâmetros θ . É fornecida uma distribuição *a priori* (anterior a análises dos dados) para os parâmetros, $f(\theta)$, as quais podem ser derivadas de análises prévias dos dados, considerações teóricas, ou crenças pessoais. Após as análises dos dados, tem-se a distribuição *a posteriori* de θ dado y , $f(\theta/y)$ (GIANOLA e FERNANDO, 1986; SHOEMARKER et al., 1999), podendo, desta forma, a distribuição *a posteriori* ser facilmente interpretada (SHOEMARKER et al., 1999). A inferência Bayesiana difere da ML porque ao invés de se maximizar a função de verossimilhança (penetrância), maximiza a probabilidade *a posteriori* de $f(\theta/y)$, que é uma combinação da função de verossimilhança e da distribuição *a priori* de θ . A análise Bayesiana pode fornecer informações diferentes, que não são obtidas pelos métodos tradicionais. As vantagens deste método são a incorporação de informações de pedigree, de parâmetros adicionais de perturbação (efeitos fixos, componentes de variância) e a incerteza associada com as informações de marcadores genéticos (frequência alélica, distância genética). As inferências são derivadas da distribuição marginal *a posteriori* dos parâmetros de interesse, enquanto na ML, os parâmetros do QTL são estimados com a condição de que o QTL esteja ligado ao marcador molecular.

A análise Bayesiana, embora seja um método computacionalmente exaustivo, goza da preferência dos pesquisadores nas análises de mapeamento, devido a conveniência e flexibilidade no uso de todas as informações de pedigree e mapeamento de QTLs múltiplos. Através do método Bayesiano pode-se corrigir simultaneamente para todos os efeitos associados e que trazem problemas no mapeamento de QTLs, tais como: número, localização, efeitos e genótipo de marcadores e QTL. Em animais e seres humanos, o mapeamento pelo método Bayesiano tem sido desenvolvido com o uso do algoritmo de Monte Carlo via Cadeia de Markov, não só para detecção de QTLs

múltiplos, mas também usando todas as informações de pedigree completos (HEATH, 1997; UIMARI e HOESCHELE, 1997).

Entretanto, os mapeamentos usados, têm presumido modelos de QTL com dois alelos. Embora esta pressuposição possa ser razoável para uma única linhagem, isto não seria adequado quando do uso de pedigris complexos. Por isso, as técnicas de mapeamento usando métodos Bayesianos necessitam ser estendidos para sistemas multialélicos.

Na amostragem de Gibbs, um valor é gerado para cada parâmetro e para cada dado perdido por meio da distribuição condicionada nos dados observados e nos valores de outras amostras. Após muitas amostras repetidas, são obtidas distribuições empíricas *a posteriori* dos parâmetros. Estas são usadas para estimar os valores dos parâmetros e os intervalos de confiança. Em geral, amostras muito grandes (10.000 observações ou mais) são necessárias para a obtenção de resultados que não sejam dependentes dos valores iniciais (HOESCHELE, 1991). A Amostragem de Gibbs na inferência bayesiana vem sendo utilizada em várias áreas do melhoramento animal, conforme pode ser observado nas descrições de SORENSEN et al. (1994); VAN TASSEL et al. (1995); VAN TASSEL e VAN VLECK (1996); LÔBO et al. (1997); e MAGNABOSCO (1997).

O método de Monte Carlo, baseado em um algoritmo de amostragem de Gibbs, previamente sugerido para o estudo de segregação de um único gene (GUO e THOMPSON, 1992; JANSS et al., 1995), tem recentemente sido estendido para genes múltiplos não ligados em um MPF (PONG-WONG et al., 1999).

Um método Bayesiano foi apresentado por BINK et al. (2002b), para estudar a arquitetura genética de características quantitativas múltiplas, por meio de modelos poligênicos finitos (MPF), e alguns destes modelos foram combinados com modelo infinitesimal (MPI). Nos MPF o número de genes foi modelado como sendo uma variável aleatória com o uso do algoritmo “reversible Jump sampler”, Metropolis-Hastings. Neste estudo, foi possível identificar os genes que agem favoravelmente nas características de interesse, positiva ou negativamente correlacionados. Este novo método permite conhecer três fontes de variância genética: do QTL, do gene de efeito principal e do efeito poligênico. Esta metodologia para mapear QTL tem sido usada em humanos (UIMARI e SILLANPÄÄ, 2001), plantas (BINK et al., 2002a) e em suínos

com genes ligados a marcadores genéticos em um único cromossomo (BINK et al., 2002c).

1.6 - Poder estatístico para detectar QTL.

O poder estatístico para detectar QTL depende, entre outros fatores, de: número de indivíduos genotipados para os marcadores e medidos para as características quantitativas, magnitude do erro tipo I (QTL não ligado ao marcador) permitido, efeito do QTL em relação às variâncias genéticas e do meio ambiente, taxa de recombinação entre QTL e marcador, delineamento experimental usado e método de análise.

Embora intuitivamente possa parecer que as metodologias estatísticas que proporcionam estimativas mais precisas dos parâmetros sejam as mesmas que proporcionam um aumento no poder de detecção, os resultados com simulação não têm geralmente mostrado isso.

A ML que utiliza todas as informações dos dados, aparentemente deveria ter maior poder de detecção do que a ANOVA pelo QM que utiliza apenas a média e a variância da distribuição. Resultados de simulação (SIMPSON, 1992) não têm indicado esta superioridade. Na maioria dos casos o poder baseado no teste de t ou ANOVA para análise de uma característica tem sido semelhante ao obtido com a ML.

As estimativas de parâmetros genéticos podem ser muito afetadas pelo número de genes que são ajustados em um MPF (PONG-WONG et al., 1999; DU et al., 1999). Também BINK et al. (2002b), em seu estudo confirmou que o número de genes em um modelo pode afetar profundamente as estimativas de variância genética em um MPF. Com o aumento do número de genes, as estimativas de variância genética e residual aumentam e diminuem, respectivamente.

Estudo realizado por BINK et al. (2002b), mostra que não se deve substituir um MPI por um MPF, mas sim combina-los, considerando os genes como aleatórios, ficando assim mais flexível e robusto na estimação de componentes de variância em uma população com pedigree.

1.7 - Conclusões.

Avanços substanciais têm sido alcançados no melhoramento genético de populações animais por seleção artificial de características quantitativas. A maior parte

desta seleção foi e continua sendo feita com o uso de informações fenotípicas e de pedigree, sem conhecimento da arquitetura genética das características selecionadas, por meio de metodologias que focalizam efeitos poligênicos (“caixa preta”).

Dentro da “caixa preta” estão os genes que os melhoristas estão tentando identificar. Até recentemente, não se sabia quase nada sobre estes genes e não se tinha nenhum modo de acessá-los diretamente. Então, o melhoramento genético aconteceu indiretamente, registrando-se o desempenho do próprio animal, o qual é, em grande parte, devido aos genes dentro da “caixa preta”.

Este processo tradicional de melhoramento genético tem limitações por causa dos passos envolvidos nos longos ciclos de melhoramento. Muitos genes potencialmente úteis, são perdidos no caminho ou não são usados efetivamente. Isto explica o crescente interesse por tecnologias de genética molecular e/ou por novas metodologias estatísticas, que possibilitem observar dentro da “caixa preta”. Ainda se está muito longe de poder abrir a caixa completamente para revelar seu conteúdo. Com o uso de análise genética molecular de características quantitativas que têm sido conduzidas pelos melhoristas, abriu-se um novo horizonte, vislumbrando-se maiores possibilidades de ganhos, a medida que o controle genético dos caracteres quantitativos sob seleção é desvendado e as informações são incorporadas em programas de melhoramento genético.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMASY L, BLANGERO J. Multipoint quantitative-trait linkage analysis in general pedigree. **The American Journal of Human Genetics**, v. 62, p. 1198-1211, 1998.

AMOS C I. Robust variance-components approach for assessing genetic linkage in pedigrees. v. 54, p. 535-543, 1994.

ANDERSON L, HALEY CS, ELLEGREN H, KNOTT SA, JOHANSSON M, ANDERSSON K, ANDERSSON-EKLUND L, EDFORS-LILJA I, FREDHOLM M, HAKANSSON J, LUNDSTROM K. Genetic mapping of quantitative trait loci for growth and fatness in pigs. **Science**, v. 263, p. 1771-1774, 1994.

ANDERSON L. Genetic dissection of phenotypic diversity in farm animals, **Nat. Rev. Genetics**, v. 2, p. 130-138, 2001.

BINK MCAM, UIMARI P, SILLANPÄÄ MJ, JANSS LLG, JANSEN RC. Multiple QTL mapping in related plant populations via a pedigree analysis approach. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 104, p. 751-762, 2002a.

BINK MCAM, UIMARI P, TE PAS, MFW, VERBURG F, JANSS LLG. Statistical Inference on Genetic Response in selection lines using Bivariate finite polygenic and QTL models, **7th world Congress on Genetics Applied to Livestock Production**, August 19-23, Montpellier, France, 2002b.

BINK MCAM, VAN ARENDONK JAM. Detection of quantitative trait loci in outbred population with incomplete marker data. **Genetics**, v. 151, p. 509-520, 1999.

BOVENHUIS H, VAN ARENDONK JAM, DAVIS G, ELSEM JM, HALEY CS, HILL WG, BARET PV, HETZEL DJS, NICHOLAS FW. Detection and mapping of quantitative trait loci in farm animals. **Livestock Production Science**, v. 52, p. 135-144, 1997.

CROOIJMANS RPMA, VAN DER POEL JJ, GROENEN MMA. Functional genes mapped on the chicken genome. **Animal Genetics**, v. 26, p. 73-78, 1995.

DE BOER IJM, HOECHELE I. Genetic evaluation methods for populations with dominance and inbreeding, **Theoretical and Applied Genetics**, v. 86, p. 245-258, 1993.

DE KONING DJ, JONSS LLG, RATTINK AP, VAN GERS PAM, DE VRIES BJ, GROENEN MAM, VAN DER POEL JJ, DE GROOT PN, BRASCAMP EW, VAN ARENDONK JAM. Detection of quantitative trait loci for backfat thickness and intramuscular fat content in pigs (SUS SCROFA). **Genetics**, v. 152, p. 1679-1690, 1999.

DE KONING D, RATTINK AP, HARLIZIUS B, VAN ARENDONK AMJ, BRASCAMP EW, GROENEN AM. Detection and characterization of quantitative trait loci for meat quality traits in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 79, p. 2812-2819, 2001.

DEKKERS JCM, VAN ARENDONK JAM. Optimizing selection for quantitative traits with information on identified locus in outbred populations. **Genetics**, v. 71, p. 257-277, 1998.

DENTINE MR. Using molecular biology to improve the accuracy of selection. **Proc 4th world Congr. Genetics Appl. Livest. Prod.** Edinburgh, XIV, 1990; p. 35-44.

DU FX, HOESCHELE I, GAGE-LAHTI KM. Estimation of additive and dominance variance components in finite polygenic models and complex pedigrees. **Genet. Rev.**, v. 74, p. 179-187, 1999.

GIANOLA D, FERNANDO RL. Bayesian methods in animal breeding theory. **Journal of Animal Science**, v. 63, p. 217-244, 1986.

FERNANDO RL, STRICKER C, ELSTON RL. The finite polygenic mixed model an alternative formulation for the mixed model of inheritance. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 88, p. 573-580, 1994.

FISHER RA. The Correlation Between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. Trans. **Roy Society**, v. 52, p. 399-433, 1918.

GEORGES M, NIELSON D, MACKINNON M, MISHRA A, OKIMOTO R, PASQUINO AT, SARGEANT L S, SORENSEN A, STEELE MR, ZAO X, WOMACK JE, HOESCHE I. Mapping quantitative trait loci controlling milk production in dairy cattle by exploiting progeny testing. **Genetics**, v. 139, p. 907-920, 1995.

GROENEN MAM, CROOUMANS RPMA, VEENENDAAL T, VAN KAAM JBCHM, VEREUKEN ALJ. QTL mapping in chicken using a three generation full sib family structure of an extreme broiler x broiler cross. **Biotechnology**, v. 8, p. 41-46, 1997.

GUO SW, THOMPSON EA. A Monte Carlo Method for combined segregation and linkage analysis. **The American Journal of Human Genetics**, v. 51, p. 1111-1126, 1992.

HEATH S C. Markov chain Monte Carlo segregation and linkage analysis for oligogenic models. **The American Journal of Human Genetics** , v. 61, p. 748-760, 1997.

HOESCHELE I, VAN RADEN PM Bayesian analysis of linkage between genetic markers and quantitative trait loci. I. Prior knowledge. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 85, p. 953-960, 1993.

HOESCHELE I, UIMARI P, GRIGNOLA FE, ZHANG Q, GAGE K M. Advances in statistical methods to map quantitative trait loci in outbred populations. **Genetics**, v. 147, p. 1445-1457, 1997.

HOESCHELE I. Additive and nonadditive genetic variance in female fertility of Holsteins. **Journal of dairy Science**, v. 74, p. 1743-1752, 1991.

JANSEN RC. Interval mapping of multiple quantitative trait loci. **Genetics**, v. 135, p. 205-211, 1993.

JANSS LLG, THOMPSON R, VAN ARENDONK JAM. Application of Gibbs sampling for inference in a mixed major gene-polygenic inheritance model in animal populations. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 91, p. 1137-1147, 1995.

JANSS LLG, VAN ARENDONK JAM, BRASCAMP EW. Bayesian statistical analyses for presence of single genes affecting meat quality traits in a crossed pig population. **Genetics**, v. 145, p. 395-408, 1997.

KAO CH, ZENG ZB, TEASDALE RD. Multiple interval mapping for quantitative trait loci. **Genetics**, v. 152, p. 1203-1216, 1999.

KASHI Y, HALLERMAN E, SOLLER M. Marker-assisted selection of candidate bulls for progeny testing programmers. **Animal Production**, v. 51, p. 63-74, 1990.

KNOTT SA, ELSEN JM, HALEY CS. Methods for multiple-marker mapping of quantitative trait loci in half-sib populations. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 93, p. 71-80, 1996.

KUHNLEIN U, ZADWORY D. Disease resistance genetics: Selection at the DNA level. Proc. 5th world Congr. **Genetics Applied Livestock Production**, Guelph, Canada, v. 20, p. 249-256, 1994.

LANDER ES, BOTSTEIN D. Mapping Mendelian factors underlying quantitative traits using RFLP linkage maps. **Genetics**, v. 121, p. 185-199, 1989.

LIU BH. Statistical Genomics: Linkage, Mapping, and QTL Analysis. **CRC Press LLC**, Boca Raton, Florida, 1998.

LÔBO RB, OLIVEIRA HN DE, BEZERRA LA, F., MARTINS EN, REYES BORJAS A. DE LOS, MAGNABOSCO CDEU, RUSSO ARV. Estimativa de componentes de (co)variância e herdabilidade para o peso aos 120 dias de idade na raça Nelore usando estatística bayesiana. In: **REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 34, Juiz de Fora - MG, jul. 1997. Anais... Juiz de Fora: EMBRAPA/CNPGL, Soc. Bras. Zoot.**, p. 186-189, 1997.

MAGNABOSCO CU. **Estimativas de parâmetros genéticos em características de crescimento de animais da raça Nelore usando os métodos de máxima verossimilhança restrita e amostragem de Gibbs.** 1997, 82 f. Tese (Doutorado em Ciências) - FMRP/USP, Ribeirão Preto, 1997.

MALEK M, DEKKERS JCM, LEE HK, BAAS TJ, ROTSCCHILD MF. A molecular genome scan analysis to identify chromosomal regions influencing economic traits in the pig. I. Growth and body composition. **Mammalian Genome**, v. 12, p. 630-636, 2001.

MARKLUND L, JOHANSSON MOLLER M, HOYHEIM B, DAVIES W, FREDHOLM M, JUNEJA RK, MARIANI P, COPPIETERS W, ELLEGREN H, ANDERSSON L. A comprehensive linkage map of the pig based on a wild pig Large White intercross. **Animal Genetics**, v. 27, p. 255-269, 1996.

MARTINEZ V, BUNGER L, HILL WG. Analysis of response to 20 generations of selection for body composition in mice: fit to infinitesimal model assumptions. **Journal Genetics Selection Evolution**, v. 32, p. 3-21, 2000.

MEUWISSEN THE, VAN ARENDONK JAM. Potential improvements in rate of genetic gain from marker-assisted selection in dairy cattle breeding schemes. **Journal Dairy Science**, v. 75, p. 1651-1659, 1992.

MILAN D, BIDANEL JP, LE ROY P. Current status of QTL detection in Large White x Meishan crosses in France. **Proceeding of the 6th World Congress on the Quantitative Genetics of Livestock**, Armidale, Australia. v. 26, p. 414-417, 1998.

MUIR W M, STICK D A. Relative advantage of combining genes with major effects in breeding programs: Simulation results. **Proc. 6th World Congress on Genetics applied to Livestock Production**, Armidale, Australia. v. 26, p. 403-410, 1998.

MURANTY H. Power of testes for quantitative trait loci detection using full-sib families in different schemes. **Heredity**, v. 76, p. 156-165, 1996.

NEIMANN-SORENSEN A, ROBERTSON A. The associations between blood groups and several production characteristics in three Danish cattle breeds. **Acta Agricultura Scandinavica**, v. 11, p. 163-196, 1961.

PLASTOW GS. Molecular Genetics in the Swine Industry. **In: Anais do II Simpósio Nacional da SBMA**, Belo Horizonte. p.21, 2000.

PONG-WONG R, HALEY CS, WOOLLIOMS JA. Behaviour of the additive finite locus model. **Journal Genetics Selection Evolution**, v. 31, p. 193-211, 1999.

ROTHSCHILD MF, LIU HC, TUGGLE CK, YU TP, WANG L. Analysis of pig chromosome 7 genetic markers for growth and carcass performance traits. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 112, p. 341-348, 1995.

SAX K. The association of size differences with seed-coat pattern and pigmentation in *Phaseolus Vulgaris*. **Genetics**, v. 8, p. 522-560, 1923.

SCHORK NJ. Extended multipoint identity-by-descent analysis of human quantitative traits: efficiency, power, and modeling considerations. **The American Journal of Human Genetics**, v. 53, p. 1306-1319, 1993.

SERRA J J, ELLIS M, HALEY CS. Genetic components of carcass and meat quality traits in Meishan and Large White pigs and their reciprocal crosses. **Animal Production.**, v. 54, p. 117-127, 1992.

SHOEMAKER JS, PAINTER IS, WEIR BS. Bayesian statistics in genetics. A guide for the uninitiated. **Trends Genetics**, v. 15, p. 354-358, 1999.

SIMPSON SP. Correction: Detection of linkage between quantitative trait loci and restriction fragment length polymorphism using inbred lines. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 85, p. 110-111, 1992.

SLATE J, PEMBERTON JM, VISSCHER PM. Power to detect QTL in a free-living poligenes population. **Heredity**, v. 83, p. 327-336, 1999.

SMITH C, SIMPSON SP. The use of genetic polymorphism in livestock improvement. **Animal Production**, v. 20, p. 1-10, 1986.

SOLLER M, BECKMANN JS. Marker- based mapping of quantitative trait loci using replicated progeny. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 80, p. 205-208, 1990.

SOLLER M. Genetic mapping of the bovine genome using deoxyribonucleic acid-level markers to identify loci affecting quantitative traits of economic importance. **Journal Dairy Science**, v. 73, p. 2628-2646, 1990.

SOLLER M. Mapping quantitative trait loci affecting traits of economic importance in animal populations using molecular markers. **In: Shook LB, Lewin HA, McLaren DG (Eds.), Gene Mapping Techniques and Applications**, Dekker, New York, p. 21-49, 1991.

SORENSEN DA, WANG CS, JENSEN J, GIANOLA D. Bayesian analysis of genetic change due to selection using Gibbs sampling. **Journal Genetics Selection Evolution**, v. 26, p. 333-360, 1994.

SPELMAN RJ, COPPIETERS W, KARIM L, VAN ARENDONK JAM, BOVENHUIS H. Quantitative Trait Loci Analysis For Five Milk Production traits on chromosome six in the Dutch Holstein-Friesian population. **Genetics**, v. 144, p. 1799-1808, 1996.

STAM P. **The use of marker loci en selection for quantitative characters. In: Exploiting new technologies in animal breeding.** Oxford, UK. p. 170-182, 1986.

THOMPSON EA, SKOLMICK MH. Likelihoods on complex pedigrees for quantitative traits. **Proc. Of the International Conference on Quantitative Genetics. (ed. Pollack E, Kempthorne O, Boiley Jr TB)** p. 815-818. Ames, Yowa State University Press. 1977.

UIMARI P, HOESCHELE I Mapping linked quantitative trait loci using Bayesian analysis and Markov chain Monte Carlo algorithms. **Genetics**, v. 146, p. 735-743, 1997.

UIMARI P, SILLANPÄÄ M. A Bayesian MCMC linkage analysis with segregation indicators for complex pedigrees. **Genetics Epidemiology**, v. 21, p. 224-242, 2001.

VALLEJO RL, BACON LD, LIN HC, WITTER RL, GROENEN MAM, HILLEL J, CHENG HH. Genetic mapping of quantitative trait loci affecting susceptibility to Marek's disease virus induced tumors in F₂ intercross chickens. **Genetics**, v. 148, p. 349-360, 1998.

VAN DER BEEK S, VAN ARENDOK JAM. Marker assisted selection in an outbreed poultry breeding nucleus. **Journal of Animal Science**, v. 62, p. 171-180, 1996.

VAN KAAM JBCHM, VAN ARENDONK JAM, GORENEN MAM, BOVENHUIS H, VEREIJKEN ALJ, CROOIJMANS RPMA, VAN DER POEL JJ, VEENENDAAL A. Whole Genome Scan for Quantitative Trait Loci affecting Body weight in chickens using a three Generation Design. **Livestock Productions Science**, v. 54, p. 133-150, 1998.

VAN TASSEL CP, CASELLA G, POLLAK EJ. Effects of selection on estimates of variance components using Gibbs sampling and restricted maximum likelihood. **Journal of Dairy Science**, v. 78, p. 678, 1995.

VAN TASSEL CP, VAN VLECK LD. Multiple-trait sampler for animal models: Flexible programs for Bayesian and Likelihood-based (co)variance component inference. **Journal of Animal Science**, v. 74, p. 2586-2597, 1996.

WANG L, YU TP, TUGGLE CK, LIU HC, ROTHSCHILD MF. A directed search for quantitative trait loci on chromosomes 4 and 7 in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 76, p. 2560–2567, 1998.

WELLER JI, KASHI Y, SOLLER M. Power of “daughter” and “granddaughter” designs for genetic mapping of quantitative traits in dairy cattle using genetic markers. **Journal of Dairy Science**, v. 73, p. 2525-2537, 1990.

WELLER JI. **Quantitative Trait Loci Analysis in Animals**. CABI, Israel. p. 287, 2001.

WIJSMAN EM, AMOS CI. Genetic Analysis of simulated oligogenic traits in nuclear and extended pedigrees: Summary of Gawio contributions. **Genetics Epidemiologie**, v. 14, p. 719-735, 1997.

XU S, ATCHLEY WR. A random model approach to interval mapping of quantitative trait loci. **Genetics**, v. 141, p. 1189-1197, 1995.

XU S. Mapping quantitative trait loci using multiple families of lines crosses. **Genetics**, v. 148, p. 517-524, 1998.

YI N, XU S. Bayesian mapping of quantitative trait loci for complex binary traits. **Genetics**, v. 155, p. 1391-1403, 2000.

ZENG ZB. Theoretical basis of separation of multiple linked gene effects on mapping quantitative trait loci. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**, v. 90, p. 10972-10976, 1993.

CAPÍTULO 2

**COMPARAÇÃO DE DIFERENTES ESTRATÉGIAS PARA A ANÁLISE DE
CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO E CARÇA DE SUÍNOS
CRUZADOS - MODELOS FINITO E INFINITESIMAL POLIGÊNICO.**

Comparação de diferentes estratégias para a análise de características de crescimento e carcaça de suínos cruzados - modelos finito e infinitesimal poligênico

Comparison of different strategies in analyze of growth and carcass traits in a crossbred pig population: finite and infinitesimal polygenic models.

Tarcisio de Moraes Gonçalves¹, Henrique Nunes de Oliveira², Henk Bovenhuis³, Marco Bink³, Johan Van Arendonk³

¹Prof. Depto. de Zootecnia, UFLA, Lavras – MG, Aluno de Doutorado em Zootecnia da FMVZ, Unesp, Botucatu, ²Prof. Dr. Depto. de Melhoramento e Nutrição Animal, FMVZ, Unesp, Botucatu, ³Prof. Dr. Wageningen University, Animal Sciences, Animal Breeding and Genetics Group, Wageningen, Holanda.

Correspondência:

Tarcisio de Moraes Gonçalves
Depto. de Zootecnia
Universidade Federal de Lavras
Caixa Postal 32
32200-900 – Lavras – MG
e-mail: tarcisio@ufla.br

Título curto: Diferentes estratégias para a análise de características de crescimento e carcaça de suínos cruzados: Modelos finito e infinitesimal poligênico.

Área de conhecimento: Genética e Melhoramento Animal

Categoria do Trabalho: Artigo Científico

Observações: Parte da Tese de Doutorado em Zootecnia do primeiro autor, FMVZ – Unesp, Botucatu.

RESUMO

Foi utilizada uma análise de segregação com o uso da inferência Bayesiana para se verificar a presença de genes de efeito principal (GEP) afetando duas características de carcaça: gordura intramuscular em % (GIM) e espessura de toucinho em mm (ET); e uma de crescimento, ganho de peso (g/dia) no período entre 25 a 90 kg de peso vivo (GP). Para este estudo foram usadas informações de 1.257 animais provenientes de um experimento de cruzamento de suínos machos da raça Meishan (raça chinesa) e fêmeas de linhagens holandesas de Large White e Landrace. No melhoramento genético animal, Modelos Poligênicos Finitos (MPF) podem ser uma alternativa a Modelos Poligênicos Infinitesimais (MPI) para avaliação genética de características quantitativas usando pedigris complexos. MPI, MPF e MPI combinado com MPF, foram empiricamente testados para estimar componentes de variâncias e número de genes no MPF. Para a estimação de médias marginais *a posteriori* de componentes de variância e parâmetros foi usado uma metodologia Bayesiana, através do uso da Cadeia de Markov, algoritmos de Monte Carlo (MCMC), via Amostrador de Gibbs e “Reversible Jump Sampler (Metropolis-Hastings)”. Em função dos resultados obtidos, pode-se evidenciar quatro GEP, isto é, dois para GIM e dois para ET. Para ET, o GEP explicou a maior parte da variação genética, enquanto para GIM, o GEP reduziu significativamente a variação poligênica. Para a variação do GP não foi possível determinar a influência do GEP. As herdabilidades estimadas para GIM, ET e GP foram de 0,37, 0,24 e 0,37 respectivamente. A metodologia Bayesiana foi implementada satisfatoriamente usando o pacote computacional FlexQTLTM. Estudos futuros baseados neste experimento que usem marcadores moleculares para mapear os genes de efeito principal que afetem, principalmente GIM e ET, poderão lograr êxito.

Palavras-chave: gordura intramuscular, espessura de toucinho, ganho de peso, modelos finito e infinitesimal, inferência Bayesiana.

ABSTRACT

A Bayesian marker-free segregation analysis was applied to search for evidence of segregation genes affecting two carcass traits: Intramuscular Fat in % (IMF) and Backfat Thickness in mm (BF), and one growth trait: Liveweight Gain from approximately 25 to 90 kg liveweight, in g/day (LG). For this study 1257 animals from an experimental cross between pigs Meishan (male) and Dutch Large White and Landrace lines (female) were used. In animal breeding, Finite Polygenic Models (FPM) may be an alternative to the Infinitesimal Polygenic Model (IPM) for genetic evaluation of pedigree multiple-generations populations for multiple quantitative traits. FPM, IPM and FPM combined with IPM were empirically tested for estimation of variance components and number of genes in the FPM. Estimation of marginal *posteriori* means of variance components and parameters was performed by use Markov Chain Monte Carlo techniques by use of the Gibbs sampler and the reversible Jump sampler (Metropolis-Hastings). The results showed evidence for four Major Genes (MG), i.e., two for IMF and two BF. For BF, the MG explained almost all of the genetic variance while for IMF, the MG reduced the polygenic variance significantly. For LG was not found to be likely influenced by MG. The polygenic heritability estimates for IMF, BF and LG were 0.37, 0.24 and 0.37 respectively. The Bayesian methodology was satisfactorily implemented in the software package FlexQTLTM. Further molecular genetic research, based on the same experimental data, effort to map single genes affecting, mainly IMF and BF, has a high probability of success.

Key Words: Intramuscular Fat, Backfat Thickness, Liveweight Gain, Finite and Infinitesimal Models, Bayesian inference.

INTRODUÇÃO

Muitas características são afetadas por um ou mais genes de efeito principal, bem como por poligenes em algumas espécies (FALCONER E MACKAY et al., 1996). Nestes casos a separação dos efeitos e a identificação de genes individuais que expliquem a variação fenotípica é crucial para se entender o mecanismo básico da arquitetura genética de características quantitativas e desta forma fornecer informações sobre o delineamento de estratégias ótimas para os programas de melhoramento de plantas e animais. Como a herança destas características influenciadas por poucos genes é diferente das características quantitativas tradicionais, os métodos clássicos de análise não são apropriados para estes estudos. Todavia, a genética quantitativa, baseada em novas tecnologias estatísticas e computacionais, avançou ao ponto em que se pode descobrir genes individuais e suas localizações nos cromossomos (HOESCHELE et al. 1997, BINK et al. 2002a).

Nos últimos dez anos, metodologias estatísticas para a detecção de genes de efeito principal, baseadas em informações de genealogia e fenótipo, têm sido desenvolvidas para populações animais. Estes métodos são baseados no uso de modelo mistos e análise de segregação para ajustar os dados a uma mistura de modelos genéticos que inclui além dos efeitos poligênico, o efeito bialélico do gene de efeito principal. Por meio destes métodos foram descobertos genes de efeito principal para características de carcaça em suínos com base em uma mistura de modelo genético e amostrador de Gibbs (JANSS et al., 1995, 1997).

Quase todas as estimativas de componentes de variância aditivo e não aditivo encontradas na literatura foram obtidas usando um Modelo Poligênico Infinitesimal (MPI) através do método de estimação da máxima verossimilhança (por exemplo: HOESCHELE, 1991; VANRADEN et al., 1992; FUERST e SOELKNER, 1994) ou com os métodos não iterativos mais simples (ALLAIRE e HENDERSON, 1965; HAY et al., 1983). O modelo Poligênico Finito (MPF) foi proposto pela primeira vez por THOMPSON e SKOLNICK (1977) para se estimar a herdabilidade da longevidade, usando informações de pedigris mais complexos em humanos, e subsequente por FERNANDO et al. (1994) para análise de segregação complexa. Para estes MPF iniciais presumiu-se: loco bialélico, ação aditiva dos genes, constância dos efeitos aditivos e frequências dos alelos através dos locos, e ajustou-se um efeito poligênico em

lugar de genótipos de locos individuais. Recentemente, MPF foi explorado como um modo alternativo de calcular componentes de variância genéticos (DU et al., 1999; PONG-WONG et al., 1998, 1999).

O propósito do presente trabalho foi examinar modelos alternativos para analisar um cruzamento experimental entre Meishan e linhas comerciais holandesas de suínos, empregando o pacote computacional FlexQTLTM, baseado em metodologia Bayesiana, com o uso da Cadeia de Markov, algoritmos de Monte Carlo (MCMC). Esta metodologia tem vários atrativos teóricos, como a habilidade para extrair mais informações dos dados do que as outras metodologias e pode ser menos propenso a vícios no estudo de populações selecionadas (HOESCHELE et al., 1997).

MATERIAL E MÉTODOS

Dados:

Foram coletadas as informações de gordura intramuscular em % (GIM), espessura de toucinho em mm (ET) usando Ultra-som e ganho de peso em g/dia no período entre 25 a 90 kg (GP) das gerações F₁ (298 animais) e F₂ (831 animais) de suínos. O nível de Gordura Intramuscular (GIM) foi determinado vinte e quatro horas após o abate dos animais, numa amostra do músculo *Longissimus dorsi* (HOVENIER et al. 1993).

Estas progênes originaram-se de um experimento descrito em detalhes por JANSS et al. (1997), que envolveu cinco companhias de melhoramento animal, no qual se cruzaram machos da raça Meishan (18 animais) e linhagens fêmeas de suínos holandesas das raças Large White e Landrace (110 animais).

Na Tabela 1 é apresentado o número de observações, médias e respectivos desvios-padrões para as características estudadas.

Modelos Matemático Estatísticos:

Os modelos lineares misto poligênico utilizados para descrever as observações, em termos matriciais foram:

a) Modelo Poligênico Infinitesimal (MPI) combinado com Modelo Poligênico Finito (MPF):

$$\underset{\sim}{y} = \underset{\sim}{X} \underset{\sim}{b} + \underset{\sim}{W} \underset{\sim}{u} + \sum_K^{N_{GEP}} \underset{\sim}{Z}_{GEP,K} \underset{\sim}{a}_{GEP,K} + \underset{\sim}{e} \quad (1)$$

em que,

$\underset{\sim}{y}$ é o vetor das observações;

$\underset{\sim}{X}$ é a matriz de incidência dos efeitos não-genéticos;

$\underset{\sim}{b}$ é o vetor de efeitos não-genéticos, onde dia de abate NID ($0, \sigma_{da}^2$), classes peso abate

NID ($0, \sigma_{pa}^2$), classes peso vivo NID ($0, \sigma_{pv}^2$);

$\underset{\sim}{W}$ é a matriz de incidência dos efeitos aleatórios genéticos diretos;

$\underset{\sim}{u}$ é o vetor dos efeitos aleatórios dos valores genéticos diretos do animal, NID ($0,$

σ_u^2);

$\underset{\sim}{Z}_{GEP}$ é tipicamente não conhecida, uma vez que os genótipos dos indivíduos não são conhecidos. Entretanto, esta matriz pode ser inferida a partir do pedigree e fenótipo;

N_{GEP} é o número de genes de efeito principal, tendo sido considerado como um, fazendo com que esta análise possa ser comparada com aquelas de JANSS et al. (1997);

$\underset{\sim}{a}_{GEP,K}$ é um vetor bidimensional [$a_K \ d_K$] para o k ésimo loco de um gene de efeito principal (GEP), isto é, aqui serão ajustados os efeitos aditivo (a) e de dominância (d). Foi assumido que os locos para GEP são bialélicos;

$\underset{\sim}{e}$ é o vetor dos erros associados a cada observação, NID ($0, \sigma_e^2$).

Tabela 1 –Número de observações (N), média e respectivos desvios-padrões (DP) para as características estudadas na geração F₂.

Características	N	Média	DP
Gordura Intramuscular (%) – GIM	831	1,84	0,87
Espessura de Toucinho de animais com aproximadamente 90 kg, usando ultra-som (mm) – ET	805	15,33	3,65
Ganho de Peso de aproximadamente 25 a 90 kg (g/dia) – GP	745	656,19	128,77

b) Modelo Poligênico Infinitesimal (MPI):

Assumiu-se efeito poligênico, com grande número de locos e nenhum gene com efeito principal.

$$\underline{y} = X \underline{b} + W \underline{u} + \underline{e} \quad (2)$$

em que os efeitos são os mesmos, como definidos no modelo (1).

c) Modelo Poligênico Finito (MPF):

Para se ajustar um número finito de locos poligênicos (cinco), não ligados a marcadores moleculares, os quais descrevem a covariância genética entre os membros do pedigree, a estimativa dos componentes de variância foi feita utilizando o modelo:

$$\underline{y} = X \underline{b} + \sum_K^{N_{GEP}} Z_{GEP,K} \underline{a}_{GEP,K} + \underline{e} \quad (3)$$

Todos os efeitos são definidos como anteriormente no modelo (1).

Distribuições *a priori* adotadas:

Na aplicação desses modelos foram considerados os efeitos não-genéticos do dia do abate, companhia de melhoramento, sexo e 10 classes de peso ao abate para GP e GIM. Para ET foram consideradas 9 classes de peso vivo. De forma similar a adotada por SILLANPÄÄ e ARJAS (1998) e BINK et al. (2002b), as seguintes distribuições *a priori* foram adotadas como sugestão: distribuição uniforme (0, 1) para a média, sexo e companhia de melhoramento, e normal e independentemente distribuída, com média zero e variância desconhecida para dia do abate e as classes de peso consideradas nas análises. A distribuição *a priori* assumida para os efeitos genéticos foi NID $(0, A\sigma_u^2)$, sendo A a matriz dos coeficientes de parentesco entre os animais e para σ_u^2 , σ_e^2 , σ_{da}^2 , σ_{pa}^2 , σ_{pv}^2 foram presumidas a distribuição de Qui-Quadrado (χ^2) escalonada invertida. O número de GEP (N_{GEP}) foi considerado variável aleatória e sua distribuição foi inferida através dos dados. Presumiu-se a distribuição de Poisson (truncada) com média λ com um máximo predefinido ($N_{GEP} = 1$ ou 3, para os modelos 1 e 3, respectivamente). Para um provável GEP, presumiu-se que a distribuição *a priori* para os efeitos aditivos e

de dominância era a uniforme e para as frequências alélicas foram assumidas a função Beta.

Amostragem dos genótipos dos genes no MPF:

Os genótipos para um loco foram determinados conjuntamente através dos alelos da população fundadora (com pais desconhecidos) e por indicadores de segregação de indivíduos não-fundadores (com pais conhecidos), com os locos da população fundadora em equilíbrio de ligação e Hardy Weinberg. (LANGE e MATTHYSSE, 1989; THOMPSON, 1994; SOBEL e LANGE, 1996). Os indicadores de segregação descrevem unicamente o fluxo gênico através do pedigree e a implementação foi similar a descrita por UIMARI e SILLANPÄÄ (2001) e BINK et al. (2002a).

Estimação dos parâmetros estudados por Inferência Bayesiana:

Para a distribuição condicional das observações (Y) foi assumida a Normal e quando combinada com as distribuições *a priori* foi obtida a distribuição *a posteriori* conjunta de todos os parâmetros de interesse. Uma vez que esta distribuição não possui forma padrão conhecida, amostras marginais desta distribuição foram geradas pelo método de Monte Carlo por via da Cadeia de Markov (MCMC). Na simulação MCMC, o amostrador de Gibbs foi usado para obter amostras das distribuições marginais das variáveis aleatórias. O N_{GEP} foi adicionado como variável não conhecida por via do algoritmo “Reversible Jump Sampler (Metropolis-Hastings)” descrito por GREEN (1995).

Foram gerados 500 mil ciclos do amostrador de Gibbs. Em cada análise MCMC, considerando uma única cadeia de Markov, o período de descarte amostral adotado (burn-in), que é o número de ciclos que deve ser descartado antes que as amostras produzidas pelo Amostrador de Gibbs possam ser consideradas amostras da distribuição *a posteriori*, foi de mil ciclos (amostras). O intervalo de utilização amostral foi de 50 ciclos, visto que as amostras consecutivas são altamente correlacionadas. O total de amostras gerado foi de 10 mil. Portanto, foram aproveitadas para análise 9 mil amostras das distribuições *a posteriori* dos parâmetros.

Para o uso desta metodologia foi usado o pacote computacional FlexQTL™ desenvolvido por BINK et al. (2002a), pesquisador da Universidade de Wageningen, a partir dos estudos descritos por UIMARI e SILLANPÄÄ (2001).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Modelo Poligênico infinitesimal (MPI):

As estimativas das médias e respectivos desvios-padrões dos componentes de variância e da herdabilidade (h^2) para as características estudadas estão apresentadas na Tabela 2. As inferências sobre as distribuições *a posteriori* das h^2 foram obtidas com base nas amostras de Gibbs dos componentes de variância e usando estes valores para sumarizar as distribuições *a posteriori* das h^2 . As estimativas das variâncias poligênicas sugerem que uma quantidade razoável de variação genética está presente. Estas estimativas correspondem a herdabilidade poligênica sem considerar as variações causadas por genes de efeito principal. Os valores variaram de 0,24 a 0,37 e são similares aos obtidos em estudos anteriores (JANSS et al., 1997, DE KONING et al., 2001 e SZYDA et al. 2002). Entretanto, são inferiores à h^2 de 0,61 para ET e 0,52 para GIM (WARRIS et al., 1990), e 0,51 para ET e 0,61 para GIM (HOVENIER et al., 1993).

Modelo Poligênico Finito (MPF):

Na Tabela 2 são apresentadas as estimativas marginais médias *a posteriori* para as variâncias genéticas aditiva, dominância, residual e herdabilidade e respectivos desvios-padrões, assumindo cinco locos poligênicos. As variâncias genéticas explicadas pelo gene foram diferentes nos modelos quando se ajustou ou não o efeito de dominância, e foram quase o dobro da variância poligênica estimada no MPI. Isto pode ser explicado pela segregação dos cinco locos ou menos, que causam variações as quais serão atribuídas a variância residual no MPI, mas que pode ser incluído como variância genética no MPF. Para todas as características, as estimativas médias *a posteriori* da variância genética aditiva, e conseqüentemente de h^2 , foram afetadas se foi incluído ou não na análise a variância da dominância. As estimativas médias das variâncias genéticas aditivas, sem considerar a dominância, foram superiores as estimativas das variâncias genéticas poligênicas no MPI (Tabela 2 e Figura 1).

As h^2 estimadas nos modelos considerando somente os efeitos aditivos foram diferentes e superiores às do MPI e a variância residual foi menor (Tabela 2). Quando foi estimada a variância da dominância no modelo, o mesmo ocorreu com as h^2 para as características GIM e ET, e não com a variável GP (Tabela 2 e Figura 2). O número de locos, para se obter a média *a posteriori* da variância da dominância (Tabela 3, Tabela 4) variou, necessitando de mais um loco (genes de efeito principal), o que não ocorreu com a característica GP. Este achado sugere uma dependência dos componentes de variância em relação ao número de locos na análise usando o MPF. As estimativas das variâncias genéticas aditiva e de dominância usando MPF variaram em função de se considerar o efeito de dominância no modelo (Tabela 4). A característica ET foi a que menos sofreu alteração dos valores das variâncias genética aditiva.

Modelo Poligênico Infinitesimal combinado com o Modelo Poligênico Finito (MPI + MPF):

Quando se combinou os MPI e MPF as estimativas médias *a posteriori* das variâncias residuais e genéticas para a característica GIM (Tabela 2) foram semelhantes aos valores apresentados por JANSS et al. (1997). Ao se considerar o efeito da dominância no modelo, podemos observar que GIM apresentou influência significativa de um único gene (loco) na presença adicional de variância poligênica o que também ocorreu com a ET mas não ocorrendo o mesmo com o GP, o qual foi influenciado significativamente por efeitos poligênicos. Para as características GIM e ET as médias marginais para as variâncias explicadas pelo gene de efeito principal (0,37 e 34,39) foram sensivelmente superiores às variâncias influenciadas pelos efeitos poligênicos do modelo (0,11 e 11,05) e as variâncias residuais (0,27 e 60,32) foram inferiores às estimadas quando se considerou somente os efeitos poligênicos (0,43 e 75,13) (Tabela 2 e Figura 3). No entanto, ao estudar a característica GP, foi observada a influência mais acentuada do efeito poligênico (19,00) e a influência do gene de efeito principal foi superior somente quando se desprezou o efeito da dominância (30,80). As estimativas das herdabilidades para GIM (0,24) e ET (0,24) considerando um locos simples (h^2_{GEP}) foi maior do que a apresentada pela parte poligênica (0,15 e 0,10) do modelo (Figura 4) e, para a GIM, quando se considerou o efeito da dominância, a soma das herdabilidades (h^2_{GEP} e h^2_P)

Tabela 2 – Estimativas marginais *a posteriori* média e respectivos desvios-padrões para as variâncias aditiva (σ^2_a), dominância (σ^2_d), gene de efeito principal (σ^2_{GEP}) poligênica (σ^2_P), residual (σ^2_r), herdabilidade para o gene de efeito principal (h^2_{GEP}) e poligênica (h^2_P).

Modelos Parâmetros	MPI + MPF ¹		MPI ²	MPF ³	
	S^2_a	$S^2_a + S^2_d$		S^2_a	$S^2_a + S^2_d$
GIM					
σ^2_a	0,63 (0,12)	0,19 (0,09)		0,67 (0,13)	0,31 (0,10)
σ^2_d		0,18 (0,06)			0,26 (0,07)
σ^2_{GEP}	0,63 (0,12)	0,37 (0,12)		0,67 (0,13)	0,57 (0,13)
h^2_{GEP}	0,65 (0,05)	0,24 (0,09)		0,71 (0,06)	0,40 (0,07)
σ^2_P	0,03 (0,03)	0,11 (0,04)	0,26 (0,08)		
h^2_P	0,03 (0,03)	0,15 (0,06)	0,37 (0,10)		
σ^2_r	0,31 (0,03)	0,27 (0,03)	0,43 (0,06)	0,27(0,04)	0,19 (0,03)
ET					
σ^2_a	2,95 (1,53)	2,59 (1,47)		3,98 (1,25)	4,35 (1,38)
σ^2_d		0,85 (0,58)			1,55 (0,90)
σ^2_{GEP}	2,95 (1,53)	3,44 (1,40)		3,98 (1,25)	5,89 (1,58)
h^2_{GEP}	0,28 (0,14)	0,24 (0,13)		0,39 (0,10)	0,39 (0,10)
σ^2_P	1,54 (1,09)	1,11 (0,80)	2,36 (0,78)		
h^2_P	0,09 (0,08)	0,10 (0,07)	0,24 (0,07)		
σ^2_r	6,91 (1,00)	6,03 (0,81)	7,51 (0,07)	6,15 (0,92)	5,10 (0,82)
GP					
σ^2_a	3080 (1460)	110 (260)		4920 (1530)	310 (260)
σ^2_d		1340 (750)			2150 (820)
σ^2_{GEP}	3080 (1460)	1450 (800)		4920 (1530)	2460 (870)
h^2_{GEP}	0,47 (0,11)	0,02 (0,04)		0,68 (0,11)	0,07 (0,06)
σ^2_P	1410 (810)	1900 (860)	1460 (790)		
h^2_P	0,23 (0,13)	0,41 (0,17)	0,37 (0,17)		
σ^2_r	1750 (570)	1260 (600)	2410 (560)	2170 (340)	1780 (240)

1 – um loco; 2 – Modelo Poligênico Infinitesimal; 3 – Modelo Poligênico Finito (#5 locos).

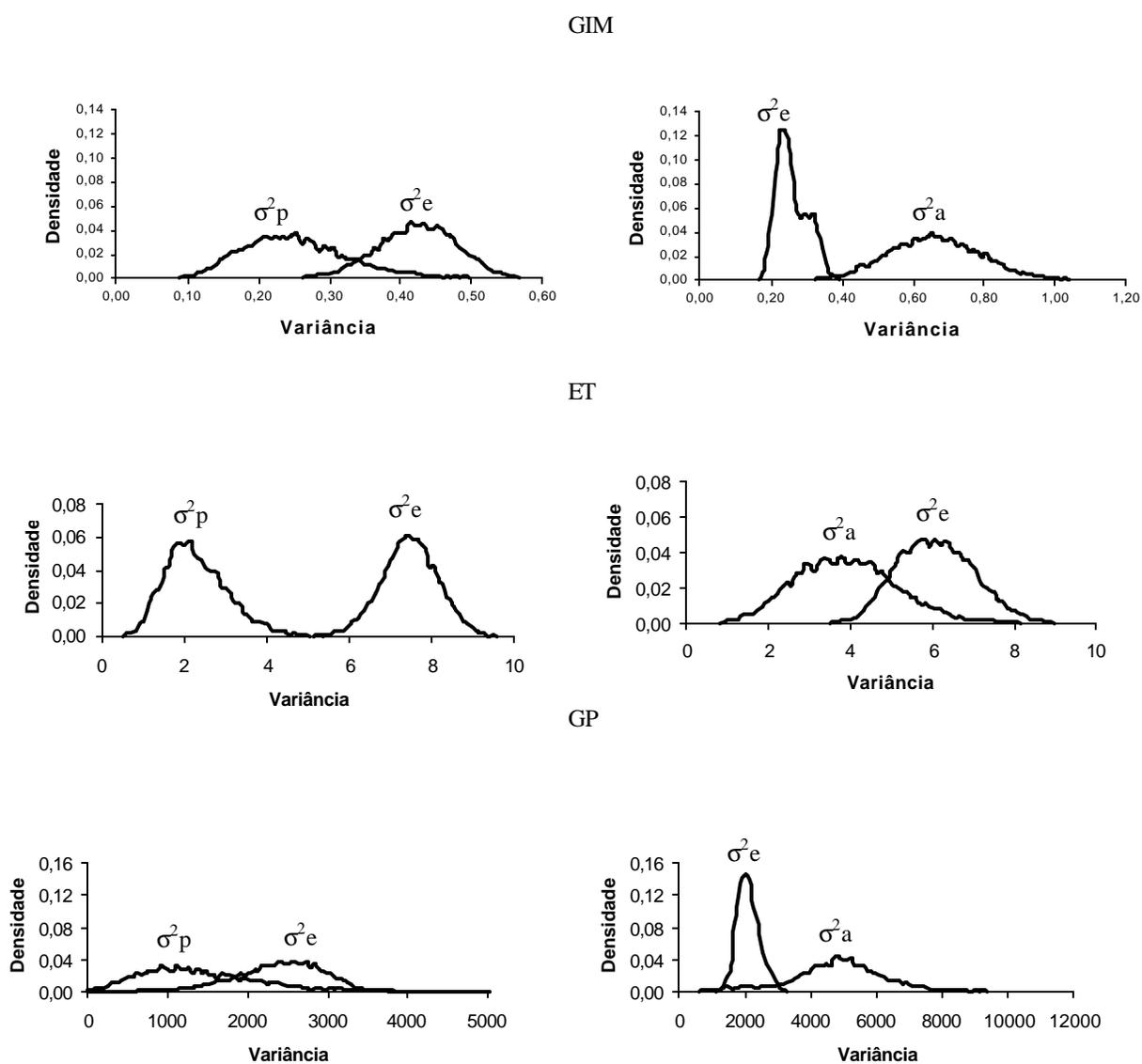


Figura 1 – Distribuição marginal *a posteriori* para variância poligênica (σ^2P) estimadas no MPI, variância genética aditiva no MPF (σ^2a) e respectivas variâncias residuais (σ^2e) para GIM, ET e GP

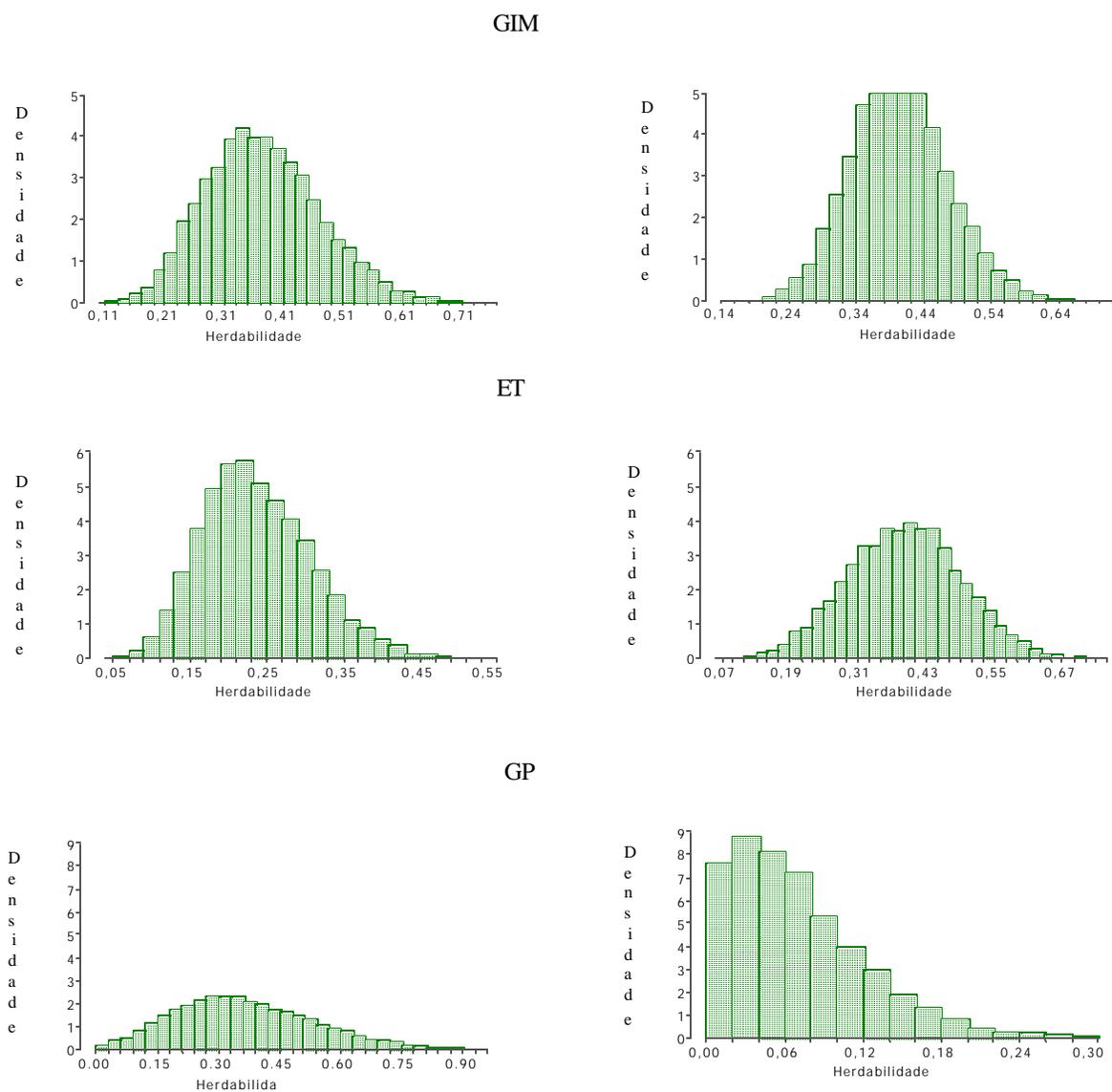


Figura 2 – Distribuições marginais *a posteriori* para as herdabilidades estimadas nos modelos poligênico infinitesimal (a esquerda) e finito (a direita) para as características GIM, ET e GP.

Tabela 3 – Distribuição *a posteriori* para número de GEP [$P(N_{GEP})$] e número esperado de genes de efeito principal (NGEP), quando ajustou-se o Modelo Poligênico Finito, considerando cinco locos.

	P (N_{GEP})					NGEP	
	0	1	2	3	4		5
MPF – d = 0							
GIM (%)	0,0000	0,2348	0,7408	0,0240	0,0004	0,0000	1,79
ET (mm)	0,0000	0,8584	0,1369	0,0047	0,0000	0,0000	1,15
GP (g/dia)	0,0000	0,0841	0,7969	0,1147	0,0043	0,0000	2,04
MPF – d \neq 0							
GIM (%)	0,0000	0,0000	0,3728	0,5831	0,0392	0,0049	2,68
ET (mm)	0,0000	0,0311	0,7784	0,1784	0,0152	0,0012	2,18
GP (g/dia)	0,0000	0,0004	0,8848	0,1121	0,0027	0,0000	2,18

Tabela 4 – Estimativa média *a posteriori* da variância genética aditiva (σ_a^2) e da dominância (σ_d^2), para os cinco locos considerados no Modelo Poligênico Finito.

Locos	Variância Aditiva (s^2_a)					Variância Dominância (s^2_d)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
MPF – d = 0										
GIM	0,57	0,13	0,01	0,01						
ET	3,48	3,51	1,94							
GP	1960	3140	1750	3980	340					
MPF – d \neq 0										
GIM	0,16	0,10	0,09	0,08	0,08	0,19	0,05	0,04	0,05	0,04
ET	1,58	2,35	1,86	2,37	0,46	0,78	0,62	0,77	0,66	0,21
GP	50	240	230	050		1330	730	730	090	

foram próximas à estimada no modelo poligênico infinitesimal (0,37). Comparando com a variância poligênica apresentada no modelo poligênico infinitesimal, podemos constatar que apenas um gene de efeito principal foi suficiente para explicar a variação ocorrida na característica ET, considerando-se ou não o efeito da dominância. A variância genética apresentada pela característica GP, quando combinou-se MPI e MPF

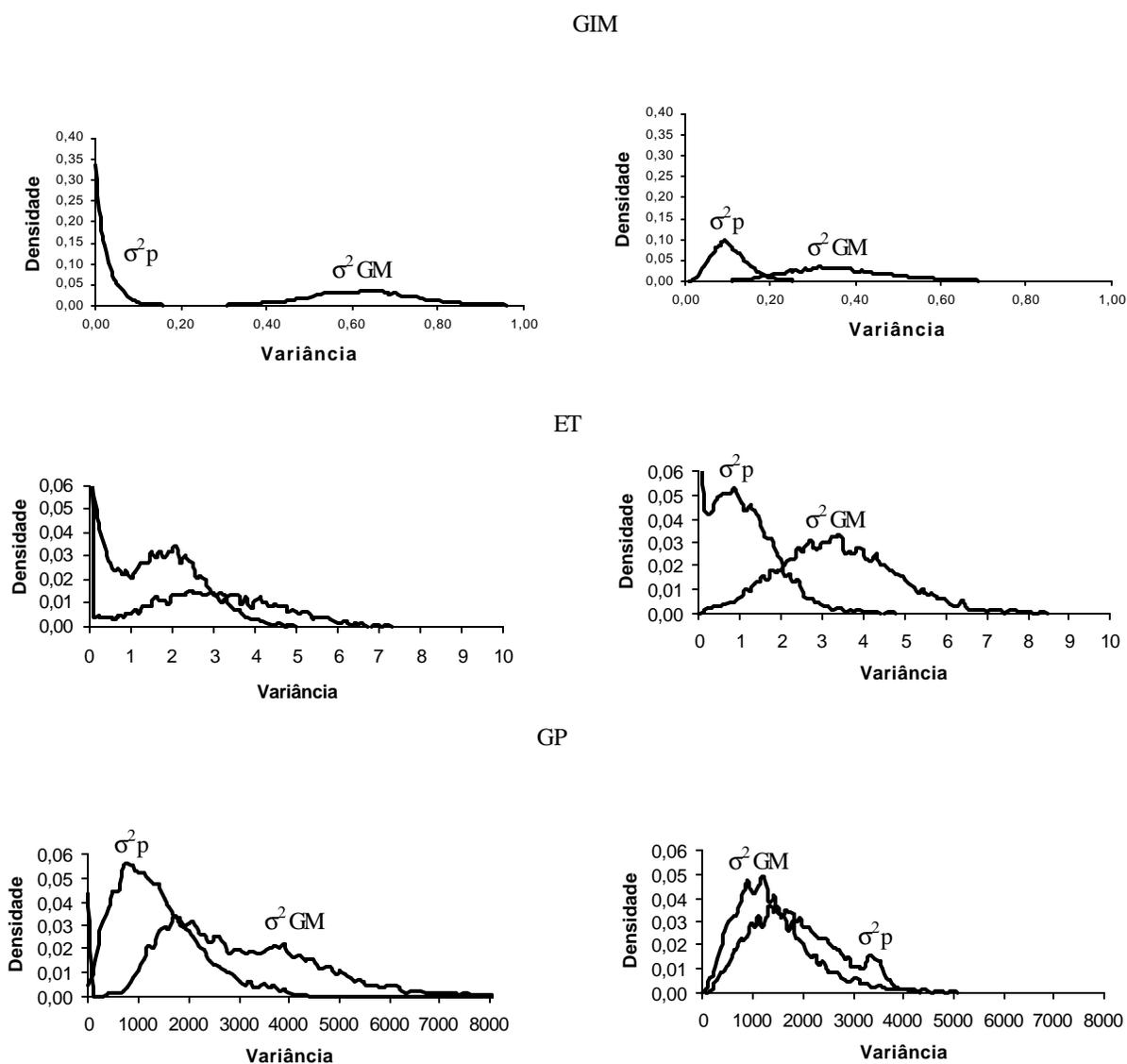


Figura 3 – Distribuições marginais *a posteriori* para as variâncias genéticas poligênica (σ^2_p) e do gene de efeito principal (σ^2_{GM}) com $d = 0$ (a esquerda) e $d \neq 0$ (a direita) quando foi combinado os MPI e MPF para as características GIM, ET e GP.

e considerando o efeito de dominância, foi explicada praticamente pelos efeitos poligênicos, não tendo quase nenhuma influência do efeito do gene de efeito principal.

Com o propósito de se tentar discernir entre os diferentes fatores genéticos que influenciam algumas características quantitativas de suínos, foram usados diferentes modelos hierárquicos. Para os MPF e na combinação dos MPF e MPI a variância genética foi significativamente explicada por genes de efeito principal (Tabela 2) para as características GIM e ET. Isto pode ser confirmado ao observar a distribuição de probabilidade *a posteriori* da variância genética e ou herdabilidades (Figuras 1 a 4). Para estas características, principalmente ET, pode-se observar que a probabilidade *a posteriori* de se ter valores da variância genética igual a zero ou muito baixas para MPF e para a combinação dos modelos foi baixa. Segundo BINK et al. (2002a), somente se pode postular a possibilidade de se ter gene com efeito principal, quando não se verifica uma grande quantidade de variância genética (ou herdabilidades) próxima de zero ou nula.

CONCLUSÕES

A metodologia utilizada (Bayesiana) neste estudo foi eficiente na análise do pedigree e fenótipos de suínos cruzados, identificando componentes de variação genética diferentes e estimando sua magnitude.

Quatro genes com efeito principal foram identificados, dois para gordura intramuscular (GIM) e dois para espessura de toucinho (ET). Para ET, o gene de efeito principal explicou a maior parte da variância genética, enquanto para GIM, o gene de efeito principal reduziu significativamente a variância poligênica.

Para a característica de ganho de peso (GP), não se observou alteração expressiva da variação poligênica.

Com base nestes resultados, é possível concluir que os dados de cruzamento podem ser úteis para a localização de genes afetando GIM, ET e possivelmente GP. Os resultados da análise de ligação marcador genético e gene afetando estas características serão uma importante ferramenta na determinação do número de genes que são verdadeiramente responsáveis pela variação destas características estudadas.

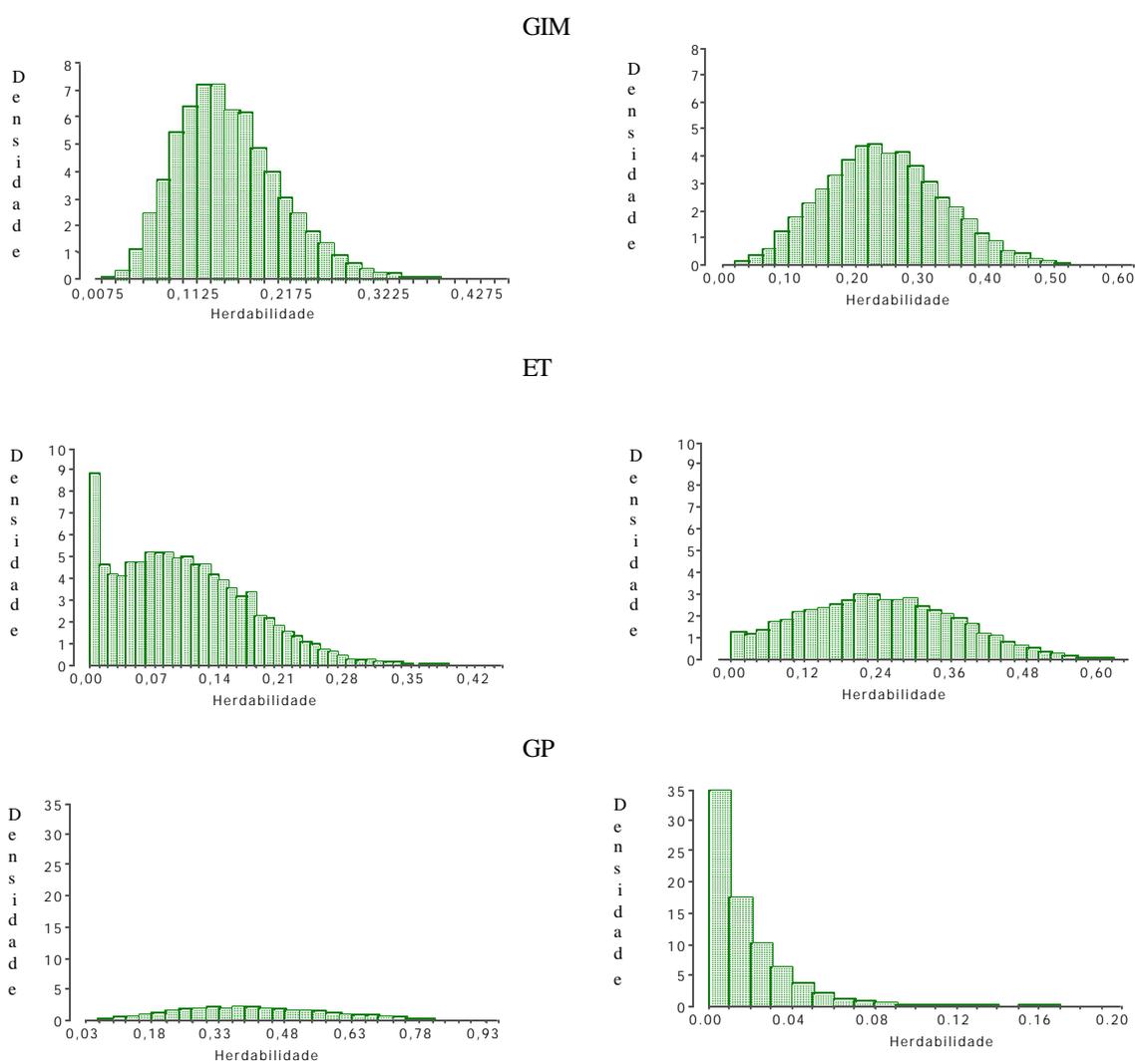


Figura 4 – Distribuições marginais *a posteriori* para as herdabilidades estimadas para as características GIM, ET e GP considerando os efeitos genético poligênico (a esquerda) e gene de efeito principal (a direita) quando foi combinado os MPI e MPF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLAIRE FR, HENDERSON CR. Specific combining abilities among dairy sires. **Journal of Dairy Science**, v. 48, p. 1096-1100, 1965.

BINK MCAM, UIMARI P, SILLANPÄÄ MJ, JANS S LLG, JANSEN RC. Multiple QTL mapping in related plant populations via a pedigree analysis approach. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 104, p. 751-762, 2002a.

BINK MCAM, UIMARI P, TE PAS, MFW, VERBURG F, JANS S LLG. Statistical Inference on Genetic Response in selection lines using Bivariate finite polygenic and QTL models, **7th world Congress on Genetics Applied to Livestock Production**, August 19-23, Montpellier, France, 2002b.

DE KONING D, RATTINK AP, HARLIZIUS B, VAN ARENDONK AMJ, BRASCAMP EW, GROENEN AM. Detection and characterization of quantitative trait loci for meat quality traits in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 79, p. 2812-2819, 2001;

DU FX, HOESCHELE I, GAGE-LAHTI KM. Estimation of additive and dominance variance components in finite polygenic models and complex pedigrees. **Genetics Review**, v. 74, p. 179-187, 1999.

FALCONER DS, MACKAY TFC. **Introduction to Quantitative Genetics**. Harlow, Essex: Addison Wesley Logman, New York, 464p., 1996.

FERNANDO RL, STRICKER C, ELSTON RL. The finite polygenic mixed model an alternative formulation for the mixed model of inheritance. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 88, p. 573-580, 1994.

FUERST C, SOELKNER J. Additive and nonadditive genetic variance of milk yield, fertility, and life time performance traits of dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 77, p. 1114-1125, 1994.

GREEN PJ. Reversible jumping Markov chain Monte Carlo computation and Bayesian model determination. **Biometrics**, v. 82, p. 711-732, 1995.

HAY GM, WHITE JM, VINSON WE, KLIOWER RH. Components of genetic variation for descriptive type traits of Holsteins. **Journal of Dairy Science**, v. 66, p. 1962-1966, 1983.

HOESCHELE I. Additive and nonadditive genetic variance in female fertility of Holsteins. **Journal of dairy Science**, v. 74, p. 1743-1752, 1991.

HOESCHELE I, UIMARI P, GRIGNOLA FE, ZHANG Q, GAGE K M. Advances in statistical methods to map quantitative trait loci in outbred populations. **Genetics**, v. 147, p. 1445-1457, 1997.

JANSS LLG, THOMPSON R, VAN ARENDONK JAM. Application of Gibbs sampling for inference in a mixed major gene-polygenic inheritance model in animal populations. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 91, p. 1137-1147, 1995.

JANSS LLG, VAN ARENDONK JAM, BRASCAMP EW. Bayesian statistical analyses for presence of single genes affecting meat quality traits in a crossed pig population. **Genetics**, v. 145, p. 395-408, 1997.

LANGE K, MATTHYSSE S. Simulation of pedigree genotypes by random walks. **The American Journal of Human Genetics**, v. 45, p. 959-970, 1989.

PONG-WONG R, SHAW F, WOOLLIAMS JA. Estimation of dominance variation using a finite-locus model. **In: Proceeding do 6th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production**, Armidale, v. 26, p. 41-44, 1998.

PONG-WONG R, HALEY CS, WOOLLIAMS JA. Behavior of the additive finite locus model. **Journal Genetics Selection Evolution**, v. 31, p. 193-211, 1999.

SILLANPÄÄ MJ, ARJAS E. Bayesian mapping of multiple quantitative trait loci from incomplete inbred line cross data. **Genetics**, v. 148, p. 1373-1388, 1998.

SOBEL E, LANGE K. Descent graphs in pedigree analysis: applications to haplotyping, location scores, and marker-sharing statistics. **The American Journal of Human Genetics**, v. 58, p. 1323-1337, 1996.

SZYDA J, LIU Z, GRINDFLEK E, LIEN S. Application of a mixed inheritance model to the detection of quantitative trait loci in swine. **Journal of Applied Genetics**, v. 43, p. 69-83, 2002.

THOMPSON EA, SKOLMICK MH. Likelihoods on complex pedigrees for quantitative traits. **Proc. Of the International Conference on Quantitative Genetics. (ed. Pollack E, Kempthorne O, Boiley Jr TB)** p. 815-818. Ames, Yowa State University Press. 1977.

THOMPSON EA. Monte Carlo likelihood in genetic mapping. **Statistics Science**, v. 9, p. 903-908, 1994.

VAN RADEN PM, LAWLOR TJ, SHORT TH, HOESCHELE I. Use of reproductive technology to investigate gene interactions. **Journal of Dairy Science**, v. 75, p. 2892-2901, 1992.

WARRIS PD, BROWN SN, FRANKLIN JG, KESTIN SC. The thickness and quality of backfat in various pig breeds and their relationship to intramuscular fat and the setting of the joints from the carcasses. **Meat Science**, v. 28, p. 21-29, 1990.

HOVENIER R, KANIS E, VAN ASSELDONK T, WESTERINK N. Breeding for pig Meat Quality in halothane-negative populations – **A review. Pig News and Information**, v. 14, p. 17-25, 1993.

CAPÍTULO 3

DETECÇÃO DE LOCOS DE CARACTERÍSTICAS QUANTITATIVAS (QTL) DE CARÇA E CRESCIMENTO EM SUÍNOS.

Detecção de locos de características quantitativas (QTL) afetando o crescimento e a carcaça de suínos.

Detection of quantitative trait loci for growth and carcass traits in pigs.

Tarcisio de Moraes Gonçalves¹, Henrique Nunes de Oliveira², Henk Bovenhuis³, Marco Bink³, Johan Van Arendonk³

¹Prof. Depto. de Zootecnia, UFLA, Lavras – MG, Aluno de Doutorado em Zootecnia da FMVZ, Unesp, Botucatu, ²Prof. Dr. Depto. de Melhoramento e Nutrição Animal, FMVZ, Unesp, Botucatu, ³Prof. Dr. Wageningen University, Animal Sciences, Animal Breeding and Genetics Group, Wageningen, Holanda.

Correspondência:

Tarcisio de Moraes Gonçalves
Depto. de Zootecnia
Universidade Federal de Lavras
Caixa Postal 32
32200-900 – Lavras – MG
e-mail: tarcisio@ufla.br

Título curto: Detecção de locos de características quantitativas (QTL) afetando o crescimento e a carcaça de suínos.

Área de conhecimento: Genética e Melhoramento Animal

Categoria do Trabalho: Artigo Científico

Observações: Parte da Tese de Doutorado em Zootecnia do primeiro autor, FMVZ – Unesp, Botucatu.

RESUMO

O conhecimento do genoma pode ser usado para identificação de regiões cromossômicas e eventualmente genes que controlam características quantitativas (QTL) de importância econômica. Em um experimento de cruzamento de suínos machos da raça Meishan e fêmeas de uma linhagem holandesa de Large White e Landrace, 831 animais da geração F₂ com informações de carcaça de seus pais (298 da geração F₁) foram genotipados para marcadores moleculares cobrindo todo o genoma. Foi estudada a ligação entre os cromossomos 4, 6, 7 e duas características de carcaça: gordura intramuscular em % (GIM) e espessura de toucinho em mm (ET), e uma característica de crescimento: ganho de peso no período entre 25 a 90 kg de peso vivo em g/dia (GP). Análises de QTL usando uma metodologia Bayesiana foram aplicadas mediante três modelos genéticos estatístico: Modelo Poligênico Infinitesimal (MPI); Modelo Poligênico Finito (MPF) considerando três locos e MPF combinado com MPI. O número de QTLs, as suas posições nos três cromossomos e o efeito fenotípico (modo de herança) foram estimados simultaneamente. Os sumários dos parâmetros estimados foram baseados nas distribuições marginais a *posteriori* que foram obtidas através do uso da Cadeia de Markov, algoritmos de Monte Carlo (MCMC). De forma geral, através dos resultados foi possível evidenciar quatro QTLs, dois para GIM e dois para ET. Somente quando se ajustou o MPI, foram observados QTLs no cromossomo 4 para ET e GIM. Não foi possível detectar QTLs para a característica GP com a aplicação desta metodologia, o que pode ter sido devido a marcadores não informativos ou à ausência de QTL segregando nos cromossomos 4, 6 e 7 para esta população. Este estudo evidenciou a vantagem de se analisar dados experimentais ajustando diferentes modelos genéticos e estas análises ilustram a utilidade e ampla aplicabilidade do método Bayesiano.

Palavras-chave: Detecção de QTLs, método Bayesiano, MCMC analyses.

ABSTRACT

Genome scans can be used to identify chromosomal regions and eventually genes that control quantitative traits (QTL) of economic importance. In an experimental cross between Meishan (male) and Dutch Large White and Landrace lines (female), 831 F₂ animals with carcass information and their parents (298 F₁) were typed for molecular markers covering entire porcine genome. Linkage was studied between chromosomes 4, 6, 7 and two carcass traits: Intramuscular Fat, % (IMF) and Backfat Thickness, mm (BF), and one growth trait: liveweight gain from approximately 25 to 90 kg liveweight, g/day (LG). Quantitative trait locus analyses using Bayesian methodology was applied under three genetic models with marker-linked QTL: Infinitesimal Polygenic Model (IPM); Finite Polygenic Model (FPM) with three loci and FPM combined with IPM. The number of QTL, their map positions in the three chromosomes, and phenotypic effects (mode of inheritances) were all estimated simultaneously within the same framework. The summaries of the estimated parameters were based on the marginal posterior distributions that were obtained through Markov chain Monte Carlo (MCMC) methods. In total, the results showed evidence for four QTLs, i.e., two for IMF and two for BF. QTLs on chromosome 4 for BF and IMF, were detected under the IPM. Failure of these approaches to detect Test Growth QTL, possibly was due to insufficient power from marker data or due to absence of segregating QTL on the chromosomes 4, 6 and 7 for this population. This study shows the benefit of analyzing experimental data under different genetic models and these analyses clearly illustrate the utility and wide applicability of Bayesian method.

Key Words: QTL mapping, Bayesian approach, Markov Chain Monte Carlo analysis.

INTRODUÇÃO

Embora algumas características sejam herdadas de forma simples, por serem controladas por um ou poucos genes, relativamente sem influência do meio ambiente (como cor da pelagem), a maioria das características de importância econômica nos animais domésticos é muito complexa. Características como gordura intramuscular, espessura de toucinho, crescimento, etc., são influenciadas por muitos genes com pequeno efeito e, sofrem grande influência do meio ambiente. Em contraste à pressuposição de grande número de genes com pequeno efeito, LANDE (1981) sugeriu que poucos genes poderiam ser responsáveis por grande parte da variação de características ditas quantitativas. Estes locos são conhecidos como locos que influenciam características quantitativas (QTL).

Com o desenvolvimento de marcadores moleculares (também chamados marcas genéticas) e de mapas genéticos acurados, tornou-se possível particularizar características genéticas complexas em entidades mendelianas individuais, ou seja, atribuir efeitos genéticos a segmentos cromossômicos (QTLs). A identificação de marcadores ligados a QTLs, permite que testes de DNA auxiliem a seleção de indivíduos com alto mérito genético (GEORGES, 1995). Vários estudos têm identificado QTLs em regiões cromossômicas importantes associadas com características de interesse econômico em suínos (ANDERSON et al., 1994; MARKLUND et al., 1996; WANG et al., 1998; MILAN et al., 1998; DE KONING et al., 1999; GERBENS et al., 1998, 2000; DE KONING et al., 2001; MALEK et al., 2001; BINK et al., 2002b). Estas incluem QTLs para características de crescimento (cromossomos 1 a 8, 13, 14), carcaça (cromossomos 2 a 7, 12, 15) e reprodução (cromossomos 4, 6, 7, 8).

Os QTLs são identificados em experimentos de mapeamento que envolvem três fontes de variação: estrutura de pedigree, informações de marcadores moleculares e fenótipos. Com estas informações, os geneticistas têm desenvolvido novos métodos analíticos para a identificação de QTLs. Estes métodos têm procurado responder questões básicas a respeito de QTL (número, modo de ação e magnitude do efeito), e o mapeamento de QTLs, facilitando assim a manipulação destas informações para propósitos de melhoramento.

A eficiência das estratégias de melhoramento é fortemente influenciada pelo conhecimento dos componentes de variância das características quantitativas. O valor genotípico de características influenciadas por muitos genes pode ser modelado assumindo uma distribuição contínua através do ajuste de um modelo poligênico infinitesimal (MPI), isto é, um número infinito de locos (FISHER, 1918) ou, tendo uma distribuição discreta usando um modelo poligênico finito (THOMPSON e SKOLNICK, 1977; FERNANDO et al., 1994; LANGE, 1997). O modelo poligênico finito (MPF) permite a inclusão de efeitos genéticos não-aditivos, como dominância e epistasia, o que é difícil de ser feito em MPI por razões metodológicas e computacionais (DE BOER e HOESCHELE 1993). Entretanto, o MPF não tem sido amplamente aplicado na estimação de parâmetros genéticos, devido principalmente a um problema na sua implementação usando o método da Máxima Verossimilhança, qual seja o de calcular as probabilidades genotípicas para todos os locos. O número de combinações possíveis de genótipos cresce rapidamente e assim causa problemas práticos computacionais. Com o aumento do número de indivíduos é praticamente impossível estes estudos em estrutura de pedigree complexos. Com base em metodologias Bayesianas e ajustando um MPF, usando uma mistura de distribuições que simultaneamente contemplam QTLs (número, modo de ação e magnitude de ação), marcadores moleculares e informações de fenótipo a literatura disponibiliza, atualmente, algoritmos para resolver estes problemas de estimação de parâmetros relacionados ao estudo de QTLs. Devido à natureza complexa das distribuições envolvidas neste estudo, algoritmos desenvolvidos com o uso do Método de Monte Carlo, via amostrador de Gibbs e “Reversible Jump Sampler (Metropolis-Hastings)” (GREEN, 1995) têm sido usados para obter amostras marginais dos parâmetros. Isto tem sido aplicado com sucesso em estudos de vegetais (SILLANPÄÄ e ARJAS, 1998, 1999; STEPHENS e FISCH, 1998; BINK et al., 2002a), em seres humanos (LEE e THOMAS, 2000; UIMARI e SILLANPÄÄ, 2001) e em animais (UIMARI e HOESCHELE, 1997; BINK et al., 2002b).

O presente trabalho teve como objetivo detectar QTLs em duas características de carcaça e uma de crescimento, provenientes de um experimento de cruzamento entre a raça Meishan e linhagens comerciais de suínos holandeses (DE KONING et al., 1999, 2001), usando metodologia Bayesiana. Esta população foi estudada por ter sido identificada como informativa, portadora de genes de efeito principal afetando o nível

da gordura intramuscular, espessura de toucinho e ganho de peso diário (JANSS et al. 1997) e por terem sido encontradas evidências de QTLs sugestivos para estas características (DE KONING et al., 1999, 2001).

MATERIAL E MÉTODOS

Animais:

Para a realização deste estudo foram usadas somente as informações das gerações F₁ e F₂, perfazendo um total de 1.128 animais no pedigree, sendo 298 F₁ e 831 F₂ para as características gordura intramuscular (GIM) e ganho de peso (GP) e 324 F₁ e 805 F₂ para espessura de toucinho (ET). As gerações F₁ e F₂ foram obtidas do cruzamento de suínos da raça chinesa Meishan e linhagens comerciais de suínos holandeses, provenientes de experimento envolvendo cinco companhias holandesas de melhoramento de suínos. Descrição detalhada deste experimento pode ser encontrada em JANSS et al. (1997).

Os animais F₁ foram obtidos através da inseminação artificial de matrizes provenientes das companhias de melhoramento com sêmen de 19 machos da raça Meishan. As linhagens comerciais consistiam principalmente de fêmeas da raça Large White, mas outras raças também estavam presente nos cruzamentos (Landrace Holandês). A partir da geração F₁, 264 matrizes e 38 machos foram selecionados aleatoriamente para se tornar os pais da geração F₂. Usando machos da geração F₁ de todas companhias evitou-se o confundimento entre efeito genético e de companhia de melhoramento.

Fenótipo:

Os animais da geração F₂ foram testados quanto a seu desempenho e uma característica de crescimento foi definida para este estudo: Ganho de Peso (GP) de aproximadamente 25 aos 90 kg de peso vivo (g/dia).

No final do teste de desempenho, a Espessura de Toucinho (ET) foi medida com o uso do ultra-som, sendo considerada a média de 4 a 8 medidas ao longo da espinha lombo dorsal.

Vinte e quatro horas após o abate dos animais, o nível de Gordura Intramuscular (GIM) foi determinado numa amostra do músculo *Longissimus dorsi* (HOVENIER et al. 1993).

Genótipos:

Foi usado um número limitado de regiões cromossômicas contendo QTL, os quais foram identificados por DE KONING et al.(2001).

Os pais dos animais da geração F₂ foram tipificados para 29 marcadores microsatélites. O número de marcas por cromossomo variou de 11 marcas (cromossomo 7) a 9 (cromossomos 4 e 6) conforme Tabela 1. Detalhes de protocolos de laboratório e construção de mapas moleculares podem ser encontrados em DE KONING et al. (1999).

Tabela 1 – Número, nome e posições dos marcadores microsatélites no mapa molecular para os cromossomos 4, 6 e 7.

Cromossomos Marcadores	Nomes			Posições (cM)		
	4	6	7	4	6	7
01	S0227	S0035	S0025	0	0	0
02	S0301	Sw2406	S0064	027	014	030
03	S0001	Sw1057	TNFB	047	051	055
04	MS1	S0220	SW1856	059	089	058
05	S0217	Sw316	S0102	068	103	067
06	S0073	MS2	SW175	077	109	078
07	S0214	S0003	SW352	082	122	088
08	SW445	S0121	SW632	106	135	110
09	S0097	Sw2419	S0101	130	191	138
10			S0212			145
11			SW764			158

Análise estatística:

Modelos:

Os modelos e pressuposições assumidas foram semelhantes aos modelos genéticos apresentados por UIMARI e SILLANPÄÄ (2001) e BINK et al. (2002a). As interações GEP-GEP (Gene de efeito principal – Gene de efeito principal), QTL-QTL ou GEP-ambiente, QTL-ambiente não foram consideradas. As características foram modeladas como sendo geneticamente controladas por um número diferente de QTLs e possivelmente influenciadas por múltiplos fatores ambientais.

Os genótipos para um loco (GEP ou QTL) foram determinados conjuntamente através dos alelos da população fundadora (com pais desconhecidos) e por indicadores de segregação de indivíduos não-fundadores (com pais conhecidos), com os locos da população fundadora em equilíbrio de ligação e Hardy Weinberg. (LANGE e MATTHYSSE, 1989; THOMPSON, 1994; SOBEL e LANGE, 1996). Os indicadores de segregação descrevem unicamente o fluxo gênico através do pedigree e a implementação foi similar a descrita por UIMARI e SILLANPÄÄ (2001) e BINK et al. (2002a).

Para o QTL_i, os genótipos QQ, Qq e qq tem efeitos a_i, d_i e -a_i, respectivamente. Efeitos aditivos (a_i) e de dominância (d_i) foram obtidos juntos em um vetor bidimensional $\alpha_i [a_i \ d_i]^T$ para o ith loco, para um gene de efeito principal (GEP) ou QTL, isto é, todos os locos são bialélicos. Foram ajustados os efeitos aditivo (a) e de dominância (d).

Foram adaptados três modelos matemático estatísticos para detectar, qualificar e localizar os efeitos de QTLs.

1) Combinação dos Modelos Poligênico Infinitesimal, Poligênico Finito e QTL (MPI + MPF + QTL):

Assumiu-se um efeito poligênico, com grande número de locos, três genes com efeito maior e um número de QTLs de no máximo cinco.

$$\tilde{y} = X\tilde{b} + W\tilde{u} + \sum_K^{N_{GEP}} Z_{GEP} \mathbf{a}_{GEP,K} + \sum_l^{N_{QTL}} Z_{QTL} \mathbf{a}_{QTL,l} + \tilde{e} \quad (1)$$

em que,

\mathbf{y} é o vetor das observações ;

\sim

\mathbf{X} é a matriz de incidência dos efeitos fixos;

\mathbf{b} é o vetor de efeitos não-genéticos, onde dia de abate NID $(0, \sigma_{da}^2)$, classes peso abate

\sim

NID $(0, \sigma_{pa}^2)$, classes peso vivo NID $(0, \sigma_{pv}^2)$;

\mathbf{W} é a matriz de incidência dos efeitos aleatórios genéticos diretos, relacionada às observações a efeitos poligênicos infinitesimal;

\mathbf{u} é o vetor dos efeitos aleatórios dos valores genéticos diretos do animal, NID $(0,$

$\mathbf{A}\sigma_u^2)$;

\mathbf{Z}_{GEP} e \mathbf{Z}_{QTL} são as matrizes de incidência dos efeitos dos gene de efeito principal e QTLs respectivamente. Elas são tipicamente não conhecidas, desde que o genótipo dos indivíduos não são conhecidos. Entretanto, pode-se fazer inferências dessas matrizes a partir do pedigree e dados fenotípicos (\mathbf{Z}_{GEP}) e fenótipo mais marcadores moleculares (\mathbf{Z}_{QTL});

N_{GEP} e N_{QTL} são o número de genes de efeito principal e QTLs respectivamente. Estes números são considerados variáveis aleatórias e se faz inferência sobre suas distribuições a partir dos dados analisados;

\mathbf{e} é o vetor dos erros associados a cada observação, NID $(0, \sigma_e^2)$.

\sim

2) Modelo Poligênico Infinitesimal e QTL (MPI + QTL):

Um modelo poligênico, com grande número de locos e nenhum gene com efeito maior e um número de QTLs de no máximo cinco foi assumido. Os efeitos ajustados neste modelo são semelhantes aos já descritos para o modelo 1.

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \mathbf{W}\mathbf{u} + \sum_l^{N_{QTL}} \mathbf{Z}_{QTL} \mathbf{a}_{QTL,l} + \mathbf{e} \quad (2)$$

3) Modelo Poligênico Finito e QTL (MPF + QTL):

Aqui foram considerados no máximo três locos de efeito maior (N_{GEP}) e no máximo cinco QTLs segregando. Com exceção dos efeitos poligênico, os efeitos ajustados neste modelo são os mesmos descritos para o modelo 1.

$$\tilde{y} = X \tilde{b} + \sum_K^{N_{GEP}} Z_{GEP,K} \mathbf{a}_{GEP,K} + \sum_l^{N_{QTL}} Z_{QTL,l} \mathbf{a}_{QTL,l} + \tilde{e} \quad (3)$$

No contexto Bayesiano, estes modelos hierárquicos, poderão ser melhor descritos em um Gráfico Dirigido Acíclico (GDA) simplificado (Figura 1) (UIMARI e SILLANPÄÄ, 2001 e BINK et al, 2002a), onde, os dados observados e os parâmetros fixados estão nos retângulos e as informações e parâmetros a serem estimadas nos círculos. Neste gráfico estão apresentadas todas as dependências entre informações conhecidas (dados ou distribuições a priori assumidas) e não conhecidas (parâmetros estimados pelos modelos). O GDA mostra de forma direta, como o modelo pode ser estendido ou modificado para permitir variáveis adicionais no modelo; por exemplo, um componente poligênico para contabilizar todos os efeitos aditivos dos genes individualmente (u) não ligados a marcadores moleculares (background genes). Estes efeitos aditivos seguem *a priori* uma distribuição normal, isto é, $N(0, A\sigma_u^2)$, onde A é o numerador da matriz de parentesco (HENDERSON, 1976) derivada do pedigree, e σ_u^2 é variância devido a estes genes não ligados (também tratada como desconhecida). É possível introduzir perfeitamente, camadas extras no gráfico; por exemplo, os efeitos alélicos (aditivo) do QTL não são distribuídos seguindo uma distribuição pré-especificada *a priori* (uniforme truncada) mas seguindo uma distribuição normal *a priori*, $N(0, I \sigma_u^2)$. Da mesma forma uma extensão pode ser feita para fatores ambientais (Figura 1).

Na aplicação desses modelos foram considerados os efeitos fixos (meio ambiente) do dia do abate, companhia de melhoramento, sexo e 10 classes de peso ao abate para GP e GIM e 9 classes de peso vivo para ET.

De forma similar a usada por SILLANPÄÄ e ARJAS (1998) e BINK et al. (2002a), as seguintes distribuições *a priori* foram adotadas como sugestão: distribuição uniforme (0, 1) para a média, sexo e companhia de melhoramento e, normalmente e independentemente distribuída com média zero e variância desconhecida para dia de abate e as classes de peso consideradas nas análises.

A distribuição a priori assumida para os efeitos genéticos foram $N(0, A\sigma_u^2)$, sendo A a matriz dos coeficientes de parentesco entre os animais (determinada pelo pedigree) e para σ_u^2 , σ_e^2 , σ_{da}^2 , σ_{pa}^2 , σ_{pv}^2 foram presumidas a distribuição de Qui-Quadrado (χ^2) escalonada invertida.

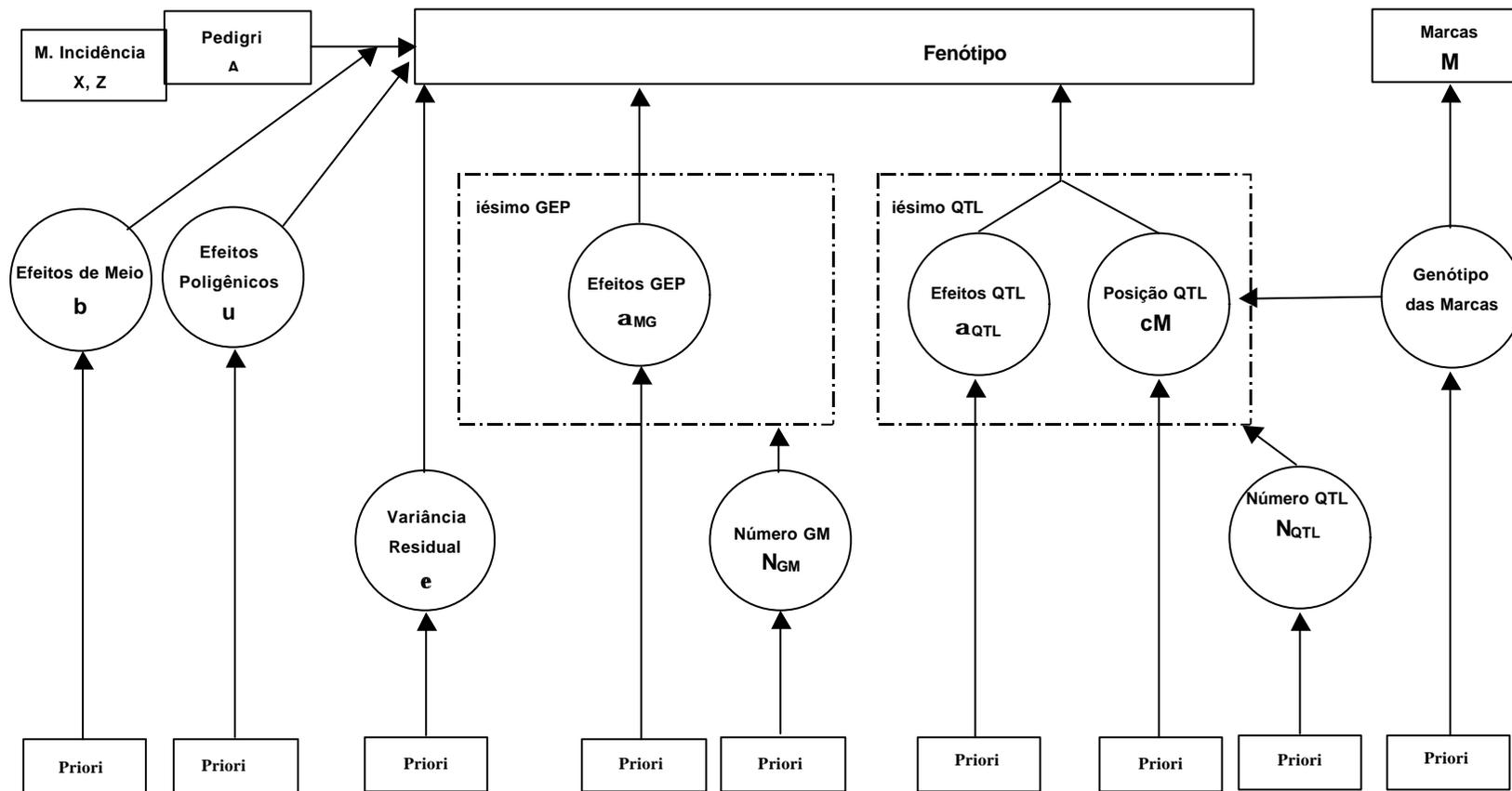


Figura 1 – Modelo hierárquico acíclico Bayesiano simplificado para mapeamento de QTL. Retângulos referem a valores observados ou fixados e círculos a variáveis aleatórias. A direção das setas indicam a direção da dependência hierárquica (adaptado de Uimari e Sillanpää, 2001 e BINK et al, 2002a).

Para um provável gene de efeito principal (GEP) e ou QTL, a distribuição *a priori* para os efeitos aditivos e de dominância foram assumidos uniforme e as frequências alélicas seguiram a distribuição Beta. Utilizou-se a distribuição de Poisson (truncada) com hiperparâmetros λ (=média) como a distribuição *a priori* para o número de genes de efeito principal (N_{GEP} , máximo de 3) e ou QTL (N_{QTL} , máximo de 5) e a posição do QTL foi assumido como sendo uniformemente distribuída ao longo dos cromossomos.

De forma diferente do método da máxima Verossimilhança, o mapeamento de QTLs por meio de inferência Bayesiana não fornece informações a respeito do teste de significância e poder da análise. Assim, os resultados gerados nas análises devem ser interpretados de forma diferente, ou seja, o produto da simulação através do algoritmo de Monte Carlo (MCMC) é a amostragem de todas as variáveis desconhecidas a partir da distribuição *a posteriori* em comum. Como o tamanho da amostra *a posteriori* pode ser arbitrariamente grande, a amostra *a posteriori* contém toda informação que se deseja deduzir das propriedades estatísticas dos parâmetros. Então, o algoritmo de MCMC serve como um experimento para gerar dados. A partir do experimento torna-se necessário um resumo dos resultados para se tirar conclusões a respeito dos parâmetros. Na realidade, são “observadas” as propriedades estatísticas (distribuições) dos parâmetros em lugar de se inferir como em análises de dados habituais.

Em cada análise MCMC, considerando-se uma única cadeia de Markov, via amostrador de Gibbs e "Reversible Jump Sampler (Metropolis-Hastings)" (GREEN 1995), o número de ciclos de amostragem foi de 500.000. O período de descarte amostral, número de ciclos que devem ser descartados antes que as amostras produzidas pelo Amostrador de Gibbs possam ser consideradas amostras da distribuição *a posteriori* (burn-in), adotado foi de 1.000 ciclos (amostras). Foram geradas um total de 20 mil amostras. A cada 50 ciclos a amostra foi salva para reduzir a correlação serial nas amostras armazenadas. Portanto, foram aproveitadas para análise 9 mil amostras das distribuições *a posteriori* dos parâmetros. Assim as amostras armazenadas foram usadas para se fazer as análise Bayesianas.

Na aplicação desta metodologia Bayesiana foi usado o pacote computacional FlexQTLTM desenvolvido pr BINK et al. (2002b), pesquisador da Universidade de Wageningen, a partir dos estudos descritos por UIMARI e SILLANPÄÄ (2001).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A média fenotípica e respectivos desvios-padrões para a geração F₂ foi de 15,33 (3,65) mm de espessura de toucinho, 1,84 (0,87) % de gordura intramuscular e 656,19 (128,77) g de ganho de peso diário.

Distribuição do número de QTLs:

Na Tabela 2 são apresentadas as estimativas das distribuições a *posteriori* para o número de QTLs (N_{QTL}) ao nível de genoma e cromossomo, e as esperanças médias do número de QTLs para as características GIM, ET e GP, quando ajustou-se os modelos genéticos 1, 2 e 3. Quando observado as probabilidades a *posteriori* para o N_{QTL} ao nível de genoma, torna-se evidente a presença de pelo menos um QTL controlando as características GIM (modelos 1 e 3), ET (modelos 1 e 3) e GP (todos os modelos).

Os NEQTL a *posteriori* para presença de QTLs segregando são próximos das distribuições a *posteriori* do N_{QTL} ao nível do genoma. Quando foi ajustado os modelos 1 e 3, o NEQTL (Tabela 1) apresentaram resultados semelhantes para GIM (1,352 vs 1,324) e ET (1,324 vs. 1,299). Foi possível constatar que estes dois modelos genéticos apresentaram resultados semelhantes ao detectar um QTL segregando no cromossomo 6 para a característica GIM (0,4796 vs. 0,5663) e um outro no cromossomo 7 para ET (0,7044 vs. 0,7250). Ao ajustar o modelo 2, foram revelados QTLs adicionais. A distribuição a *posteriori* quando ajustou-se o modelo genético 2 revelou quatro QTLs e dois QTLs para as características GIM (0,5878) e ET (0,8489) respectivamente, sendo neste caso observado também QTLs no cromossomo 4 para ambas as características. A presença de QTLs influenciando a característica GP foi revelada no mesmo cromossomo somente quando ajustou-se os modelos genéticos 2 (0,9350) e 3 (0,3154), sendo encontrado, quando o modelo 1 foi ajustado, QTL segregando no cromossomo 6 (0,9348).

Tabela 2 – Estimativa da distribuição a *posteriori* para número de QTLs (N_{QTL}) ao nível de cromossomo e número esperado de QTLs a *posteriori* (NE_{QTL}) afetando as características GIM, ET e GP quando ajustou-se a combinação dos Modelos Poligênicos Infinitesimal (MPI) e Finito (MPF) (1), o MPI (1) e o MPF(2).

Cromossomos	Modelos		P (N_{QTL})					Esperança	
	Genéticos		0	1	2	3	4	5	NE_{QTL}
Gordura Intramuscular (GIM, %)									
N_{QTL}^*	1		0,1181	0,4796	0,3379	0,0608	0,0036	0,0001	1,352
4			0,4694	0,4938	0,0368	0,0000	0,0000	0,0000	
6			0,4387	0,5247	0,0353	0,0012	0,0001	0,0000	
7			0,8188	0,1768	0,0044	0,0000	0,0000	0,0000	
N_{QTL}	2		0,0000	0,0000	0,0236	0,2513	0,5878	0,1373	3,839
4			0,0110	0,2668	0,6239	0,0978	0,0006	0,0000	
6			0,0000	0,3490	0,6343	0,0167	0,0000	0,0000	
7			0,6709	0,2971	0,0320	0,0000	0,0000	0,0000	
N_{QTL}	3		0,0669	0,5663	0,3427	0,0239	0,0002	0,0000	1,324
4			0,6274	0,3621	0,0103	0,0103	0,0000	0,0000	
6			0,4039	0,5584	0,0374	0,0002	0,0000	0,0000	
7			0,7033	0,2862	0,0104	0,0000	0,0000	0,0000	
Espessura de Toucinho (ET, mm)									
N_{QTL}	1		0,0001	0,7044	0,2680	0,0270	0,0006	0,0000	1,324
4			0,9338	0,0635	0,0027	0,0000	0,0000	0,0000	
6			0,9176	0,0815	0,0009	0,0000	0,0000	0,0000	
7			0,0001	0,8344	0,1596	0,0059	0,0000	0,0000	
N_{QTL}	2		0,0000	0,0201	0,8489	0,1257	0,0053	0,0000	2,116
4			0,2643	0,7054	0,0300	0,0002	0,0000	0,0000	
6			0,9481	0,0516	0,0003	0,0000	0,0000	0,0000	
7			0,0000	0,7134	0,2753	0,0111	0,0001	0,0000	
N_{QTL}	3		0,0026	0,7250	0,2438	0,0278	0,0009	0,0000	1,299
4			0,8866	0,1116	0,0019	0,0000	0,0000	0,0000	
6			0,9071	0,0899	0,0030	0,0000	0,0000	0,0000	
7			0,0100	0,9009	0,0800	0,0091	0,0000	0,0000	
Ganho de Peso (GP, g/dia)									
N_{QTL}	1		0,0000	0,7880	0,2004	0,0113	0,0001	0,0001	1,224
4			0,9073	0,0916	0,0010	0,0001	0,0000	0,0000	
6			0,0000	0,9348	0,0647	0,0006	0,0000	0,0000	
7			0,9360	0,0638	0,0002	0,0000	0,0000	0,0000	
N_{QTL}	2		0,0000	0,5466	0,4063	0,0429	0,0042	0,0000	1,505
4			0,0000	0,9350	0,0588	0,0062	0,0000	0,0000	
6			0,8589	0,1401	0,0009	0,0001	0,0000	0,0000	
7			0,7290	0,2509	0,0199	0,0002	0,0000	0,0000	
N_{QTL}	3		0,3248	0,5953	0,0754	0,0044	0,0000	0,0000	0,760
4			0,6710	0,3154	0,0128	0,0008	0,0000	0,0000	
6			0,7991	0,1950	0,0056	0,0003	0,0000	0,0000	
7			0,7942	0,2024	0,0033	0,0000	0,0000	0,0000	

* Probabilidade a *posteriori* para o número (0, 1, 2, 3, 4, 5) de QTL (N_{QTL}) ao nível de genoma.

Localizações dos QTLs:

Um dos parâmetros de maior importância e interesse no estudo de QTLs é a localização dos genes que controlam estas características no genoma. As posições dos QTLs foram estimadas usando a função intensidade de QTL (SILLANPÄÄ e ARJAS, 1998, 1999). Na prática, cada cromossomo foi dividido em muitos intervalos de igual comprimento (1 cM) e calculou-se a proporção de QTLs em cada intervalo a partir das amostras do MCMC.

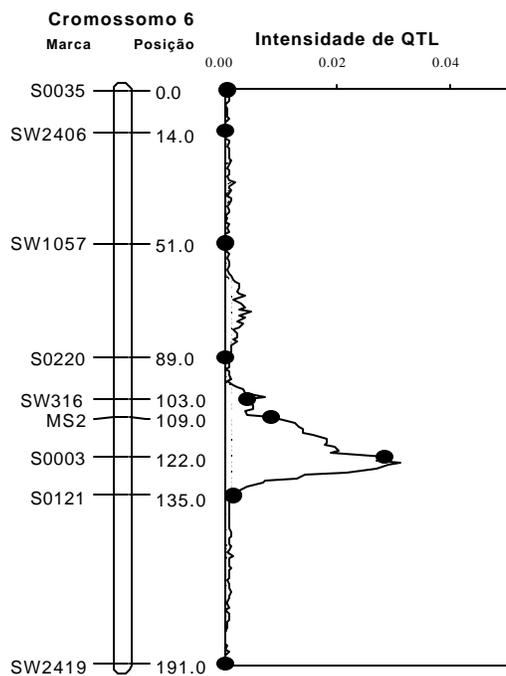
As funções intensidade de QTL a *posteriori* para todas as características ao ajustar todos os três modelos genéticos são apresentadas nas Figuras 2, 3 e 4. Observou-se para as características GIM e ET uma concentração de QTL em regiões semelhantes, respectivamente nos cromossomos 6 e 7 quando estudou-se os modelos 1 e 3 (Tabela 3 e Figuras 2 e 3), ou seja um pico no intervalo (entre as marcas MS2 e S003, 109 cM - 122 cM) para GIM no cromossomo 6 (Figura 2) e outro entre (entre as marcas TNFB3 e SW1856, 55 cM - 58 cM) no cromossomo 7 para ET (Figura 3).

Tabela 3 – Moda a posteriori das posições dos QTLs, efeito aditivo e da dominância e frequências alélicas para as características GIM, ET e GP nos cromossomos 4, 6 e 7.

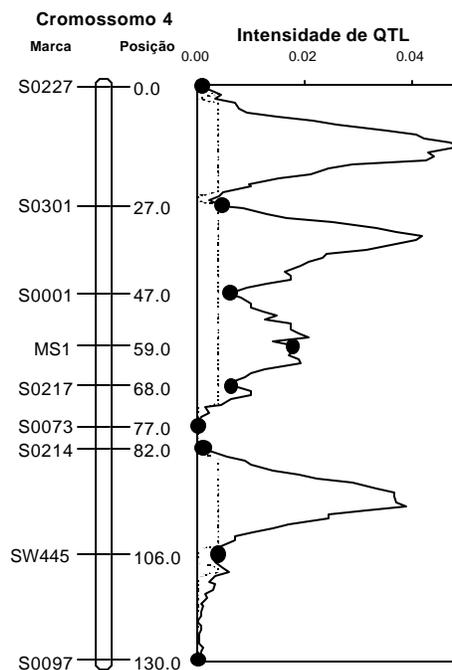
Cromossomos	Modelos Genéticos	Intervalo (cM)	Posição do QTL (cM)	Efeito Aditivo	Efeito da Dominância	Freq. Alélica
Gordura Intramuscular (GIM, %)						
6	1	~ 115 - 125	122	0,49	-0,57	0,35
4	2	~ 11 - 17	15	1,15	-1,00	0,18
4	2	~ 90 - 97	92	0,48	-0,51	0,40
6	2	~ 64 - 73	70	0,91	-0,92	0,24
6	2	~ 109 - 120	118	0,54	-0,56	0,37
6	3	~ 109 - 122	115	0,49	-0,56	0,37
Espessura de Toucinho (ET, mm)						
7	1	~ 52 - 60	57	2,44	-1,22	0,40
4	2	~ 57 - 64	59	4,49	-4,34	0,15
7	2	~ 51 - 60	58	2,50	-1,16	0,41
7	3	~ 51 - 59	55	2,38	-1,10	0,43
Ganho de Peso (GP, g/dia)						
4	1	~ 155 - 171	162	135,69	-162,17	0,10
6	2	~ 14 - 38	19	138,61	-149,65	0,10
4	3	~ 3 - 14	6	45,92	-53,97	0,26

*1 = MPI + MPF (#3) + QTL (#5); 2 = MPI + QTL (#5); 3 = MPF (#3) + QTL (#5).
MPI = Modelo Poligênico Infinitesimal; MPF = Modelo Poligênico Finito.

Modelo 1.



Modelo 2.



Modelo 3.

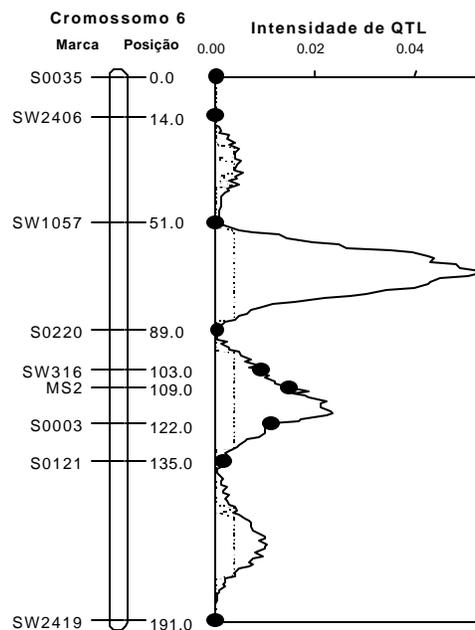
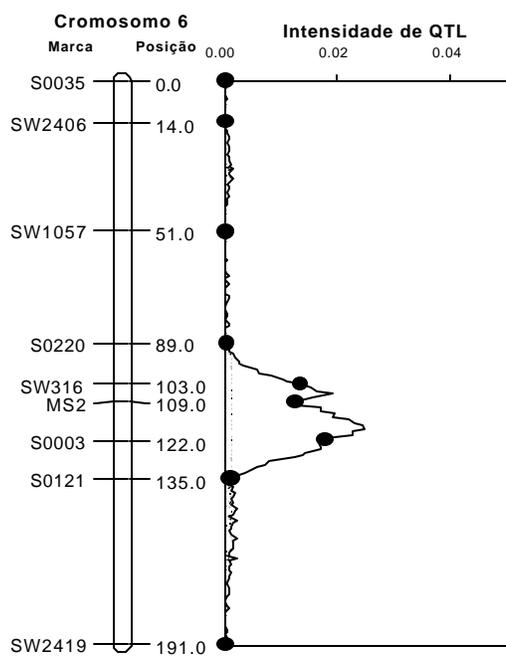
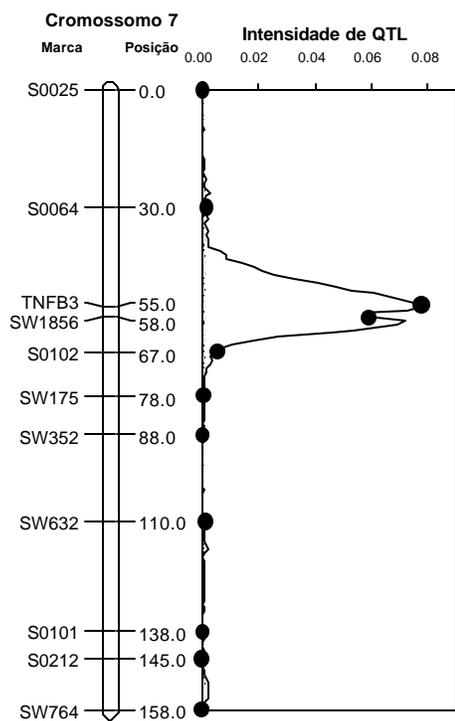
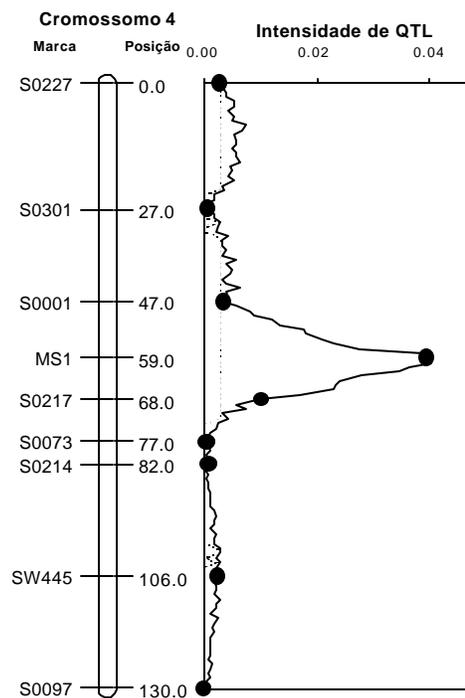


Figura 2 – Região de maior densidade marginal (tracejado – quantil 95%) a *posteriori* para intensidade de QTL quando ajustou-se os Modelos genéticos 2 (à direita) e 1 e 3 (a esquerda) para explicar a característica Gordura Intramuscular.

Modelo 1.



Modelo 2.



Modelo 3.

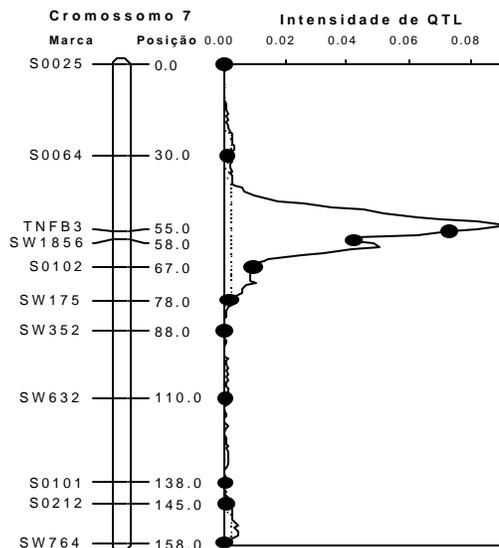
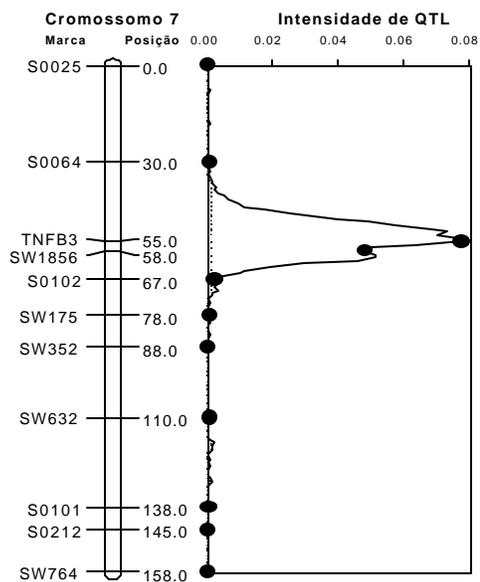
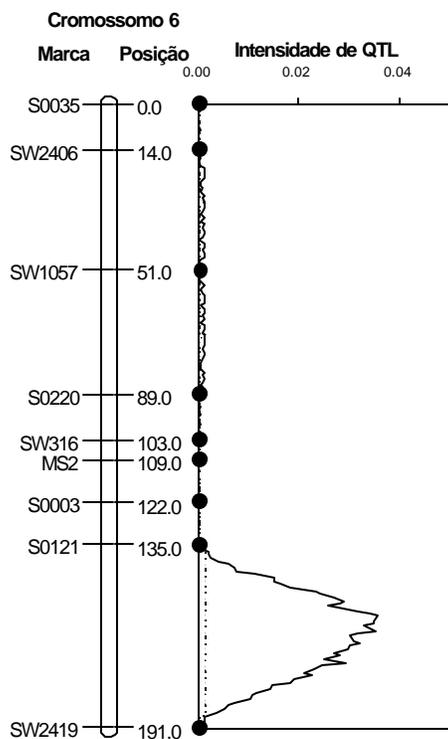
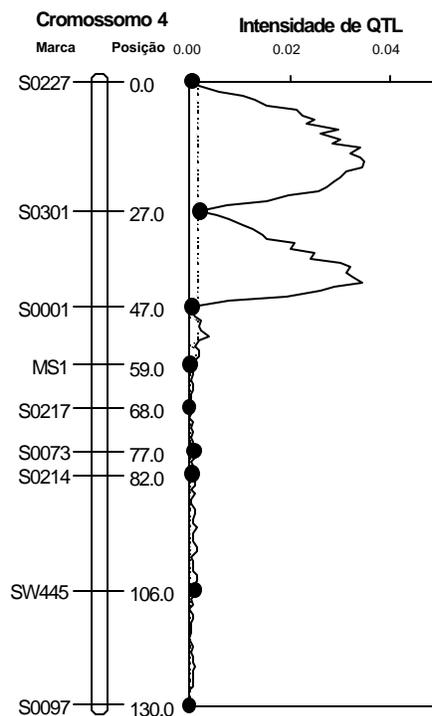


Figura 3 – Região de maior densidade marginal (tracejado – quantil 95%) a *posteriori* para intensidade de QTL quando ajustou-se os Modelos genéticos 2 (à direita) e 1 e 3 (a esquerda) para explicar a característica Espessura de Toucinho.

Modelo 1.



Modelo 2.



Modelo 3.

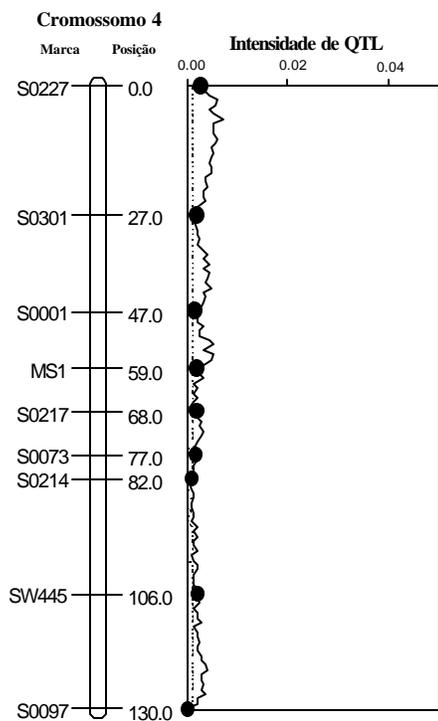


Figura 4 - Região de maior densidade marginal (tracejado – quantil 95%) a *posteriori* para intensidade de QTL quando ajustou-se os Modelos genéticos 1, 2 e 3 para explicar a característica Ganho de Peso.

O cenário verificado quando ajustou-se o modelo genético 2 para GIM (Figura 2) apresentou-se em concordância aos demais modelos somente no intervalo (entre as marcas MS2 e S003, 109 cM - 122 cM) do cromossomo 6 e, apresentando outros picos diferentes tanto no cromossomo 4 como no 6. Já o pico apresentado no cromossomo 7 para ET (Figura 3) foi semelhante ao apresentado nos outros modelos, observando-se uma nova concentração de QTL (Tabela 3, 57 cM - 64 cM) na região do cromossomo 4 (marca MS1). Ao estudar as localizações de QTLs segregando para a característica GP (Tabela 3 e Figura 4), somente foi observado um pico no cromossomo 6 quando ajustou-se o modelo 1. Ao se ajustar os modelos 2 e 3 foi possível detectar um QTL adicional no cromossomo 4, mas em diferentes localizações dependendo do modelo ajustado (Tabela 3 e Figura 4).

O resultado mais convincente nas análises foi a evidência de um QTL que afeta GIM no cromossomo 6 (entre os marcadores MS2 e S003). Este resultado é semelhante a publicações recentes (GRINDFLEK et al., 2001; ÓVILO et al., 2000; DE KONING et al., 1999). ÓVILO et al. (2000) reportou que um QTL que afeta GIM foi localizado na posição entre 97 e 98 cM no cromossomo 6, que está perto do marcador SW316. Semelhantemente, foi detectado um QTL que afeta GIM entre os marcadores SW1823 e S0003 (GRINDFLEK et al., 2001), e marcadores S0003 e SW2419 (DE KONING et al., 1999) no cromossomo 6. Também, um QTL sugestivo para GIM foi localizado no intervalo FABP4 - S0073 do cromossomo 4 (DE KONING et al., 1999; RATTINK et al., 2000). No presente estudo, quando foi ajustado o modelo 2, dois QTLs foram detectados no cromossomo 4, um deles localizado em posição semelhante (S0227 e S0301) as reportadas por DE KONING et al. (1999) e RATTINK et al. (2000) e outro em região diferente (entre os marcadores SO214 e SW445).

A maior evidência para um QTL afetando ET na população estudada foi localizada no cromossomo 7 (entre os marcadores TNFB3 e SW1856). Os resultados sugerem que este QTL afetando ET pode representar o gene de efeito principal identificado por JANSS et al. (1997). Estes resultados são confirmados em vários estudos (MOSER et al., 1998; ROHRER e KEELE 1998; WANG et al., 1998; WALLING et al., 1998; DE KONING et al. 1999; MARKLUND et al., 1999; ROHRER 2000). Nos resultados deste trabalho, ao se ajustar o modelo 2, também foi confirmado a existência de QTL para ET no cromossomo 4, como reportado por

ANDERSON et al. (1994), MARKLUND et al. (1999), KNOTT et al. 1998, E PEREZ-ENCISO et al. (2000).

Para a característica GP, não se encontrou nenhum estudo reportando a localização de QTL nos cromossomos 4, 6 ou 7. Entretanto, nos estudos de MALEK et al. (2001) e BIDANEL et al. (2001) é reportado a localização de QTLs para crescimento no intervalo de 39 cM a 81 cM do cromossomo 8.

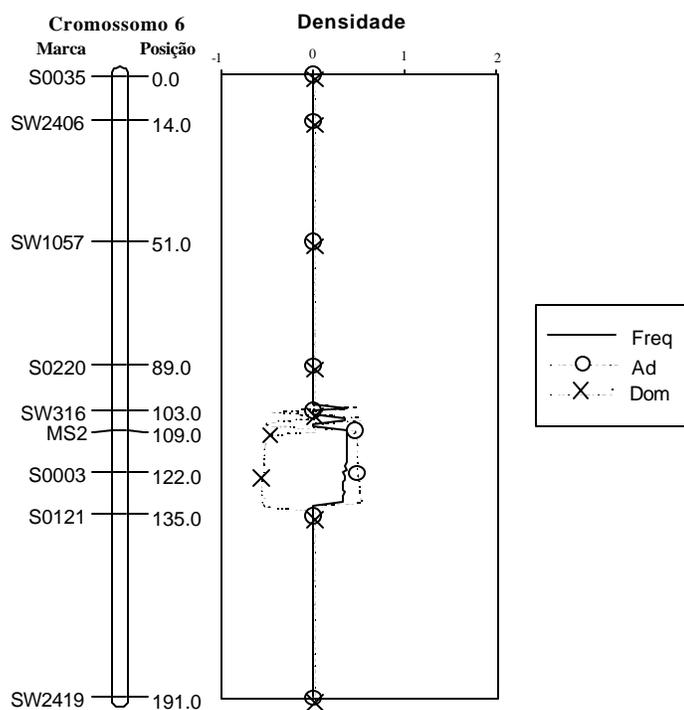
Efeitos Genéticos dos QTLs:

As estimativas dos efeitos aditivos e da dominância foram obtidas somente nas regiões cromossômicas nas quais as funções intensidade de QTL a *posteriori* foram suficientemente concentradas (SILLANPÄÄ e ARJAS, 1998, 1999; STEPHENS e FISCH, 1998). Nas Figuras 5 a 7 estão descritas as distribuições para os efeitos aditivo e da dominância e frequências alélicas para todas as três características estudadas quando ajustaram-se os três modelos genéticos. Quando a presença de QTLs segregando tanto para a característica GIM como ET foi evidente, observa-se na Tabela 3 e Figuras 5 e 6 que os valores dos efeitos aditivos foram estáveis e semelhantes somente ao serem ajustados os modelos 1 e 3, e naquelas regiões cromossômicas onde ocorreu concentração de QTLs coincidentes nos cromossomos 6 e 7 ao ajustar o modelo 3, o mesmo ocorrendo com o efeito da dominância e frequência alélicas. A expressão genética manifestada pelos QTLs detectado para GP (Tabela 3), não apresentou-se estável, impossibilitando fazer inferências semelhantes às aquelas feitas para GIM e ET, tendo em vista que dependendo do modelo ajustado, foram identificados QTLs diferentes em regiões cromossômicas não congruentes,.

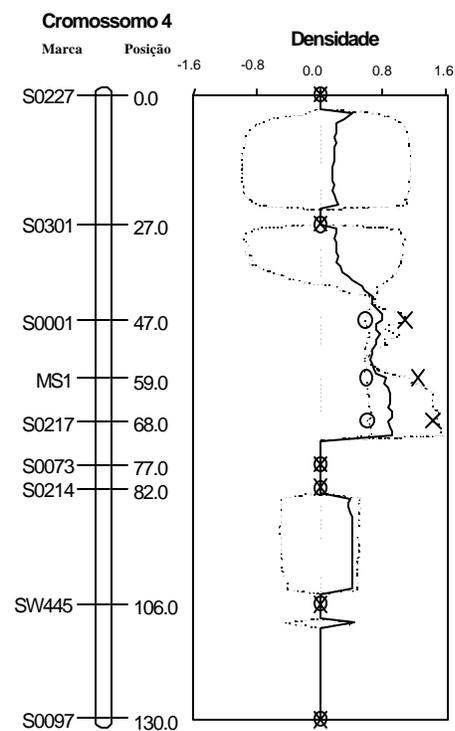
O QTL detectado no cromossomo 6 para GIM nas regiões congruentes deste cromossomo, quando ajustou-se os três modelos, apresentou efeitos semelhantes, tanto aditivo como de dominância, e ação gênica dominante (Tabela 3). Já para ET, nas regiões semelhantes do cromossomo 7, o QTL manifestou seu efeito aditivo e de dominância semelhante e com uma expressão gênica de natureza aditiva. O QTL para ET no cromossomo 7 tem um efeito aditivo de aproximadamente 2,4 mm (Tabela 3).

As regiões a *posteriori* apresentadas nas Figuras 5 a 7 podem ser muito úteis para os melhoristas animais: elas não só provêm uma estimativa de ponto mas também expressam claramente a incerteza restante sobre as estimativas dos parâmetros. Por exemplo, se o objetivo é selecionar para baixa espessura de toucinho, a escolha de um

Modelo 1.



Modelo 2.



Modelo 3.

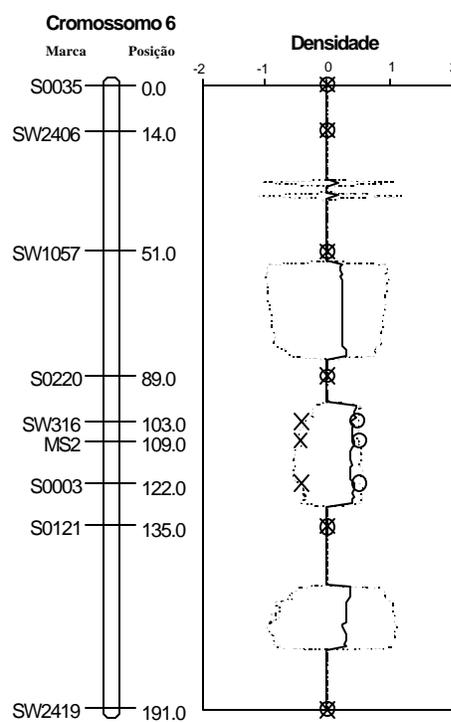
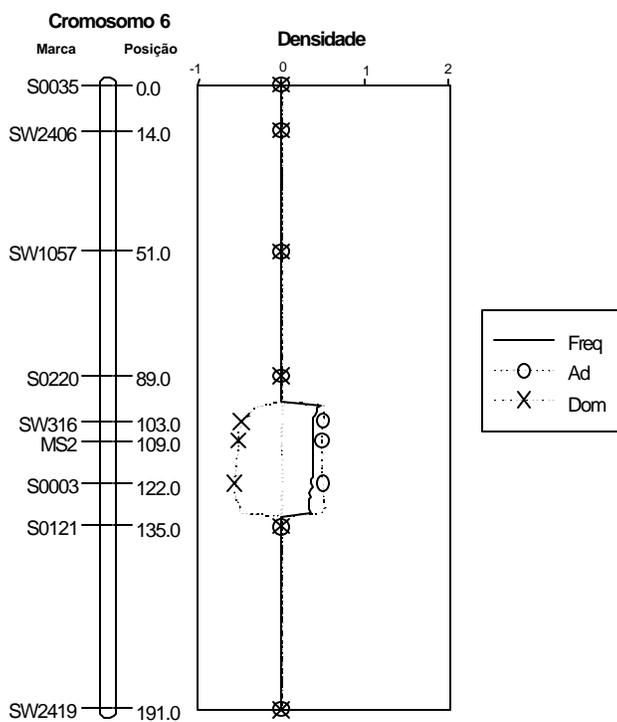


Figura 5 - Densidade marginal *a posteriori* para os efeitos aditivo (Ad) e da dominância (Dom) e frequência alélica (Freq) do QTL para Gordura Intramuscular quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.

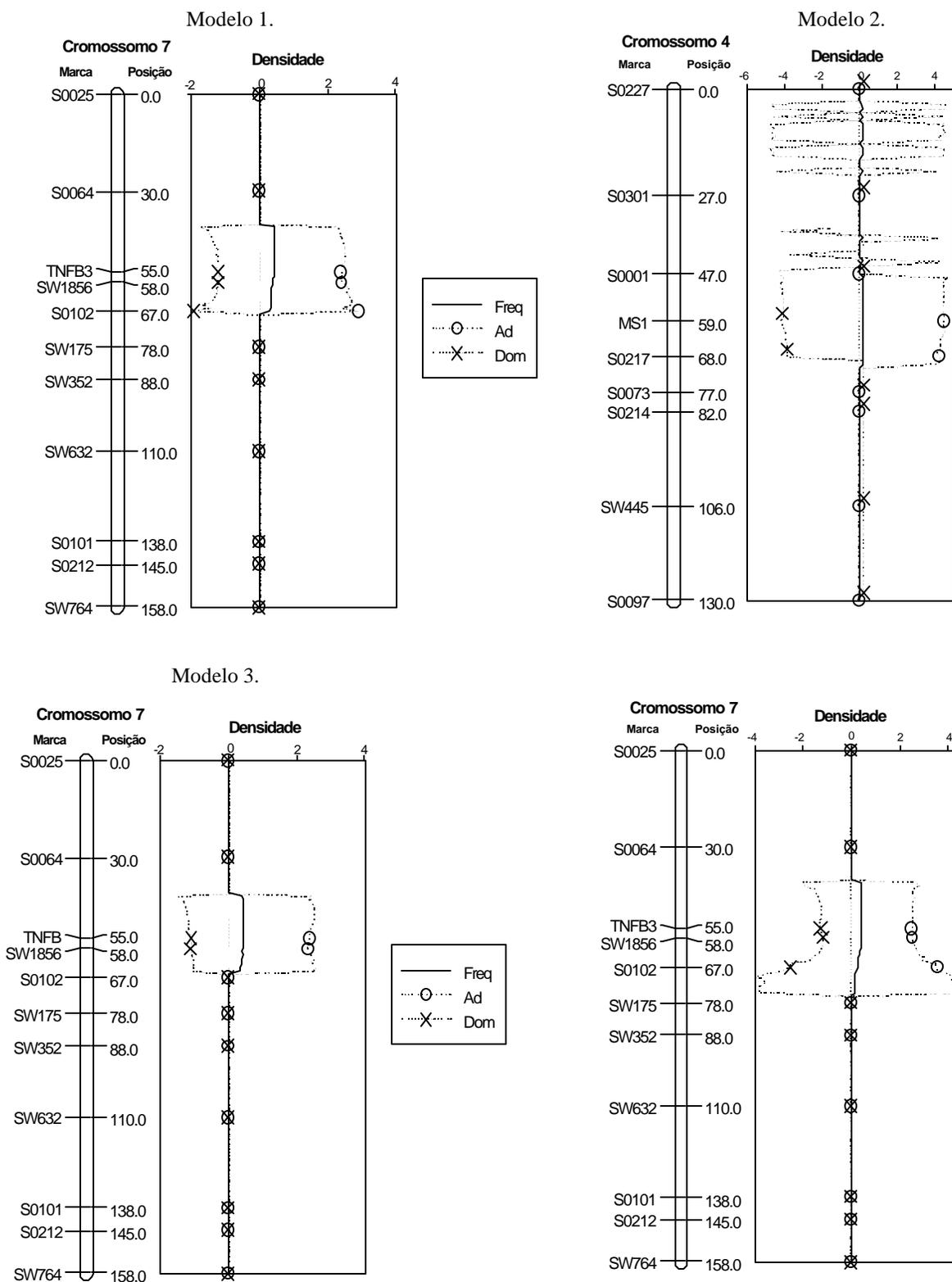
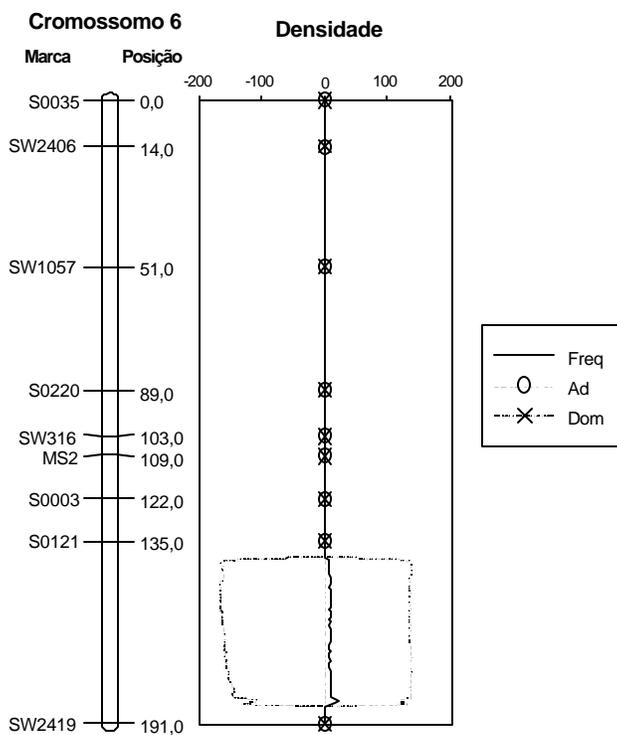
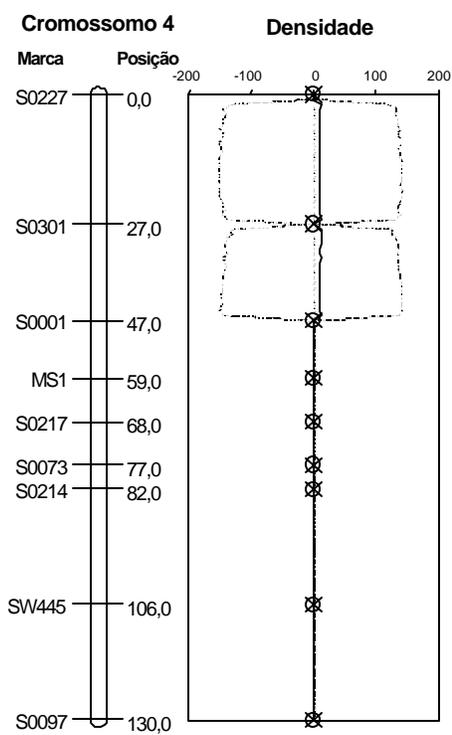


Figura 6 - Densidade marginal *a posteriori* para os efeitos aditivo (Ad) e da dominância (Dom) e frequência alélica (Freq) do QTL para Espessura de Toucinho quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.

Modelo 1.



Modelo 2.



Modelo 3.

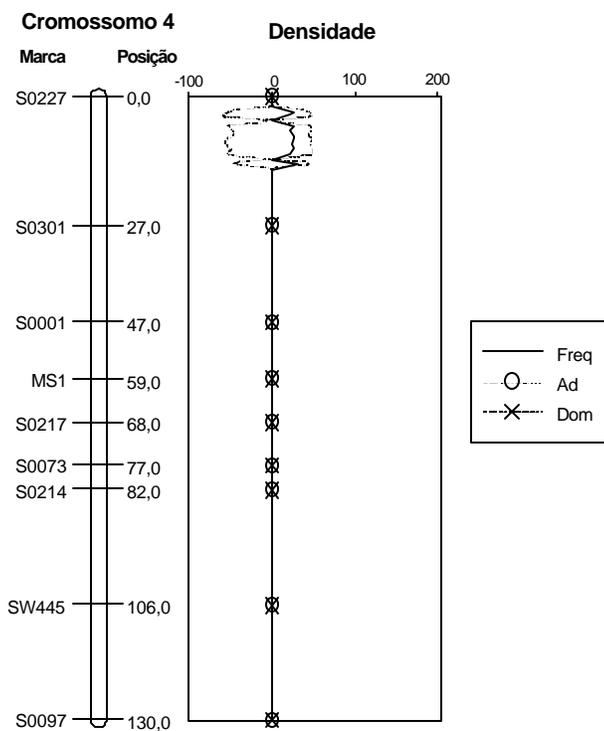


Figura 7 - Densidade marginal a *posteriori* para os efeitos aditivo (Ad) e da dominância (Dom) e frequência alélica (Freq) do QTL para Ganho de Peso quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.

QTL para implementação em um programa de melhoramento pode ser baseado no intervalo inferior da distribuição à *posteriori* ao invés de usar estimativa média a *posteriori* inferiores. As regiões à *posteriori* foram bastante constantes em um comprimento significativo do cromossomo, o que sugere um baixo poder de discriminação do local de QTL. Porém, a função intensidade de QTL (Figuras 2 a 4) deve ser o fator determinante no mapeamento do provável QTL segregando (Sillanpää e ARJAS, 1998; YI e XU, 2000).

Componentes de Variâncias:

Na Tabela 4 são apresentadas as estimativas marginais a *posteriori* média e respectivos desvios-padrões para os componentes de variâncias genéticos, residual e as herdabilidades para QTL, gene de efeito principal (GEP) e poligênica para GIM, ET e GP quando ajustaram-se os modelos 1, 2 e 3. As contribuições genéticas médias explicadas pela segregação de QTLs e genes de efeito principal foram congruentes para GIM (0,135 vs. 0,123 e 0,373 vs. 0,382) e ET (30,077 vs. 29,923 e 28,668 vs. 30,475) ao ajustar os modelos 1 e 3. As médias marginais para as variâncias explicadas pelo QTL e gene de efeito principal para GIM e ET foram sensivelmente superiores as variâncias explicadas pelos efeitos poligênicos em todos os modelos estudados e as variâncias residuais foram inferiores às observadas quando ajustou-se o modelo 2. A possível causa desta evidência foi a presença de QTLs e ou GEP segregando na população. Para GP isto ocorreu quando ajustaram-se os modelos 1 e 2. As estimativas marginais a *posteriori* das h^2_{QTL} para GIM e ET apresentaram a mesma tendência. Ao se ajustar os modelos 1 e 3 observou-se que as estimativas média a posteriori da h^2_{GEP} (0,231 e 0,248) para GIM foram mais que o dobro da h^2_{QTL} (0,105 e 0,096), sendo esta aproximadamente 20 vezes maior que a h^2_P (0,231 vs 0,012) no modelo 1. A soma das h^2_{QTL} e h^2_{GEP} (0,336 e 0,344) para GIM nos modelos citados, foi próxima a estimativa média da h^2_{QTL} (0,323) ao ajustar o modelo 2 e este valor foi similar aos valores obtidos em estudos anteriores (JANSS et al., 1997, DE KONING et al., 2001 e SZYDA et al. 2002).

Para a característica ET, as h^2_{QTL} foram superiores, mas próximas às h^2_{GEP} , e expressivamente superior a insignificante herdabilidade apresentada pelos efeitos poligênicos. Estes valores de herdabilidade foram também semelhantes aos resultados

obtidos pelos autores citados. Entretanto, os valores de herdabilidade para GIM e ET foram inferiores a h^2 de 0,61 para ET e 0,52 para GIM apresentados por WARRIS et al. (1990) e 0,51 para ET e 0,61 para GIM observados por HOVENIER et al. (1993). Já para a característica GP as herdabilidades médias para QTL e gene de efeito principal estimadas a *posteriori* foram inferiores às h^2_p , independentemente do modelo ajustado (1 ou 2). A magnitude da diferença foi mais evidente no modelo 2, cuja variância residual apresentou-se inferior a dos demais modelos estudados. Este valor de herdabilidade sinaliza uma razoável quantidade de variância genética presente, sendo semelhante ao obtido nos estudos de JANSS et al. (1997) ao considerar a geração F_2 desta população estudada.

Os resultados apresentados nas Tabelas 1 e 2 alertam para o fato de se tomar algumas precauções com respeito a detecção de QTLs. Apesar de ter sido verificada a presença de QTLs para a característica GP, pode-se observar na Tabela 4 e Figura 10 que os efeitos de QTL não explicaram significativamente a variância genética apresentada. Ao analisar os diferentes modelos é possível constatar que tanto a variância explicada pelo gene de efeito principal como principalmente a poligênica, permaneceram elevadas. Nesta situação, a inferência correta deve ser feita observando a função de densidade a *posteriori* para variância genética (ou herdabilidade) explicada pelo QTL, gene de efeito principal e poligenes ao invés de somente analisar as estimativas marginais média a *posteriori* (Tabela 4). Na Figura 10 torna-se evidente que para a característica GP, principalmente quando ajustou-se o modelo 3, a probabilidade a *posteriori* revela uma grande quantidade de variância devido a QTL nula ou muito baixa. Assim sendo, para a característica GP rejeita-se a presença de QTL segregando. Entretanto, em função da densidade a *posteriori* da variância de gene de efeito principal ter apresentado uma massa de valores positivos, é possível postular a presença de gene de efeito principal segregando nesta população para esta característica. Ao analisar as distribuições a *posteriori* para as variâncias explicadas por QTLs para as características GIM e ET (Figuras 8 e 9) verifica-se grande massa de variâncias não nulas, ocorrendo tal fato com maior evidência para a ET, independentemente do modelo ajustado.

Tabela 4 – Estimativas marginais *a posteriori* média e respectivos desvios-padrões para as variâncias aditiva (σ^2_a) e dominância (σ^2_d) para os efeitos de QTLs, variâncias QTL (σ^2_{QTL}), gene de efeito principal (σ^2_{GEP}), poligênica (σ^2_p), residual (σ^2_r), herdabilidade QTL (h^2_{QTL}), gene de efeito principal (h^2_{GEP}) e poligênica (h^2_p) para GIM, ET e GP.

Modelo		Parâmetros								
Genético*	Características	s^2_a	s^2_d	s^2_{QTL}	h^2_{QTL}	s^2_{GEP}	h^2_{GEP}	s^2_p	h^2_p	s^2_e
1	GIM	0,070	0,065	0,135	0,105	0,373	0,231	0,008	0,012	0,180
		(0,042)	(0,038)	(0,072)	(0,061)	(0,107)	(0,094)	(0,011)	(0,015)	(0,024)
2	GIM	0,226	0,273	0,499	0,323			0,007	0,011	0,188
		(0,055)	(0,054)	(0,083)	(0,057)			(0,012)	(0,018)	(0,021)
3	GIM	0,065	0,059	0,123	0,096	0,382	0,248			0,183
		(0,036)	(0,032)	(0,053)	(0,053)	(0,099)	(0,087)			(0,023)
1	ET	2,503	0,505	3,008	0,232	2,867	0,184	0,272	0,025	4,653
		(0,669)	(0,474)	(0,864)	(0,058)	(1,369)	(0,120)	(0,369)	(0,034)	(0,849)
2	ET	3,112	1,436	4,548	0,299			0,392	0,038	5,445
		(0,733)	(0,698)	(1,003)	(0,059)			(0,450)	(0,043)	(0,607)
3	ET	2,525	0,467	2,992	0,236	3,048	0,197			4,675
		(0,683)	(0,452)	(0,877)	(0,061)	(1,417)	(0,121)			(0,865)
1	GP	116	871	987	0,025	957	0,133	1030	0,196	1343
		(219)	(478)	(535)	(0,042)	(453)	(0,114)	(751)	(0,143)	(403)
2	GP	223	876	1099	0,052			1774	0,427	1265
		(262)	(479)	(600)	(0,058)			(778)	(0,175)	(428)
3	GP	287	283	570	0,067	2168	0,129			1716
		(322)	(274)	(380)	(0,072)	(880)	(0,141)			(343)

*1 = MPI + QTL (#5); 2 = MPF (#3) + QTL (#5); 3 = MPI + MPF (#3) + QTL (#5). MPI = Modelo Poligênico Infinitesimal; MPF = Modelo Poligênico Finito.

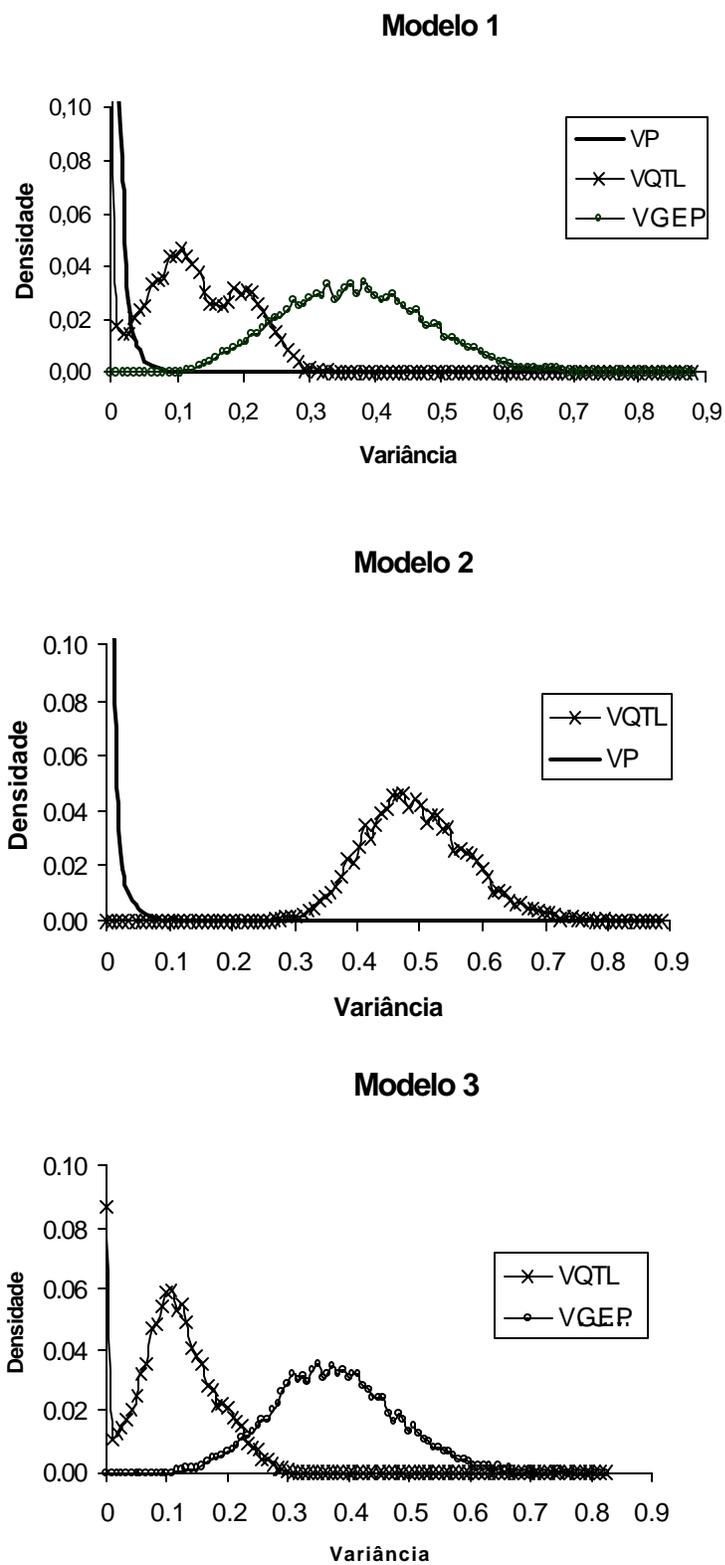


Figura 8 – Distribuições Marginais a *posteriori* para a variância genética explicada por QTL (VQTL), Gene de efeito principal (VGEP), Poligenes (VP) para a característica Gordura Intramuscular quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.

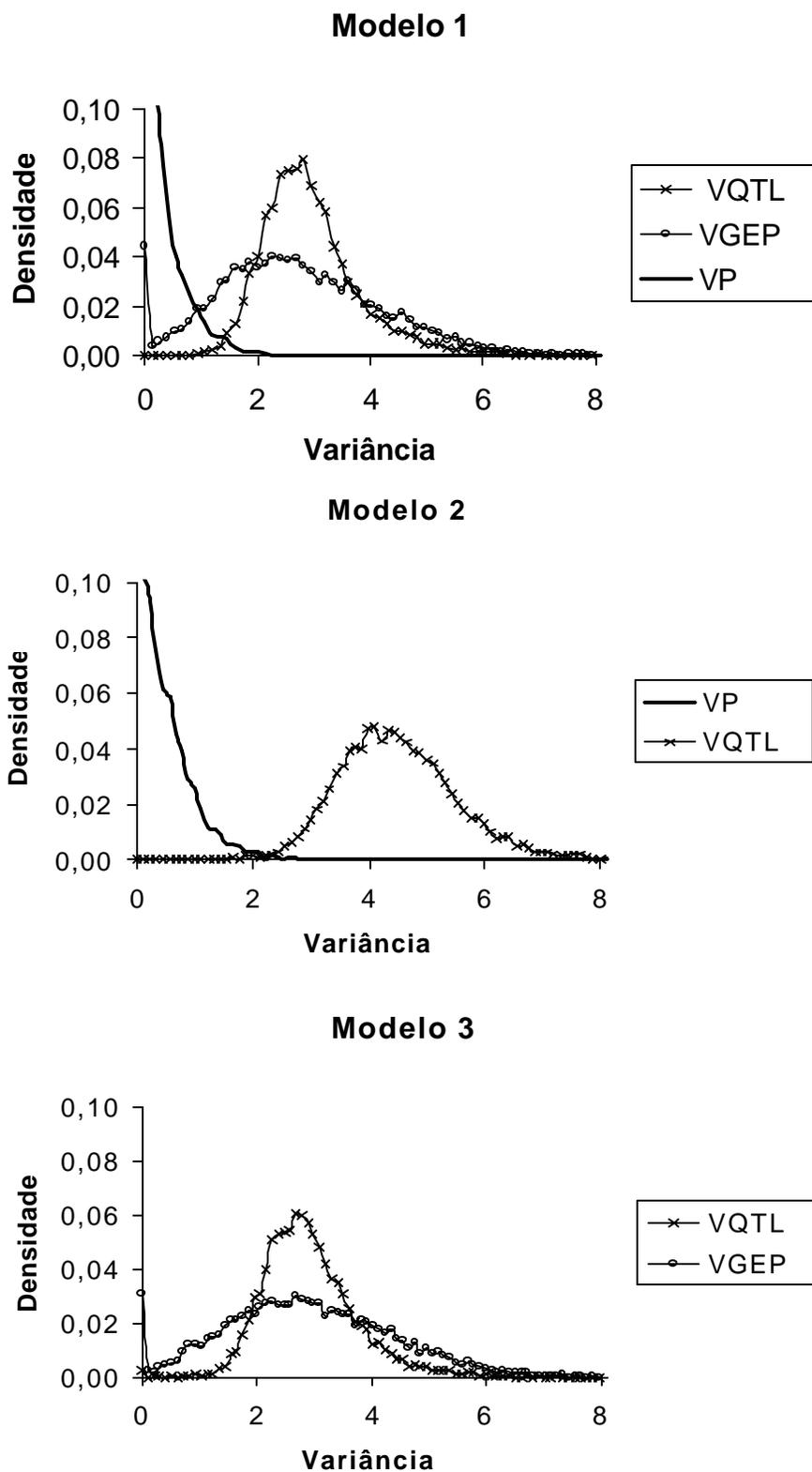


Figura 9 – Distribuições Marginais a *posteriori* para a variância genética explicada por QTL (VQTL), Gene de efeito principal (VGEP), Poligenes (VP) para a característica Espessura de Toucinho quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.

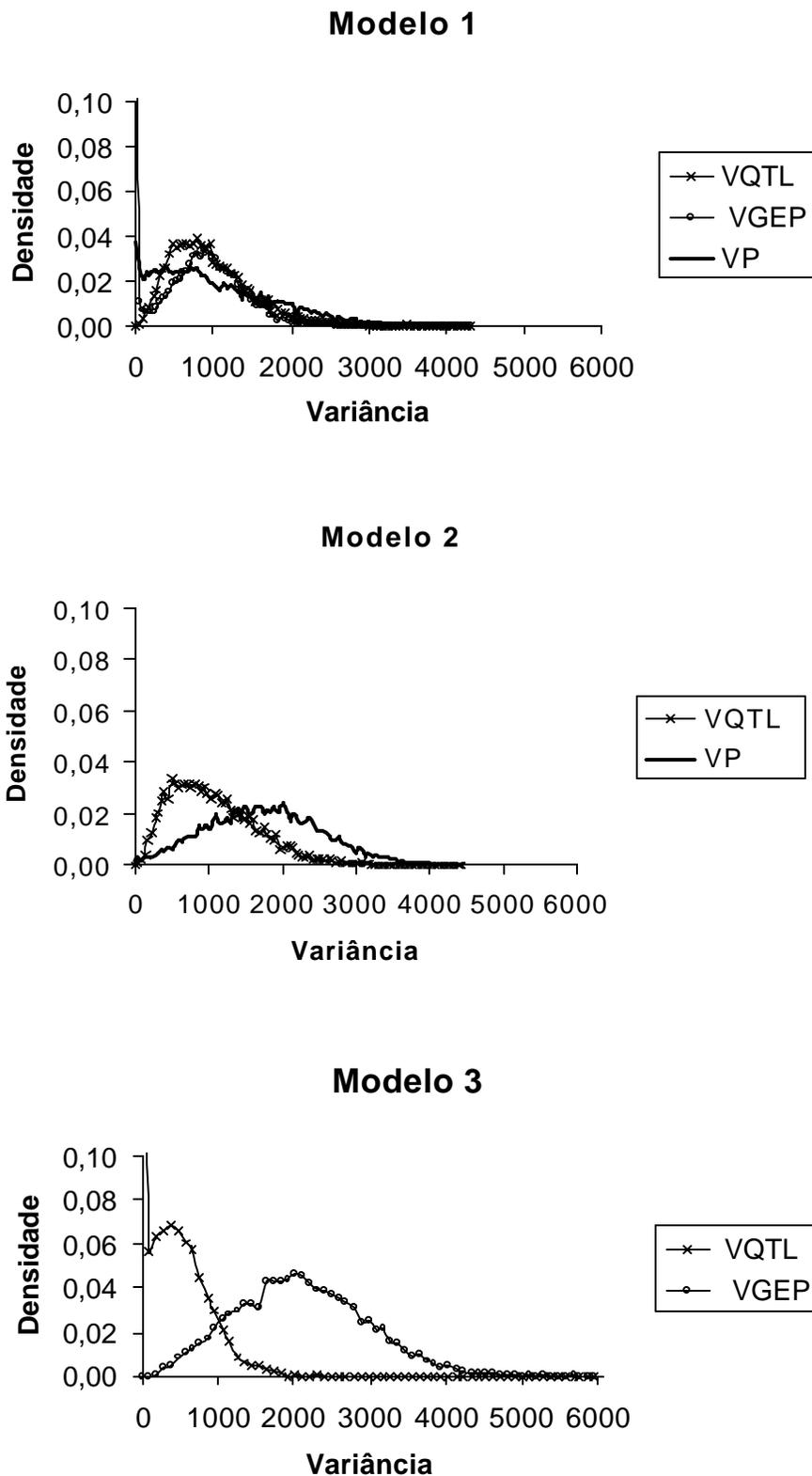


Figura 10 – Distribuições Marginais a *posteriori* para a variância genética explicada por QTL (VQTL), Gene de efeito principal (VGEP), Poligenes (VP) para a característica Ganho de Peso quando ajustou-se os Modelos 1, 2 e 3.

Também constata-se que foi possível observar uma massa significativa de variância positiva explicada por possíveis gene(s) maior(es) segregando no genoma. As variâncias explicadas por QTL e GEP para ET ao ajustar os modelos 1 (30,077 vs 28,668) e 3 (29,923 vs 30,475) foram semelhantes e a variância poligênica foi reduzida significativamente (2,715). Este resultado sugere que o ajuste do modelo 3 é suficiente para explicar a variação apresentada por esta característica e para características que possam apresentar comportamento semelhante, ou seja influenciadas por um número pequeno de genes.

O próximo passo a seguir é a incorporação de dados dos marcadores moleculares para os cromossomos não analisados neste estudo, principalmente as regiões cromossômicas que foram reportadas recentemente como portadoras de QTLs segregando (DE KONING et al., 1999; ÓVILO et al., 2000; RATTINK et al., 2000; BIDANEL et al., 2000; GRINDFLEK et al., 2001).

CONCLUSÕES

A metodologia (Bayesiana) adotada foi aplicada com sucesso na análise de informações viáveis de pedigree, fenótipo e marcadores moleculares. Ela possibilitou descrever a arquitetura genética, identificando os componentes genéticos e suas magnitudes em duas características de carcaça e uma de crescimento de suínos cruzados.

Foram identificados quatro QTLs, dois para GIM e dois para ET. Para ET os QTLs explicaram quase toda a variância genética, enquanto para GIM, os QTLs reduziram significativamente a variância poligênica.

Quando o interesse for na estimação de componentes de variância e não necessariamente na localização de QTLs, poderá ser usada a combinação dos modelos poligênico finito, infinitesimal e QTL.

A estimação de variâncias não genéticas pode ser o maior incentivo na implementação do Modelo Poligênico Finito.

Quando a presença de altas taxas de endogamia impedirem o uso do Modelo Poligênico Infinitesimal, poderá ser utilizada a combinação dos modelos poligênico finito e QTL na análise de pedigris complexos de animais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSON L, HALEY CS, ELLEGREN H, KNOTT SA, JOHANSSON M, ANDERSSON K, ANDERSSON-EKLUND L, EDFORS-LILJA I, FREDHOLM M, HAKANSSON J, LUNDSTROM K. Genetic mapping of quantitative trait loci for growth and fatness in pigs. **Science**, v. 263, p. 1771-1774, 1994.

BIDANEL J P, MILAN D, IANNUCELLI N, AMIGUES Y, BOSCHER MY, BOURGEOIS F, CARITEZ JC, GRUAND J, LE ROY P, LAGANT H, QUINTANILLA R, RENARD C, GELLIN J, OLLIVIER L, CHEVALET C. Detection of quantitative trait loci for growth and fatness in pigs. **Genetics Selection Evolution**, v. 33, p. 289-309, 2001.

BINK MCAM, UIMARI P, SILLANPÄÄ MJ, JANSS LLG, JANSEN RC. Multiple QTL mapping in related plant populations via a pedigree analysis approach. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 104, p. 751-762, 2002a.

BINK MCAM, UIMARI P, TE PAS, MFW, VERBURG F, JANSS LLG. Statistical Inference on Genetic Response in selection lines using Bivariate finite polygenic and QTL models, **7th world Congress on Genetics Applied to Livestock Production**, August 19-23, Montpellier, France. 2002b.

BINK MCAM, VAN ARENDONK JAM. Detection of quantitative trait loci in outbreed population with incomplete marker data. **Genetics**, v. 151, p. 509-520, 1999.

DE BOER IJM, HOECHELE I. Genetic evaluation methods for populations with dominance and inbreeding, *Theor. Appl.Genet.*, 1993; v.86, p.245-258.

DE KONING D, RATTINK AP, HARLIZIUS B, VAN ARENDONK AMJ, BRASCAMP EW, GROENEN AM. Detection and characterization of quantitative trait loci for meat quality traits in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 79, p. 2812-2819, 2001.

DE KONING DJ, JONSS LLG, RATTINK AP, VAN GERS PAM, DE VRIES BJ, GROENEN MAM, VAN DER POEL JJ, DE GROOT PN, BRASCAMP EW, VAN ARENDONK JAM. Detection of quantitative trait loci for backfat thickness and intramuscular fat content in pigs (SUS SCROFA). **Genetics**, v. 152, p. 1679-1690, 1999.

FERNANDO RL, STRICKER C, ELSTON RL. The finite polygenic mixed model an alternative formulation for the mixed model of inheritance. **Theoretical and Applied Genetics**, v. 88, p. 573-580, 1994.

FISHER RA. The Correlation Between relatives on the supposition of Mendelian inheritance. **Royal Society**, v. 52, p. 399-433, 1918.

GEORGES M, NIELSEN D, MACKINNON M. Mapping quantitative trait loci controlling milk production in dairy cattle by exploiting progeny testing. **Genetics**, v. 139, p. 907-920, 1995.

GERBENS F, JANSEN A, VAN ERP AJM, HARDERS F, MEUWISSEN THE, . The adipocyte fatty acid-binding protein locus: characterization and association with intramuscular fat content in pigs. **Mammalian Genome**, v. 9, p. 1022-1026, 1998.

GERBENS F, DE KONING DJ, HARDERS FL, MEUWISSEN THE, . JANSS LLG. Effect of adipocyte and heart fatty acid-binding protein genes on intramuscular fat and backfat content in Meishan crossbred pigs. **Journal Animal Science**, v. 78, p. 552-559, 2000.

GREEN PJ. Reversible jumping Markov chain Monte Carlo computation and Bayesian model determination. **Biometrics**, v. 82, p. 711-732, 1995.

GRINDFLEK E, SZYDA J, LIU Z, LIEN S. Detection of quantitative trait loci for meat quality in a commercial slaughter pig cross. **Mammalian Genome**, v. 12, p. 299-304, 2001.

HENDERSON CR. A simple method for the inverse of a numerator relationship matrix used in prediction of breeding values. **Biometrics**, v. 32, p. 69-83, 1976.

HOVENIER R, KANIS E, VAN ASSELDONK T, WESTERINK N. Breeding for pig Meat Quality in halothane-negative populations – A review. **Pig News and Information**, v. 14, p. 17-25, 1993.

JANSS LLG, VAN ARENDONK JAM, BRASCAMP EW. Bayesian statistical analyses for presence of single genes affecting meat quality traits in a crossed pig population. **Genetics**, v. 145, p. 395-408, 1997.

KNOTT SA, MARKLUND L, HALEY CS, ANDERSSON K, DAVIES K, ELLEGREN H, FREDHOLM M, HANSSON I, HOYHEIM B, LUNDSTRÖM K, MOLLER M, ANDERSSON L. Multiple marker mapping of quantitative trait loci in cross between outbred wild boar and Large White pigs. **Genetics**, v. 149, p. 1069-1080, 1998.

LANDE R, The minimum number of genes contributing to quantitative variation between and within populations. **Genetics**, v. 99, p. 541-553, 1981.

LANGE K, MATTHYSSE S. Simulation of pedigree genotypes by random walks. . **The American Journal of Human Genetics**, v. 45, p. 959-970, 1989.

Lange K. An approximate model of polygenic inheritance. **Genetics**, v. 147, p. 1423-1430, 1997.

LEE JK, THOMAS DC. Performance of Markov chain-Monte Carlo approaches for mapping genes in oligogenic models with an unknown number of loci **The American Journal of Human Genetics**, v. 67, p. 1232–1250, 2000.

MALEK M, DEKKERS JCM, LEE HK, BAAS TJ, ROTSCCHILD MF. A molecular genome scan analysis to identify chromosomal regions influencing economic traits in the pig. I. Growth and body composition. **Mammalian Genome**, v. 12, p. 630-636, 2001.

MARKLUND L, JOHANSSON MOLLER M, HOYHEIM B, DAVIES W, FREDHOLM M, JUNEJA RK, MARIANI P, COPPIETERS W, ELLEGREN H, ANDERSSON L. A comprehensive linkage map of the pig based on a wild pig Large White intercross. **Animal Genetics**, v. 27, p. 255-269, 1996.

MARKLUND L, NYSTRÖM PE, STERN S, ANDERSSON-EKLUND L, ANDERSSON L. Confirmed quantitative trait loci for fatness and growth on pig chromosome 4. **Heredity**, v. 83, p. 134-141, 1999.

MILAN D, BIDANEL JP, LE ROY P. Current status of QTL detection in Large White x Meishan crosses in France. **Proceeding of the 6th world Congress on the Quantitative Genetics of Livestock**, Armidale, Australia. v.26, p.414-417, 1998.

MOSER G, MUELLER E, BEECKMANN P, YUE G, GELDERMANN H. Mapping of QTL in F₂ generations of wild bor, Pietrain and Meishan pigs. **Proceedings of the 6th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production**, Armidale, Australia. v.26, p.478-481, 1998.

ÓVILO C, PEREZ-ENCISO M, BARRAGAN C, CLOP A, RODRIGUEZ MC, OLIVER M A, TORO M A, NOGUERA J L. A QTL for intramuscular fat and backfat thickness is located on porcine chromosome 6. **Mammalian Genome**, v. 11, p. 344-346, 2000.

RATTINK AP, DE KONING DJ, FAIVRE M, HARLIZIUS B, VAN ARENDONK J A, GROENEN MA. Fine mapping and imprinting analysis for fatness trait QTL in pigs. **Mammalian Genome**, v. 11, p. 656-661, 2000.

ROHRER GA, KEELE G. Identification of quantitative trait loci affecting carcass composition in swine: I. Fat deposition traits. **Journal Animal Science**, v. 76, p. 2247-2254, 1998.

ROHRER GA. Identification of quantitative trait loci affecting birth characters and accumulation of backfat and weight in Meishan-White Composite resource population. **Journal of Animal Science**, v. 78, p. 2547-2553, 2000.

SILLANPÄÄ MJ, ARJAS E. Bayesian mapping of multiple quantitative trait loci from incomplete inbred line cross data. **Genetics**, v. 148, p. 1373-1388, 1998.

SILLANPÄÄ MJ, ARJAS E. Bayesian mapping of multiple quantitative trait loci from incomplete outbred offspring data. **Genetics**, v. 151, p. 1605-1619, 1999.

STEPHENS DA E FISCH RD. Bayesian analysis of quantitative trait locus data using reversible jump Markov chain Monte Carlo. **Biometrics**, v. 54, p. 1334-1347, 1998.

SOBEL E, LANGE K. Descent graphs in pedigree analysis: applications to haplotyping, location scores, and marker-sharing statistics. **The American Journal of Human Genetics**, v. 58, p. 1323-1337, 1996.

SZYDA J, LIU Z, GRINDFLEK E, LIEN S. Application of a mixed inheritance model to the detection of quantitative trait loci in swine. **Journal of Applied Genetics**, v. 43, p. 69-83, 2002.

THOMPSON EA, SKOLMICK MH. Likelihoods on complex pedigrees for quantitative traits. **Proc. Of the International Conference on Quantitative Genetics. (ed. Pollack E, Kempthorne O, Boiley Jr TB) p. 815-818.** Ames, Iowa State University Press. 1977.

THOMPSON EA. Monte Carlo likelihood in genetic mapping. **Statistics Science**, v. 9, p. 903-908, 1994.

UIMARI P, HOESCHELE I. Mapping linked quantitative trait loci using Bayesian analysis and Markov chain Monte Carlo algorithms. **Genetics**, v. 146, p. 735-743, 1997.

UIMARI P, SILLANPÄÄ M. A Bayesian MCMC linkage analysis with segregation indicators for complex pedigrees. **Genetics Epidemiologie**, v. 21, p. 224-242, 2001.

WANG L, YU TP, TUGGLE CK, LIU HC, ROTHSCHILD MF. A directed search for quantitative trait loci on chromosomes 4 and 7 in pigs. **Journal of Animal Science**, v. 76, p. 2560-2567, 1998.

WALLING GA, ARCHIBALD AL, VISSCHER PM, HALEY CS. Mapping of quantitative trait loci on chromosome 4 in a Large White x Meishan pig F₂ population. **Proceedings of the 6th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production**, Armidale, Australia. v. 23, p. 519-522, 1998.

WARRIS PD, BROWN SN, FRANKLIN JG, KESTIN SC. The thickness and quality of backfat in various pig breeds and their relationship to intramuscular fat and the setting of the joints from the carcasses. **Meat Science**, v. 28, p. 21-29, 1990.

YI N, XU S. Bayesian mapping of quantitative trait loci for complex binary traits. **Genetics**, v. 155, p. 1391-1403, 2000.

CAPÍTULO 4

IMPLICAÇÕES

IMPLICAÇÕES

No presente estudo, foi utilizada uma metodologia Bayesiana incorporando informações de pedigree, fenótipo e moleculares. O método acomoda a robustez das estruturas complexas dos dados de genealogia, e propicia uma completa flexibilidade na estimação do número de QTLs em cromossomos múltiplos. Com base nesta nova metodologia é possível conhecer três fontes de variância genética: as explicadas por QTL, pelo gene de efeito principal e pelos poligenes.

Com a metodologia apresentada, espera-se que o uso da análise de segregação e de ligação se tornem uma valiosa ajuda no melhoramento animal para a identificação de genes de efeito principal e QTLs que afetam as características quantitativas. A análise de segregação pode ser usada para complementar a análise de ligação, tendo em vista que cada método tem suas vantagens e desvantagens em situações particulares.

Antes de serem usadas as informações moleculares para identificação de QTLs que controlam as características de interesse econômico, a descoberta de genes de efeito principal com o uso de análises de segregação pode dirigir o trabalho de identificação de genótipos para populações e assim aumentar a probabilidade de descobrir QTLs quando se usa marcadores moleculares.

A análise de segregação será valiosa para análise de dados de campo que são coletados principalmente para vários propósitos. Em tais situações, marcadores genéticos não estão geralmente disponíveis, enquanto dados fenotípicos são abundantes. Em contraste, a análise de ligação seria um método típico para se analisar experimentos pequenos onde são obtidos marcadores genéticos. Quando possuímos um grande número de dados de animais, sendo alguns genotipados para marcadores genéticos, parece apropriada uma combinação de ambas as metodologias. Quando se procura genes funcionais, existe alguma diferença sutil entre os métodos: análise de segregação identifica um gene funcional diretamente e o animal pode ser genotipado para tal gene funcional, enquanto que a análise de ligação é baseada em associações. Então, para ajudar os geneticistas moleculares na identificação de genes funcionais que afetam características quantitativas, os dois métodos poderiam ser usados em combinação.

Foram identificados QTLs para gordura intramuscular e espessura de toucinho, e possíveis genes de efeito principal segregando na população para estas características e

também para GP. A melhoria da qualidade de carcaça por meio da seleção tradicional é complicada, freqüentemente, porque a maioria das características só podem ser medidas em animais abatidos. A descoberta de genes que afetam estas características permite a caracterização do potencial genético do animal sem necessidade de abate-lo e até mesmo em animais por nascer. O uso destas informações em programas de seleção poderá ajudar a reduzir a variação na composição e qualidade da carcaça. Além disso, a exploração de novos cromossomos permite a descoberta de novas regiões cromossômicas, propiciando a personalização de programas de cruzamento e, portanto, a diferenciação de carcaças de suínos para mercados específicos. Este estudo mostra os benefícios de analisar dados experimentais usando diferentes modelos genéticos. A evidência estatística para a presença de QTL segregando poderá variar e a verificação é necessária antes da implementação em programas comerciais de melhoramento.