

Mapeamento de QTL para características de crescimento de suínos por meio de modelos de regressão aleatória

Valeria Rosado Pinheiro⁽¹⁾, Fabyano Fonseca e Silva⁽¹⁾, Simone Eliza Facioni Guimarães⁽¹⁾, Marcos Deon Vilela de Resende⁽²⁾, Paulo Sávio Lopes⁽¹⁾, Cosme Damião Cruz⁽¹⁾ e Camila Ferreira Azevedo⁽¹⁾

⁽¹⁾Universidade Federal de Viçosa, Avenida P.H. Rolfs, s/nº, Campus Universitário, CEP 36570-000 Viçosa, MG. E-mail: valeriarosado@yahoo.com.br, fabyanofonseca@ufv.br, sfacioni@ufv.br, plopes@ufv.br, cdcruz@ufv.br, camila.azevedo@ufv.br

⁽²⁾Embrapa Florestas, Estrada da Ribeira, Km 111, Caixa Postal 319, CEP 83411-000 Colombo, PR. E-mail: marcos.deon@gmail.com

Resumo – O objetivo deste trabalho foi avaliar eficiência de modelos de regressão aleatória (MRA) para detectar locus de características quantitativas (QTL) para características de crescimento, em suínos. Utilizou-se uma população divergente F2 Piau x Comercial. A eficiência da metodologia proposta na detecção de QTL foi comparada à da metodologia tradicional de regressão por intervalo de mapeamento. Para tanto, utilizaram-se MRA com efeitos aleatórios poligênicos, de ambiente permanente e de QTL, tendo-se utilizado o enfoque de matriz de covariância “identical-by-descent” associada aos efeitos de QTL. Testou-se a significância dos efeitos de QTL mediante a razão de verossimilhanças, tendo-se considerado o modelo como completo quando houve efeito de QTL, ou nulo, quando não. A comparação entre os modelos foi feita nas posições dos marcadores (seis marcadores microssatélites) e nas intermediárias, entre os marcadores. O MRA detectou QTL significativo na posição 65 cM do cromossomo 7 e, portanto, foi mais eficiente que a metodologia tradicional, que não detectou QTL significativo em nenhum dos fenótipos avaliados. A metodologia proposta possibilitou a detecção de QTL com efeito sobre toda a trajetória de crescimento, dentro da amplitude de idade considerada (do nascimento aos 150 dias).

Termos para indexação: *Sus scrofa*, curvas de crescimento, dados longitudinais, “identical-by-descent”, locos de características quantitativas, seleção assistida por marcadores.

QTL mapping for growth traits of pigs using random regression models

Abstract – The objective of this work was to evaluate the efficiency of random regression models (RRM) to detect quantitative trait loci (QTL) for growth traits in pigs. An outbreed F2 Piau x Commercial population was used. The efficiency of the proposed methodology for QTL detection was compared to the traditional methodology of regression interval mapping. In order to do that, RRM with random polygenic effects of permanent environment and of QTL were used with the approach of the covariance matrix identical-by-descent, associated to the QTL effects. The significance of QTL effects was tested by the likelihood ratio, considering the described model as being complete when there was significant QTL effect, and null, when there was not. Comparison between models was made at the positions of the markers (six microsatellite markers) and at the intermediate positions between them. The RRM allowed the detection of a significant QTL at the position 65 cM of chromosome 7 and, therefore, it was considered more efficient than traditional method, which did not identify any significant QTL in any of the evaluated phenotypes. The proposed methodology enabled the detection of QTL affecting all growth trajectory within the considered age range (from birth to 150 days)

Index terms: *Sus scrofa*, growth curves, longitudinal data, identical-by-descent, quantitative trait loci, marker-assisted selection.

Introdução

Entre os animais domésticos de interesse zootécnico, os suínos (*Sus scrofa domesticus*) são uma das espécies que mais tem se beneficiado do progresso no conhecimento do genoma, por meio de investimentos diretos em pesquisas e da rápida conversão das informações adquiridas em ferramentas aplicadas à seleção. Na base

de dados PigQTLdb (Hu et al., 2013) (National Animal Genome Research Program, 2012) são reportados, até o momento, 7.451 locus de características quantitativas (QTL), para as mais variadas características, em diferentes populações de suínos.

Embora haja muitos estudos voltados para a busca de QTL com efeito sobre características de crescimento em suínos (Pires et al., 2006; Edwards et al., 2008),

a maioria utiliza dados fenotípicos referentes ao peso corporal em idades específicas, ou a ganhos de peso médio. Desse modo, é interessante que se avaliem, simultaneamente, todas as informações de crescimento, em diferentes tempos, uma vez que o enfoque em dados longitudinais pode contribuir para a compreensão da arquitetura genética de toda a trajetória de crescimento.

Recentemente, Edwards et al. (2008) utilizaram a metodologia de modelos de regressão com coeficientes aleatórios em conjunto com informações moleculares, para modelar o crescimento de suínos de uma população F2 composta por animais Duroc x Pietrain, e obtiveram um total de 22 QTL identificados a 5% de probabilidade. Tendo em vista o sucesso da metodologia, Lund et al. (2008) também apresentaram uma proposta de análise de QTL para características longitudinais, baseada em modelos de regressão aleatória com efeito aleatório de QTL. Estes autores verificaram, via simulação de dados, que esta abordagem longitudinal melhora consideravelmente o poder de detecção de efeitos de QTL variáveis no tempo, em comparação ao modelo tradicional univariado (ajustado separadamente em cada tempo). Apesar de ter utilizado regressão com coeficientes aleatórios para a detecção de QTL em suínos, a metodologia proposta por Edwards et al. (2008) não contemplou o enfoque de matriz "identical-by-descent" (IBD) (Pérez-Enciso & Misztal, 2004) apresentado por Lund et al. (2008). Além disso, não há conhecimento da aplicação desta última proposta a dados reais de populações de suínos, nem de sua comparação com metodologias tradicionais de detecção de QTL, como o método de regressão por intervalos de mapeamento (Bovenhuis et al., 1997).

O objetivo deste trabalho foi avaliar eficiência de modelos de regressão aleatória (MRA) para detectar locus de características quantitativas (QTL) para características de crescimento, em suínos.

Material e Métodos

Os dados fenotípicos foram obtidos da Granja de Melhoramento de Suínos do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal de Viçosa (UFV), Minas Gerais, no período de novembro de 1998 a julho de 2001. Foram geradas duas famílias, provenientes do cruzamento de 18 fêmeas originadas de linhagem desenvolvida na UFV (obtida do acasalamento de animais das raças comerciais Landrace, Large White e Piétrain, selecionados para características de

desempenho) com dois machos da raça naturalizada brasileira Piau. A geração F1 nasceu entre março e maio de 1999. Entre os machos F1, foram selecionados 11 varrões provenientes de diferentes leitegadas, que foram acasalados com 54 fêmeas F1. Os acasalamentos ocorreram entre fevereiro e outubro de 2000, para a produção da geração F2, nascida entre junho de 2000 e fevereiro de 2001. Assim, foram obtidos cerca de 620 animais F2.

Os animais foram submetidos a manejo padrão da Granja de Melhoramento de Suínos da UFV (Pires et al., 2006), e as seguintes características fenotípicas de desempenho foram mensuradas na geração F2: peso ao nascer (PN); peso aos 21 dias (P21); peso aos 42 dias (P42); peso aos 63 dias (P63); peso aos 77 dias (P77); peso aos 105 dias (P105); peso ao abate (PA); e peso aos 150 dias, com aproximadamente 65 kg de peso vivo.

Os mapas de ligação, com o conjunto de estimativas das distâncias de cada marcador dentro de cada cromossomo, foram construídos por meio do programa livre Crimap (Lander; Green, 1987), tendo-se utilizado os marcadores microssatélites S0025, S0064, S0102, SW252, SW632 e S0212 presentes no cromossomo 7 (*Sus scrofa* "chromosome"). Sousa et al. (2011) apresentam uma descrição detalhada desses marcadores, e o cromossomo 7 foi utilizado por apresentar vários QTL reportados para características de desempenho (Rohrer, 2000; Koning et al., 2001; Quintanilla et al., 2002; Sanchez et al., 2006).

No presente trabalho, o seguinte modelo foi considerado:

$$y_{ij} = \mu + \sum_{m=0}^{k_u} u_{im} \phi_m(t_{ij}) + \sum_{m=0}^{k_p} p_{im} \phi_m(t_{ij}) + \sum_{m=0}^{k_w} w_{im} \phi_m(t_{ij}) + e_{ij}, \quad (1)$$

em que, y_{ij} é o peso do animal i ($i = 1, 2, \dots, n$) no tempo j ($j = 1, 2, \dots, s$), sendo este tempo indicado por t_{ij} ; μ é o conjunto de efeitos fixos de grupos contemporâneos (sexo, lote e genótipo do gene halotano); u_{im} , p_{im} e w_{im} são os coeficientes de regressão aleatória, respectivamente, dos efeitos poligênico, de ambiente permanente e genético aditivo de QTL para o animal i , sendo m o índice correspondente ao grau de cada função polinomial de Legendre; $\phi_m(t_j)$ é a variável a ser avaliada; k_u , k_p e k_w correspondem, respectivamente, aos graus dos polinômios relacionados aos efeitos poligênicos, de ambiente permanente e genético de QTL; e e_{ij} é o termo de erro aleatório.

A estrutura de covariância para o modelo apresentado em (1) é dada por:

$$\begin{aligned} \text{Cov}(y_{ij}, y_{ij'}) &= \sum_{m=0}^{k_u} \sum_{m'=0}^{k_u} \text{Cov}(u_{im}, u_{im'}) \phi_m(t_{ij}) \phi_{m'}(t_{ij'}) + \\ &+ \sum_{m=0}^{k_p} \sum_{m'=0}^{k_p} \text{Cov}(p_{im}, p_{im'}) \phi_m(t_{ij}) \phi_{m'}(t_{ij'}) + \\ &+ \sum_{m=0}^{k_w} \sum_{m'=0}^{k_w} \text{Cov}(w_{im}, w_{im'}) \phi_m(t_{ij}) \phi_{m'}(t_{ij'}) + \text{Cov}(e_{ij}, e_{ij'}). \end{aligned}$$

Em notação matricial, o modelo (1) é dado por, $y = \mu + Z_u u + Z_p p + Z_w w + e$, (2) em que: y é o vetor de observações longitudinais individuais, sendo n os indivíduos com S_i avaliações (pois o número de medidas não precisa ser o mesmo para todos os animais), $y = (y_{11}, \dots, y_{1s_1}, \dots, y_{21}, \dots, y_{2s_2}, \dots, y_{n1}, \dots, y_{ns_n})'$; μ é o vetor de efeitos fixos; u é o vetor de dimensão $(k_u+1)n$ de coeficientes de regressão aleatória dos efeitos poligênicos, $u = (u_{10}, \dots, u_{1k_u}, \dots, u_{n0}, \dots, u_{nk_u})'$; p é o vetor de dimensão $(k_p+1)n$ de coeficientes de regressão aleatória dos efeitos de ambiente permanente, $p = (p_{10}, \dots, p_{1k_p}, \dots, p_{n0}, \dots, p_{nk_p})'$; w é o vetor de dimensão $(k_w+1)n$ de coeficientes de regressão aleatória dos efeitos genéticos de QTL, $w = (w_{10}, \dots, w_{1k_w}, \dots, w_{n0}, \dots, w_{nk_w})'$; e Z_u , Z_w e Z_p são, respectivamente, as matrizes de incidência para os coeficientes polinomiais representativos dos efeitos poligênicos, genético de QTL e de ambiente permanente. As dimensões de Z_u , Z_p e Z_w são dadas, respectivamente, por $S \times n(k_u+1)$, $S \times n(k_p+1)$ e $S \times n(k_w+1)$, sendo $S = \sum_{i=1}^n s_i$, ou seja, a soma do número de medidas de todos os indivíduos.

As distribuições de probabilidade associadas aos coeficientes de regressão aleatória foram especificadas de acordo com Macgregor et al. (2005) e admitem que: $u \sim N(0, A \otimes K_u)$, sendo A a matriz de parentesco entre os animais e K_u uma matriz de dimensão $(k_u+1) \times (k_u+1)$ de covariâncias entre coeficientes de regressão dos diferentes graus para os efeitos poligênicos; $p \sim N(0, I_n \otimes K_p)$, sendo I_n uma matriz identidade de ordem n e K_p uma matriz de dimensão $(k_p+1) \times (k_p+1)$ de covariâncias entre coeficientes de diferentes graus para os efeitos de ambiente permanente; e $w \sim N(0, Q \otimes K_w)$, sendo Q a matriz IBD genética e K_w uma matriz de dimensão $(k_w+1) \times (k_w+1)$ de covariâncias entre coeficientes de diferentes graus para os efeitos genotípicos de QTL.

As matrizes IBD alélicas, G_v , foram obtidas por meio do aplicativo computacional QXPAK (Pérez-Enciso &

Misztal, 2004), que considerou a metodologia discutida a seguir. Em uma população formada pelo cruzamento entre duas raças C e D, um indivíduo i apresenta, em um determinado loco, respectivamente, os alelos paternos e maternos g_i^p e g_i^m , cujos efeitos aditivos são v_i^p e v_i^m . A covariância entre estes efeitos, tendo-se considerado o loco em questão, provenientes de dois indivíduos diferentes, i e q , é definida por,

$$\begin{aligned} \text{Cov}(v_i^h, v_q^h) &= \frac{1}{2} \sum_{h=1}^2 \sum_{h'=1}^2 P(v_i^h \equiv v_q^{h'} | v_i^h \in C) \sigma_C^2 + \\ &+ \frac{1}{2} \sum_{h=1}^2 \sum_{h'=1}^2 P(v_i^h \equiv v_q^{h'} | v_i^h \in D) \sigma_D^2 \end{aligned} \quad (3),$$

em que: $P(v_i^h \equiv v_q^{h'} | v_i^h \in C)$ é a probabilidade dos alelos g_i^h e $g_q^{h'}$, cujos efeitos aditivos são $(v_i^h$ e $v_q^{h'})$, serem idênticos por descendência e provenientes da raça C; h é o índice que representa a origem paterna ($h=1$) e materna ($h=2$); e σ_C^2 é a variância dos efeitos aditivos para a raça C. A mesma notação é assumida para a raça D.

Para estimar as probabilidades $P(v_i^h \equiv v_q^{h'} | v_i^h \in C)$ e $P(v_i^h \equiv v_q^{h'} | v_i^h \in D)$, o programa utiliza procedimento de amostragem Gibbs, cuja descrição detalhada é apresentada em Pérez-Enciso et al. (2000). Uma vez obtidas essas estimativas, a matriz G_v de dimensão $2n \times 2n$, denominada de IBD alélica, é confeccionada para cada posição do cromossomo considerada, dada por:

$$G_v = \begin{pmatrix} \text{Cov}(v_1^1, v_1^1) & \text{Cov}(v_1^1, v_1^2) & \text{Cov}(v_1^1, v_2^1) & \text{Cov}(v_1^1, v_2^2) & \dots & \text{Cov}(v_1^1, v_n^1) & \text{Cov}(v_1^1, v_n^2) \\ \text{Cov}(v_1^2, v_1^1) & \text{Cov}(v_1^2, v_1^2) & \text{Cov}(v_1^2, v_2^1) & \text{Cov}(v_1^2, v_2^2) & \dots & \text{Cov}(v_1^2, v_n^1) & \text{Cov}(v_1^2, v_n^2) \\ \text{Cov}(v_2^1, v_1^1) & \text{Cov}(v_2^1, v_1^2) & \text{Cov}(v_2^1, v_2^1) & \text{Cov}(v_2^1, v_2^2) & \dots & \text{Cov}(v_2^1, v_n^1) & \text{Cov}(v_2^1, v_n^2) \\ \text{Cov}(v_2^2, v_1^1) & \text{Cov}(v_2^2, v_1^2) & \text{Cov}(v_2^2, v_2^1) & \text{Cov}(v_2^2, v_2^2) & \dots & \text{Cov}(v_2^2, v_n^1) & \text{Cov}(v_2^2, v_n^2) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \text{Cov}(v_n^1, v_1^1) & \text{Cov}(v_n^1, v_1^2) & \text{Cov}(v_n^1, v_2^1) & \text{Cov}(v_n^1, v_2^2) & \dots & \text{Cov}(v_n^1, v_n^1) & \text{Cov}(v_n^1, v_n^2) \\ \text{Cov}(v_n^2, v_1^1) & \text{Cov}(v_n^2, v_1^2) & \text{Cov}(v_n^2, v_2^1) & \text{Cov}(v_n^2, v_2^2) & \dots & \text{Cov}(v_n^2, v_n^1) & \text{Cov}(v_n^2, v_n^2) \end{pmatrix}$$

O aplicativo computacional QXPAK armazena cada matriz G_v (uma para cada posição k do cromossomo) em arquivos denominados zran.k; por exemplo, para a posição 1, esta matriz é armazenada no arquivo zran.10000, para a posição 2, no arquivo zran.20000, e assim continuamente até a última posição. Dessa forma, as matrizes Q foram obtidas por meio da equação proposta por Nagamine (2005): $Q = (1/2) T G_v T'$ de dimensão $n \times n$, em que $T = I \otimes [1 \ 1]$ e I é uma matriz identidade. O pacote R (R Development Core Team, 2011) foi utilizado para confeccionar essas matrizes após a importação dos arquivos zran gerados anteriormente pelo

aplicativo computacional QXPAK. Uma vez obtidas as matrizes Q (uma para cada posição), estas foram exportadas com extensão .dat, para serem invertidas mediante opção “invert” do aplicativo computacional Wombat (Meyer, 2007). Assim, as matrizes Q^{-1} foram utilizadas, posteriormente, pela opção “generalized inverse covariance matrix” (GIN) do programa, a qual possibilitou a incorporação de efeitos aleatórios extras, como é o caso do efeito genotípico de QTL (w), em modelos de regressão aleatória.

O método de estimação considerado foi o da máxima verossimilhança restrita (REML), o qual visa maximizar a função de verossimilhança, restritamente aos efeitos aleatórios do modelo. Para tanto, o aplicativo computacional Wombat (Meyer, 2007) utilizou o algoritmo de maximização “average information” (AI) proposto por Johnson & Thompson (1995).

Para se inferir sobre a presença de QTL, foi empregado o teste de razão de verossimilhanças (RV), cuja estatística é dada por: $\log RV = -2\ln(L_0/L_1)$, em que L_0 e L_1 são, respectivamente, os valores da função de verossimilhança maximizada para os modelos sem e com efeito de QTL. A distribuição qui-quadrado (χ^2) com d graus de liberdade, sendo d a diferença entre o número de parâmetros dos dois modelos, foi utilizada para obtenção do valor limite (“threshold”) aproximado, via correção de Bonferroni (Uemoto et al., 2008), sendo $\chi^2_{0,05/11} = \chi^2_{0,0045}$ o valor correspondente a $\alpha=0,05$, uma vez que o teste está sendo aplicado em cada uma das 11 posições do cromossomo 7 (Figura 1). Esta aproximação foi realizada em razão das dificuldades práticas de se utilizar o método de permutação proposto por Churchill & Doerge (1994), pois, no presente trabalho, a complexidade do modelo de regressão aleatória inviabiliza a aplicação de grande número de repetições, cada uma considerando um arquivo de dados diferentes, provenientes da aleatorização (permutação) sugerida.

No teste de χ^2 , a definição da quantidade d é baseada no fato de se considerarem diferentes graus (k_w) para os polinômios de Legendre, na modelagem dos efeitos



Figura 1. Diagrama do cromossomo 7 (*Sus scrofa* “chromosome”). Posições nas quais os modelos com e sem QTL foram comparados pelo teste de razão de verossimilhança. As setas indicam as posições dos marcadores microsatélites S0025, S0064, S0102, SW252, SW632 e S0212.

alélicos de QTL. Isso porque foram fixados os graus dos polinômios dos efeitos poligênicos e de ambiente permanente em 3 (ou seja, $k_u=k_p=3$), conforme Lund et al. (2008), e variou-se o grau do efeito de QTL, de forma a definir os modelos de regressão aleatória (MRA), RA0 ($k_w=0$), RA1 ($k_w=1$), RA2 ($k_w=2$) e RA3 ($k_w=3$). Assim, inicialmente, comparou-se o modelo RA1 (efeito linear de QTL) com o modelo RA0 (modelo 1 sem efeito de QTL, ou seja, modelo nulo), e, em seguida, o RA2 com o RA1, e o RA3 com o RA2.

Ainda em relação a essas comparações, o ideal seria realiza-las para cada posição dentro do cromossomo. Porém, em razão do grande número de comparações, primeiramente, foram feitas comparações nas posições em que se encontram os marcadores e nas posições intermediárias entre estes (Silva et al., 2011) (Figura 1).

Uma vez que os dados de desempenho compreendem medidas de peso vivo avaliadas, aproximadamente, de 21 em 21 dias, e tendo em vista que os MRA permitem calcular a herdabilidade resultante do efeito de QTL (h_w^2) para pesos em idades não observadas, é possível obter esses valores para cada dia, até 150 dias, ou seja, $t = 1, 2, \dots, 150$. Este procedimento foi realizado por que, para alguns tempos não avaliados, ou para determinadas regiões da curva de crescimento, pode ser possível encontrar altos valores para h_w^2 , os quais são grande fonte de informação para a implementação da seleção assistida por marcadores. Para obter a herdabilidade, utilizou-se a seguinte expressão, na qual ϕ_t corresponde à matriz de incidência dos dias de interesse:

$$\hat{h}_w^2 = \frac{\hat{\sigma}_{w_t}^2}{\hat{\sigma}_{u_t}^2 + \hat{\sigma}_{p_t}^2 + \hat{\sigma}_{w_t}^2 + \hat{\sigma}_{e_t}^2}, \text{ em que: } \hat{\sigma}_{u_t}^2 = \phi_t' \hat{K}_u \phi_t, \\ \hat{\sigma}_{p_t}^2 = \phi_t' \hat{K}_p \phi_t \text{ e } \hat{\sigma}_{w_t}^2 = \phi_t' \hat{K}_w \phi_t.$$

A matriz de covariância genética envolvendo várias idades é dada por $G = \Phi \hat{K} \Phi'$. A matriz Φ (que contém vetores ϕ_t) é função de Λ , a matriz dos polinômios de Legendre. Ao se utilizarem polinômios na forma normalizada, tem-se $\phi_n(x) = [(2_n + 1)/2]^{0,5} P_n(x)$, sendo que $\phi_n(x)$ fornece os elementos de Λ . Para $k=3$, tem-se:

$$\Lambda = \begin{bmatrix} 0,7071 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1,225 & 0 & 0 \\ -0,7906 & 0 & 2,3717 & 0 \\ 0 & -2,806 & 0 & 4,6771 \end{bmatrix}$$

A metodologia apresentada foi comparada à metodologia tradicional de detecção de QTL, baseada no método de regressão por intervalo de mapeamento (Bovenhuis et al., 1997), que vem sendo considerada nas análises envolvendo a população F2 em questão. Nesta metodologia, os fenótipos PN, P21, P42, P63, P77, P105 e PA foram analisados separadamente, tendo-se considerado o método de regressão por intervalo de mapeamento (Bovenhuis et al., 1997) disponibilizado no programa GridQTL (GridQTL, 2013). No modelo estatístico, assume-se que o QTL é bialélico, com alelos alternativos fixados em cada raça parental, tendo-se considerado o genótipo QQ para os animais da raça naturalizada Piau com efeito a, qq para os animais comerciais com efeito -a, e Qq para os animais heterozigotos com efeito d. A probabilidade de cada indivíduo F2 apresentar um dos três genótipos do QTL foi calculada condicionalmente aos marcadores, a intervalos de 1 cM ao longo do cromossomo. Essas probabilidades foram usadas para fazer regressão das características em função dos efeitos genéticos aditivos e de dominância do QTL em estudo, para cada animal. Adotou-se o nível de significância cromossômica de 5% de probabilidade, tendo-se considerado 10.000 permutações obtidas pelo método de Churchill & Doerge (1994).

Resultados e Discussão

Não foram encontrados QTL significativos para os fenótipos PN, P21, P42, P63, P77, P105 e PA, ao se utilizar a metodologia tradicional, o que também foi observado por Souza et al. (2011) ao avaliar indivíduos desta mesma população. De modo geral, a metodologia de regressão por intervalo de mapeamento (Bovenhuis et al., 1997) é altamente influenciada pela distância entre marcadores. No cromossomo 7, esta distância foi, em média, de 22,6 cM, a qual é alta e confere pouco poder de detecção de QTL. Segundo Lund et al. (2008), este poder pode ser aumentado ao se utilizar o conceito de efeito aleatório de QTL e análise conjunta de todos os fenótipos, ou seja, ao se empregar a metodologia de modelos de regressão aleatória (MRA). Dessa forma, ao se utilizar esse modelo, foi possível constatar efeito significativo de QTL na posição 65 cM (Tabela 1). Esta significância apenas foi observada ao se comparar o modelo RA0 com o RA1 e o RA2 com o RA1.

A posição 65 do cromossomo 7 está localizada em região sujeita à observação de QTL significativos para características de crescimento. Estudos conduzidos por Rohrer (2000), Quintanilla et al. (2002), Demeure et al. (2005) e Sanchez et al. (2006) indicaram, respectivamente, a presença de QTL significativos para ganho de peso médio entre 125 e 180 dias (60 cM), 21 e 70 dias (70 cM), 70 e 150 dias (64 cM) e entre o nascimento e o abate (69 cM), em diferentes populações obtidas de cruzamentos entre Large White, Meishan e Landrace. No entanto, por utilizarem fenótipos pontuais, caracterizados por taxas médias de crescimento entre idades específicas, esses estudos têm uso restrito em programas de seleção assistida por marcadores, pois somente poderão ser explorados quando os programas em questão tiverem interesse em avaliar o crescimento nestes mesmos intervalos de idades. Além disso, esses estudos utilizaram a metodologia tradicional baseada na regressão por intervalo, o que não permite explorar as vantagens inerentes ao efeito aleatório de QTL, tais como a estimativa da herdabilidade associada ao efeito de QTL, cujo numerador contempla o componente de variância de QTL, o qual não é possível calcular via metodologia tradicional. O MRA utilizado no presente trabalho apresenta, ainda, a vantagem adicional de estimar a herdabilidade associada ao efeito de QTL

Tabela 1. Valores de qui-quadrado associados ao teste de razão de verossimilhança⁽¹⁾ para verificação do efeito significativo de QTL sobre o peso corporal, ao se considerarem diferentes modelos de regressão aleatória RAK (RA1, RA2 e RA3) em comparação ao RA0, em que k é o grau do polinômio, para cada posição do cromossomo 7 de suínos.

Posição (cM)	RA1	RA2	RA3
0	3,4567	3,1235	3,4567
15	4,5679	Nc	Nc
31	4,7890	3,4567	Nc
43	4,6789	5,6789	3,4561
65	8,6413*	8,1067*	3,9451
80	6,3456	6,5678	3,4563
96	4,4567	4,6752	Nc
102	4,2347	4,4567	Nc
108	4,8967	Nc	Nc
122	2,3456	Nc	Nc
136	3,7865	4,2346	Nc

⁽¹⁾O modelo nulo utilizado para aplicação deste teste compreendeu modelo de regressão aleatória com os graus dos polinômios dos efeitos poligênicos e permanente de ambiente iguais a 3, ou seja, $k_u=k_p=3$. *Significativo a 5% de probabilidade, equivalente a $\chi^2_{0,0045}=8,0701$, de acordo com Uemoto et al. (2008). Nc, o modelo adotado não convergiu.

para qualquer idade de interesse, do nascimento aos 150 dias de idade. Dessa forma, é possível verificar para qual idade essa herdabilidade é maior, incluindo idades não observadas nos dados reais, e exercer a seleção assistida por marcadores nesta idade, para obter maior ganho de seleção.

Ao se considerar a metodologia apresentada no presente trabalho, detectou-se, na posição 65 cM, um QTL que afeta toda a trajetória de crescimento dentro da amplitude de idade considerada (do nascimento aos 150 dias), o que torna sua utilização mais ampla, uma vez que esta não estará restrita a intervalos fixos de idade nos quais o crescimento é avaliado. Além disso, mediante aplicação das funções de covariâncias, foi possível identificar em quais regiões da curva de crescimento (Figura 2) a herdabilidade para peso, associada ao efeito de QTL, foi maior, o que permite determinar as idades nas quais a seleção assistida por marcadores é mais eficiente.

A herdabilidade associada ao efeito de QTL (h^2_w) calculada ao longo da curva de crescimento dos animais foi de magnitude considerável, para a posição 65 cM, de forma que o valor máximo foi de 0,11, em torno de 150 dias (Figura 2). Isso indica que variações genéticas explicadas por locus situados nessa região cromossômica são importantes para aumentar o ganho de seleção para peso ao abate, e que a influência desses locus é menor sobre pesos iniciais, como ao nascer e à desmama (21 dias). Desse modo, esta é uma importante região cromossômica a ser explorada para aumentar o peso ao abate, independentemente dos pesos iniciais para os quais a variância genética é de menor magnitude.

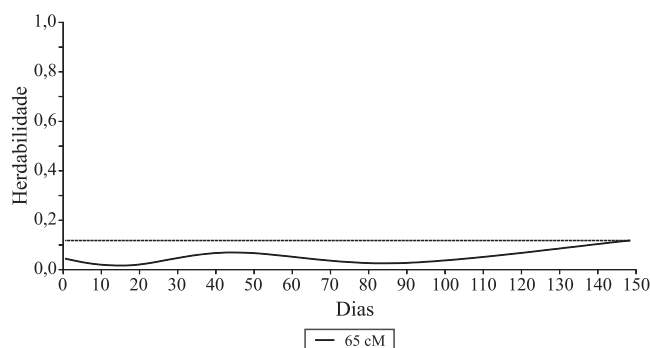


Figura 2. Herdabilidades do caráter peso corporal associadas ao efeito de QTL, calculadas ao longo da curva de crescimento de suínos (F2 Piau x Comercial) via função de covariância, relacionadas ao modelo de regressão aleatória RA2.

Até o momento, não foram encontrados trabalhos na literatura que relatem variações da herdabilidade associada ao efeito de QTL em suínos. No entanto, Huisman et al. (2002), ao utilizar a metodologia de regressão aleatória via polinômios de Legendre para estimar a herdabilidade associada ao efeito poligênico ao longo da curva de crescimento de suínos, obtiveram os maiores valores de herdabilidade nos extremos inferior e superior. No geral, essa herdabilidade tende a mostrar altos valores nas extremidades, o que pode ser atribuído, em parte, à metodologia dos polinômios de Legendre empregada na análise (MacGregor et al., 2005). Meyer & Hill (1997) propõem a utilização de “splines” em vez destes polinômios, uma vez que estas são mais robustas às variações observadas nos extremos das trajetórias longitudinais.

Conclusões

1. A metodologia de regressão aleatória é eficiente para a detecção de QTL com influência sobre a trajetória de crescimento de suínos do nascimento aos 150 dias de idade.

2. O QTL detectado encontra-se na posição 65 cM do cromossomo 7 de suínos F2 Piau x Comercial, e sua influência é maior aos 150 dias, quando maior estimativa de herdabilidade de QTL é obtida.

3. A metodologia tradicional de regressão por mapeamento, aplicada separadamente para os pesos em diferentes idades, não é eficiente na identificação de QTL significativos para características de crescimento em suínos de uma população F2 Piau x Comercial.

Referências

- BOVENHUIS, H.; ARENDONK, J.A.M. van; DAVIS, G.; ELSEN, J.-M.; HALEY, C.S.; HILL, W.G.; BARET, P.V.; HETZEL, D.J.S.; NICHOLAS, F.W. Detection and mapping of quantitative trait loci in farm animals. *Livestock Production Science*, v.52, p.135-144, 1997. DOI: 10.1016/S0301-6226(97)00133-4.
- CHURCHILL, G.A.; DOERGE, R.W. Empirical threshold values for quantitative trait mapping. *Genetics*, v.138, p.963-971, 1994.
- DEMEURE, O.; SANCHEZ, M.P.; RIQUET, J.; IANNUCELLI, N.; DEMARS, J.; FÈVE, K.; KERNALEGUEN, L.; GOGUÉ, J.; BILLON, Y.; CARITEZ, J.C.; MILAN, D.; BIDANEL, J.P. Exclusion of the swine leukocyte antigens as candidate region and reduction of the position interval for the *Sus scrofa* chromosome 7 QTL affecting growth and fatness. *Journal of Animal Science*, v.83, p.1979-1987, 2005.
- EDWARDS, D.B.; ERNST, C.W.; TEMPELMAN, R.J.; ROSA, G.J.M.; RANEY, N.E.; HOGE, M.D.; BATES, R.O. Quantitative

- trait loci mapping in an F₂ Duroc x Pietrain resource population: I. Growth traits. **Journal of Animal Science**, v.86, p.241-253, 2008. DOI: 10.2527/jas.2006-625.
- GRIDQTL. **GridQTL**: high performance QTL analysis: an integrative biology project. Available at: <<http://www.gridqtl.org.uk/>>. Accessed on: 17 Jan. 2013.
- HU, Z.-L.; PARK, C.A.; WU, X.-L.; REECY, J.M. Animal QTLdb: an improved database tool for livestock animal QTL/association data dissemination in the post-genome era. **Nucleic Acids Research**, v.41, p.871-879, 2013. DOI: 10.1093/nar/gks1150.
- HUISMAN, A.E.; VEERKAMP, R.F.; VAN ARENDONK, J.A.M. Genetic parameters for various random regression models to describe the weight data of pigs. **Journal of Animal Science**, v.80, p.575-582, 2002.
- JOHNSON, D.L.; THOMPSON, R. Restricted maximum likelihood estimation of variance components for univariate animal models using sparse matrix techniques and average information. **Journal of Dairy Science**, v.78, p.449-456, 1995. DOI: 10.3168/jds.S0022-0302(95)76654-1.
- KONING, D.J. de; RATTINK, A.P.; HARLIZIUS, M.A.; GROENEN, A.; BRASCAMP, M.E.W.; VAN ARENDONK, J.A.M. Detection and characterization of quantitative trait loci for growth and reproduction traits in pigs. **Livestock Production Science**, v.72, p.185-198, 2001. DOI: 10.1016/S0301-6226(01)00226-3.
- LANDER, E.S.; GREEN, P. Construction of multilocus genetic linkage maps in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.84, p.2363-2367, 1987. DOI: 10.1073/pnas.84.8.2363.
- LUND, M.S.; SORENSEN, P.; MADSEN, P.; JAFFRÉZIC, F. Detection and modelling of time-dependent QTL in animal populations. **Genetics Selection Evolution**, v.40, p.177-194, 2008. DOI: 10.1186/1297-9686-40-2-177.
- MACGREGOR, S.; KNOTT, S.A.; WHITE, I.; VISSCHER, P.M. Quantitative trait locus analysis of longitudinal quantitative trait data in complex pedigrees. **Genetics**, v.171, p.1365-1376, 2005. DOI: 10.1534/genetics.105.043828.
- MEYER, K. WOMBAT – a tool for mixed model analyses in quantitative genetics by restricted maximum likelihood (REML). **Journal of Zhejiang University. Science B**, v.8, p.815-821, 2007. DOI: 10.1631/jzus.2007.B0815.
- MEYER, K.; HILL, H.G. Estimation of genetic and phenotypic covariance functions for longitudinal or repeated records by restricted maximum likelihood. **Livestock Production Science**, v.47, p.185-200, 1997. DOI: 10.1016/S0301-6226(96)01414-5.
- NAGAMINE, Y. Transformation of QTL genotypic effects to allelic effects. **Genetics Selection Evolution**, v.37, p.579-584, 2005. DOI: 10.1186/1297-9686-37-6-579.
- NATIONAL ANIMAL GENOME RESEARCH PROGRAM. **PigQTLdb**. Available at: <<http://www.animalgenome.org/QTLdb/pig.html>>. Accessed on: 2 jan. 2012.
- NEZER, C.; MOREAU, L.; WAGENAAR, D.; GEORGES, M. Results of a whole genome scan targeting QTL for growth and carcass traits in a Pietran x Large White intercross. **Genetics Selection Evolution**, v.34, p.371-387, 2002. DOI: 10.1186/1297-9686-34-3-371.
- PÉREZ-ENCISO, M.; MISZTAL, I. Qxpak: a versatile mixed model application for genetical genomics and QTL analyses. **Bioinformatics**, v.20, p.2792-2798, 2004. DOI: 10.1093/bioinformatics/bth331.
- PÉREZ-ENCISO, M.; VARONA, L.; ROTHSCILD, M.F. Computation of identity by descent probabilities conditional on DNA markers via Monte Carlo Markov chain method. **Genetics Selection Evolution**, v.32, p.467-482, 2000. DOI: 10.1186/1297-9686-32-5-467.
- PIRES, A.V.; LOPES, P.S.; GUIMARÃES, S.E.F. Mapeamento de locos de características quantitativas (QTL) no cromossomo 6, associados às características de carcaça e de órgãos internos de suínos. **Revista da Sociedade Brasileira de Zootecnia**, v.35, p.1660-1668, 2006. DOI: 10.1590/S1516-35982006000600012.
- QUINTANILLA, R.; MILAN, D.; BIDANEL, J.P. A further look at quantitative trait loci affecting growth and fatness in a cross between Meishan and Large White pig populations. **Genetics Selection Evolution**, v.34, p.93-210, 2002. DOI: 10.1186/1297-9686-34-2-193.
- R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R**: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2011.
- ROHRER, G.A. Identification of quantitative trait loci affecting birth characters and accumulation of backfat and weight in a Meishan-White Composite resource population. **Journal of Animal Science**, v.78, p.2547-2553, 2000.
- SANCHEZ, M.P.; RIQUET, J.; IANNUCELLI, N.; GOGUÉ, J.; BILLON, Y.; DEMEURE, O.; CARITEZ, J.C.; BURGAUD, G.; FÈVE, K.; BONNET, M.; PÉRY, C.; LAGANT, H.; LE ROY, P.; BIDANEL, J.P.; MILAN, D. Effects of quantitative trait loci on chromosomes 1, 2, 4, and 7 on growth, carcass, and meat quality traits in backcross Meishan x Large White pigs. **Journal of Animal Science**, v.84, p.526-537, 2006.
- SILVA, F.F.; ROSA, G.J.M.; GUIMARÃES, S.E.F.; LOPES, P.S.; DE LOS CAMPOS, G. Three-step Bayesian factor analysis applied to QTL detection in crosses between outbred pig populations. **Livestock Science**, v.142, p.210-215, 2011. DOI: 10.1016/j.livsci.2011.07.012.
- SOUSA, K.R.S.; GUIMARÃES, S.E.F.; SILVA FILHO, M.I. da; LOPES, M.S.; PINTO, A.P.G.; VERARDO, L.L.; BRACCINI NETO, J.; LOPES, P.S. Mapeamento de locos de características quantitativas nos cromossomos 5, 7 e 8 de suínos. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.40, p.115-123, 2011. DOI: 10.1590/S1516-35982011000100016.
- UEMOTO, Y.; NAGAMINE, Y.; KOBAYASHI, E.; SATO, S.; TAYAMA, T.; SUDA, Y.; SHIBATA, T.; SUZUKI, K. Quantitative trait loci analysis on *Sus scrofa* chromosome 7 for meat production, meat quality, and carcass traits within a Duroc purebred population. **Journal of Animal Science**, v.86, p.2833-2839, 2008. DOI: 10.2527/jas.2007-0293.