

**Universidade de São Paulo
Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”**

**QTLs para características e curva de crescimento em bovinos
mestiços leiteiro**

Mohamed Mahmoud Ibrahim Salem

**Tese apresentada para obtenção do título de
Doutor em Ciências. Área de concentração:
Ciência Animal e Pastagens**

**Piracicaba
2010**

Mohamed Mahmoud Ibrahim Salem
Zootecnista

QTLs para características e curva de crescimento em bovinos mestiços leiteiro

Orientador:
Prof. Dr. **GERSON BARRETO MOURÃO**

**Tese apresentada para obtenção do título de
Doutor em Ciências. Área de concentração:
Ciência Animal e Pastagens**

Piracicaba
2010

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - ESALQ/USP**

Salem, Mohamed Mahmoud Ibrahim

QTLs para características e curva de crescimento em bovinos mestiços leiteiros /
Mohamed Mahmoud Ibrahim Salem. - - Piracicaba, 2010.
75 p. : il.

Tese (Doutorado) - - Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", 2010.

1. Bovinos leiteiros 2. Curvas de crescimento 3. Genes 4. Genética molecular
Mapeamento genético I. Título

5

CDD 636.214
S163q

"Permitida a cópia total ou parcial deste documento, desde que citada a fonte – O autor"

DEDICATÓRIA:

To my wife Doaa Hussein, my parents, my family.....without your support and encouragement this would have not have been possible.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, todos os louvores são para Deus, Senhor de todos que tem me abençoado com a sorte de bons amigos e professores.

Eu gostaria de expressar minha profunda gratidão e reconhecimento ao meu orientador, Prof Dr. Irineu Umberto Packer (in memoriam), por sua orientação, supervisão e contribuição extraordinária de tempo e me ajudar ao longo deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos são apresentados ao meu orientador Prof. Dr. Gerson Barreto Mourão pela a sua supervisão e a sua ajuda durante este trabalho.

Gostaria de agradecer ao Dr. Luis Fernando Batista Pinto por sua assistência durante todo o trabalho prático, Dr. Gustavo Gasparin e Dr. Millor Rosário por suas assistências durante estudo.

Gostaria de agradecer ao Aline Zampar por sua assistência durante a escrita desta tese.

Gostaria de agradecer aos alunos de pós-graduação, professores e funcionários do departamento de Ciência Animal e Pastagens.

Gostaria de agradecer ao Prof Dr. Sobhy Sallam, Prof Dr. Emad Mohamed e Prof Dr. Mohamed Abdella por seu encorajamento e para o período que passamos juntos no Brasil.

Quero expressar o meu profundo agradecimento aos meus pais, minha esposa e meus irmãos e irmãs pelo contínuo encorajamento e apoio, que me permitiram concluir este trabalho.

Finalmente, gostaria de agradecer TWAS-CNPq pela bolsas de doutorado.

SUMÁRIO

RESUMO	9
ABSTRACT	11
LISTA DE FIGURAS.....	13
LISTA DE TABELAS.....	15
1 INTRODUÇÃO	17
2 DESENVOLVIMENTO	21
2.1 Marcadores genéticos.....	21
2.1.1 Marcadores moleculares.....	21
2.2 Mapa genético (mapa de ligação).....	24
2.3 Delineamentos experimentais para a detecção de QTL.....	25
2.4 Métodos estatísticos para detecção de QTL.....	26
2.5 QTL para características de crescimento.....	29
2.6 Material e Métodos.....	31
2.7 Delineamento experimental.....	31
2.8 Características analisadas.....	31
2.9 Extração de DNA e genotipagem.....	32
2.10 Dados de Marcador e mapa de ligação.....	32
2.11 Análise estatística.....	38
2.12 Estatística descritiva e análise de variância.....	38
2.13 Curva de crescimento.....	38
2.14 Detecção de QTLs.....	39
2.15 Interação entre QTLs (epistasia).....	40
2.16 Nível de significância genômico e interval de confiança.....	41
2.17 Variância fenotípica explicada pelo QTL.....	43
2.18 Resultados e Discussão.....	43
2.19 Estatística descritiva e análise de variância.....	43
2.20 Detecção de QTLs para características e curva de crescimento....	45
2.21 Análises de QTLs epistáticos	60
3 SUMÁRIO E CONCLUSÕES	65

REFERÊNCIAS 69

RESUMO

QTLs para características e curva de crescimento em bovinos mestiços leiteiro

Este estudo foi realizado para detectar *quantitative trait loci* (QTL) afetando características e curva de crescimento numa população F2 Holandês x Gir. As características estudadas foram peso ao nascer (BW), peso à desmama (WW), peso aos 205 dias (W205), peso ao sobreano (YW), peso aos 720 dias (W720), ganho de peso diário do nascimento ao desmama (ADG0_60), ganho de peso diário da desmama ao peso aos 205 dias (ADG60_205), ganho de peso diário de peso ao 205 dias ao peso ao sobreano (ADG205_365), ganho de peso diário do sobreano ao peso aos 720 dias (ADG365_720), ganho de peso diário total (ADG), curva de crescimento de peso ao nascer ao peso aos 720 dias (GC). 180 marcadores microssatélites, abrangendo os 29 autossomos bovino e cobrindo 3,322 cM foram selecionados a partir do mapa genético bovino. A média de intervalo de marcador foi 22 cM. Vinte e oito QTLs foram detectados em dez cromossomos, quinze QTLs tem modo aditivo, dois QTLs tem modo de dominância e onze QTLs têm sobredominância como modo de ação. Um QTL sugestivo foi detectado para BW no cromossomo BTA 17 em 1 cM. Um QTL sugestivo foi detectado para W205 no BTA 3 a 20 cM. Quatro QTLs sugestivos foram encontrados para YW no BTA 3 a 7 cM, no BTA 6 a 134,9 cM, no BTA 12 a 1 cM, e no BTA 22 a 1 cM. Para W720, seis QTLs sugestivos foram identificados, no BTA 2 a 30 cM, no BTA 3 a 1 cM, no BTA 6 a 44 cM, no BTA 10 a 20 cM, no BTA 12 a 1cM e no BTA 22 a 1 cM. Um QTL sugestivo foi identificado para ADG0_60 no BTA 8 a 143 cM. Dois QTLs sugestivos foram relatados para ADG60_205 no BTA 3 a 19 cM e no BTA 23 19 cM. Um QTL sugestivo foi observado para ADG205_365 no BTA 12 a 7 cM. Para ADG365_720, três QTLs foram detectados. Dois QTLs têm efeitos sugestivos no BTA 1 a 12 cM e no BTA 10 a 22 cM, um QTL significativo no BTA 6 a 43 cM. Seis QTLs sugestivos para ADG foram encontrados no BTA 2 a 32 cM, no BTA 3 a 1 cM, no BTA 6 a 43 cM, no BTA 10 a 20 cM, no BTA 12 a 1 cM e no BTA 22 a 1 cM. Três QTLs sugestivos foram identificados por GC no BTA 2 a 34 cM, no BTA 12 a 2 cM e no BTA 22 a 3 cM. Nenhum QTL foi detectado para WW em todos os cromossomos. Existem vários efeitos pleiotrópicos nos cromossomos BTA 2, 3, 6, 10, 12 e 22, os quais influenciam as características de crescimento. Foram detectados 22 efeitos epistáticos complexos para as cinco características YW, W720, GC, ADG365_720 e ADG.

Palavras-chave: Crescimento; Epistáticos; Gado de leite; QTL; Pleiotropia

ABSTRACT

QTLs for growth traits and growth curve in crossbred dairy cattle

This study was conducted to detect quantitative trait loci (QTL) affecting growth traits and growth curve using F2 Holstein x Gyr population. Traits analyzed were birth weight (BW), weaning weights (WW), weight at 205 day (W205), yearling weight (YW), weight at 720 day (W720), average daily gain from birth to weaning weight (ADG0_60), average daily gain from weaning weight to weight at 205 days (ADG60_205), average daily gain from weight at 205 days to yearling weight (ADG205_365), average daily gain from yearling weight to weight at 720 days (ADG365_720), total average daily gain (ADG), and growth curve from birth weight to weight at 720 days (GC). 180 microsatellite markers covering the 29 bovine autosomes and covered 3322 cM were chosen from bovine genetic map. The average marker interval was 22 cM. Twenty eight QTLs detected span ten chromosomes, fifteen QTLs had additive mode, two QTLs had dominance mode and eleven QTLs had overdominance mode of gene action. Suggestive QTL was found for BW on BTA 17 at 1 cM. Also, Suggestive QTL was detected for W205 on BTA 3 at 20 cM. Four suggestive QTLs were found for YW on BTA 3 at 7 cM, on BTA 6 at 134.9 cM, on BTA 12 at 1 cM, and on BTA 22 at 1 cM. For W720, six suggestive QTLs were identified, on BTA 2 at 30 cM, on BTA 3 at 1 cM, on BTA 6 at 44 cM, on BTA 10 at 20 cM, on BTA 12 at 1cM and on BTA 22 at 1 cM. Suggestive QTL was observed for ADG0_60 on BTA 8 at 143 cM. Two suggestive QTLs were reported for ADG60_205 on BTA 3 at 19 cM and on BTA 23 at 19 cM. Suggestive QTL was observed for ADG205_365 on BTA 12 at 7 cM. For ADG365_720, three QTLs were detected. Two QTLs had suggestive effect on BTA 1 at 12 cM and BTA 10 at 22 cM, one significant QTL on BTA 6 at 43 cM. Six suggestive QTLs were found for ADG on BTA 2 at 32 cM, BTA 3 at 1 cM, BTA 6 at 43 cM, BTA 10 at 20 cM, BTA 12 at 1 cM and BTA 22 at 1 cM. Three suggestive QTLs were identified for GC on BTA 2 at 34 cM, BTA 12 at 2 cM and BTA 22 at 3 cM. No QTLs were detected for WW in all chromosomes. There were many pleiotropy effects on BTA 2, 3, 6, 10, 12 and 22 influencing growth traits. There were 22 complexes epistatic effects were detected for five traits YW, W720, GC, ADG365_720 and ADG.

Keywords: Dairy cattle; Epistatic; Growth; QTL; Pleiotropy

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Curva de crescimento para os indivíduos F2 Holandês x Gir.....	39
Figura 2 -	Teste de razão de verossimilhança (LRT) para o ganho médio diário de peso ao sobreano para peso aos 720 dias (ADG365_720) no BTA 1.....	46
Figura 3 -	Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário total (ADG) e curva de crescimento (GC) no BTA 2.....	48
Figura 4 -	Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário total (ADG) no modelo que inclui efeito aditivo, e para peso aos 205 dias (W205), peso ao sobreano (YW) e ganho médio diário de desmame para peso aos 205 dias (ADG60_205) no modelo inclui os efeitos aditivos e de dominância no BTA 3.....	50
Figura 5 -	Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso ao sobreano (YW), peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário de peso ao sobreano ao peso aos 720 dias (ADG365_720) e ganho médio diário total (ADG) no modelo que inclui apenas o efeito aditivo no BTA 6.	51
Figura 6 -	Teste de razão de verossimilhança (LRT) para o ganho médio diário de peso do nascimento ao desmame (ADG0_60) no BTA 8.....	52
Figura 7 -	Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário de peso do sobreano para peso aos 720 dias (ADG365_720) e ganho médio diário (ADG) no BTA 10.....	55
Figura 8 -	Teste de razão de verossimilhança (LRT) perfil para peso ao sobreano (YW) peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário de peso aos 205 dias para peso ao sobreano (ADG205_365), ganho médio diário total (ADG) e curva de crescimento (GC) no BTA 12.	56
Figura 9 -	Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso ao nascer (BW) no BTA 17.	57
Figura 10 -	Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso ao sobreano (YW) peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário total (ADG) e curva de crescimento (GC) no BTA 22.....	58
Figura 11 -	Teste de razão de verossimilhança (LRT) para ganho médio diário de peso ao desmame ao peso aos 205 dias (ADG60_205) no BTA 23.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	A posição, heterozigosidade, diversidade alélica (ad), número de alelos (n), e conteúdo informativo de polimorfismo (PIC) para os marcadores.....	33
Tabela 2 -	Nível de significância para detectar um QTL a partir do teste de razão de verossimilhança (LRT).....	42
Tabela 3 -	Número de animais (n), médias, desvios padrão (SD), o valor mínimo, valor máximo e coeficiente de variação (CV) para características de crescimento	44
Tabela 4 -	Efeitos do sexo e ano-estação de nascimento sobre características de crescimento.....	44
Tabela 5 -	Posição, intervalo de marcador, teste de razão de verossimilhança (LRT), níveis de significância (P-valor) do QTLs identificados para as características medidas em BTA 1, 2, 3 e 6.....	47
Tabela 6 -	Posição, efeito aditivo (a), efeito da dominância (d), erro padrão (SE), variância de QTL (V_{QTL}) e intervalo de confiança (IC 95%) dos QTL identificado para as características medidas em BTA 1, 2, 3 e 6.....	49
Tabela 7 -	Posição, intervalo de marcador, teste de razão de verossimilhança (LRT), níveis de significância(P-valor) do QTL identificado para características medidas em BTA 8, 10, 12,17, 22 e 23.....	53
Tabela 8 -	Posição, efeito aditivo (a), efeito dominância (d), erro padrão (SE), variância de QTL (V_{QTL}) e intervalo de confiança (CI 95%) dos QTL identificado para características medidas em BTA 8, 10, 12,17, 22 e 23.....	54
Tabela 9 -	Análises de QTL epistáticos para as características de crescimento....	62

1 INTRODUÇÃO

O melhoramento genético através da seleção artificial tem sido um importante contribuinte para os enormes avanços de produtividade que foram alcançados ao longo dos últimos 50 anos, em espécies vegetais e animais que são de importância agrícola (DEKKERS; HOSPITAL, 2002).

A maioria das características selecionadas são características quantitativas complexas, o que significa que são controladas por diversos genes, junto com fatores ambientais, e que os genes subjacentes possuem efeitos quantitativos no fenótipo. Até agora, a maioria da seleção foi realizada com base no fenótipo observável, o qual representa o efeito coletivo de todos os genes e o ambiente (DEKKERS; HOSPITAL, 2002).

Até recentemente, esses programas de seleção foram conduzidas apenas com abordagem de genética quantitativa, sem o conhecimento da arquitetura genética, como número de genes, os efeitos de cada gene, a localização de genes e da interação entre genes, da característica selecionada (DEKKERS; HOSPITAL, 2002, GODDARD; HAYES, 2009).

Além disso, a seleção utilizando a genética quantitativa têm várias limitações: o fenótipo em geral é um preditor imperfeito do valor genético de um indivíduo; algumas características só podem ser medidas em um sexo (por exemplo, produção de leite), ou após a morte (por exemplo, a qualidade da carne), ou no final da vida (por exemplo, a longevidade), ou se medir a característica é caro (por exemplo, a produção do metano ou a resistência da doença). Além disso, a seleção não é muito eficaz na solução de associações indesejáveis entre genes, tais como aquelas causadas por ligação ou epistasia, por exemplo, a correlação entre características de crescimento e a dificuldade de parto (GREGORY et al., 1995; DEKKERS; HOSPITAL 2002; GODDARD; HAYES, 2009). Portanto, para melhorar essas características, seria vantajoso identificar genes específicos e selecionar os animais que possuem o alelo desejável (MEUWISSEN; GODDARD, 1996).

Doutro lado, a genética molecular pode ser utilizada para identificar genes ou regiões cromossômicas comumente chamadas de locos para características

quantitativas (Quantitative trait loci, *QTL*) que afetam a característica de importância na produção de animais (ANDERSSON, 2001). Isto pode permitir oportunidades para apoiar os programas de melhoramento genético em animais por seleção direta sobre os genes ou regiões genômicas que afetam características econômicas, por meio da seleção assistida por marcadores (MAS) (DEKKERS; HOSPITAL, 2002).

Em bovinos, foram descritos mais de dois mil *QTLs* que se relacionam a mais de 200 características. Para as características de crescimento, foram identificados mais de 240 *QTLs* (www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/BT/summary). As características de crescimento mais comumente medidas são os pesos ao nascer, ao desmama, ao sobreano e o ganho de peso em diferentes fases, além da altura na cernelha ou garupa.

Existem características de crescimento em bovinos com alta herdabilidade, mas estas também podem apresentar de moderada a alta correlação genética com outras características, muitas vezes de forma indesejável. Assim, a seleção para aumentar o crescimento pós-natal, por exemplo, pode resultar em um aumento indireto no peso ao nascer, portanto, aumentar a propensão à dificuldade de parto. Por outro lado, a seleção apenas para a dificuldade de parto e peso ao nascer parece reduzir os ganhos pós-natal (GROSZ; MACNEIL, 2001; KIM et al., 2003).

O uso da detecção de *QTLs* de características de crescimento tem sido descrito em estudos anteriores (CASAS et al., 2000; 2001; KIM et al., 2003; KNEELAND et al., 2004). Estes *QTLs* foram identificados em determinada fase de crescimento como única-característica de mapeamento *QTL*, na qual as características de crescimento foram tratadas como características diferentes e analisadas independentemente.

Esta abordagem não considera a estrutura de correlação do fenótipo medido em diferentes idades e os testes de hipótese tendem a apresentar estatísticas menos poderosas (JIANG; ZENG, 1995). A outra abordagem que pode ser usada é o mapeamento multicaracterísticas que pode levar em consideração a correlação entre as medidas, apesar de suas aplicações serem adequadas somente para algumas características.

Além disso, quando o número de características aumenta, o tempo computacional pode ser um fator proibitivo (YANG et al., 2006). Logo, o uso de modelos

matemáticos de crescimento fornece uma boa maneira de condensar a informação contida nas características de crescimento em alguns parâmetros com significado biológico (FITZHUGH, 1976). Wu et al. (2002) mostraram que o ajuste da curva de crescimento para cada indivíduo e o mapeamento dos QTLs para os parâmetros da curva de crescimento podem reduzir a quantidade de dados fenotípicos para análise de QTLs, e podem ser eficientes ao analisar os dados fenotípicos desbalanceados, ajudando a compreender melhor a base genética do desenvolvimento de características quantitativas.

O processo de detecção de QTLs requer três etapas essenciais: (1) colheita precisa de dados fenotípicos dentro das populações adequadamente desenvolvidas; (2) colheita precisa de dados genotípicos, como os marcadores de DNA, dentro dos pedigrees; e (3) análise estatística, correlacionando os dados fenotípicos e genotípicos, refletindo pedigree organização e estrutura (CAMP; COX, 2002).

Diante disto, os objetivos deste estudo foram:

- a) Detecção de QTLs que afetam características de crescimento;
- b) Estimação de efeitos aditivos, de dominância e de sobredominância;
- c) Estimação de interação epistática entre QTLs;
- d) Estimação de efeitos pleiotrópicos;
- e) Detecção de QTLs para a curva de crescimento.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Marcadores genéticos

Os marcadores genéticos representam as diferenças genéticas entre indivíduos, organismos ou espécies. Existem três tipos principais de marcadores genéticos: (1) marcadores morfológicos que são características fenotípicas ou caracteres, um exemplo é a cor da pelagem, que foi usado no início em programas de seleção para o estabelecimento de diversas raças de animais, como a cara branca em bovinos Hereford e a faixa branca em bovinos Belted Galloway e suínos Saddleback; (2) os marcadores bioquímicos particularmente para grupos sanguíneos, foram utilizados para verificar paternidade em várias espécies, inclusive em humanos, cavalos, bovinos e cães. Esses marcadores de proteína são geralmente pouco úteis para uso como marcadores genômicos por serem relativamente pouco freqüentes; em alguns casos, a proteína é expressa em níveis baixos, tornando a detecção difícil, ou apenas encontrada em tecidos específicos; (3) marcadores moleculares, que revelam sítios de variação no DNA (WINTER; KAHL, 1995; JONES et al., 1997; WILLIAMS, 2005).

A maior desvantagem dos marcadores bioquímicos e morfológicos pode ser a limitação em número. Claramente, estes foram insuficientes para cobrir o genoma. Além disso, a maioria dos marcadores morfológicos mostrou dominância completa, e os grupos de sangue foram naturalmente prevalentes e não tiveram nenhum efeito visível sobre o fenótipo de quaisquer características de interesse (WINTER; KAHL, 1995; WELLER, 2001).

No entanto, parece ter sido esta a principal razão para adiar estudos de QTL até 1980, pois a teoria básica e ferramentas para a detecção de QTL foram apresentadas por Sax em 1923 (WELLER, 2001).

2.1.1 Marcadores moleculares

Os marcadores moleculares, mais especificamente de DNA, configuram o tipo mais utilizado de marcador, devido à sua abundância e diversidade. Estes são oriundos de diferentes classes de mutações no DNA, tais como rearranjos (inserções ou exclusões) e alterações na seqüência de nucleotídeos (WILLIAMS, 2005).

Dois tipos de marcadores moleculares podem ser considerados, os indiretos e os diretos.

No primeiro tipo, os marcadores que são suficientemente próximos do gene de característica no cromossomo em que os alelos do marcador e o gene de característica são herdados conjuntamente. Este tipo de marcador é chamado marcador ligado ou marcador indireto, e estes são abundantes no genoma. No nível de população, alelos de marcadores ligados não podem ser usados para prever o fenótipo até a associação entre alelos no marcador e nos alelos do gene da característica em que são conhecidos (fase). Para determinar a fase, as heranças do marcador e do gene da característica devem ser estudadas em uma família.

O segundo tipo de marcador é um polimorfismo funcional no gene que atua sobre a variação da característica. Estes marcadores são chamados marcadores diretos, porém naturalmente são mais difíceis de encontrar e provar a relação funcional, alguns exemplos estão disponíveis. Uma vez que o polimorfismo funcional é conhecido e estabelecido, é possível prever o efeito de alelos particulares em todos os animais em uma população, sem ter que determinar a fase de ligação. Portanto, os marcadores diretos são mais úteis, do que os marcadores ligados ou indiretos, para prever a variação fenotípica de características de uma população (DEKKERS; HOSPITAL, 2002; DEKKERS, 2004).

Comumente marcadores moleculares incluem restriction fragment length polymorphisms (RFLP), simple sequence repeats (SSR, ou Microssatélites), variable number of tandem repeats (VNTR, ou Minissatélites), e single nucleotide polymorphisms (SNPs) (SCHLÖTTERER, 2004; WILLIAMS, 2005).

Os primeiros marcadores moleculares utilizados para construir os primeiros mapas genômicos foram os RFLPs. A análise de RFLP utiliza enzimas de restrição de bactérias para ligar e cortar as moléculas de DNA em seqüências específicas que possuem tipicamente 4-6 pares de base. Esses marcadores têm apenas dois alelos (bialélico), e sua utilidade como marcador genético é limitada pela sua baixa heterozigosidade. Apesar da limitação de heterozigosidade que pode ser obtido com RFLPs, estes ainda podem fornecer informações úteis de marcadores co-dominantes e

foram utilizados para construir mapas de ligação em humanos. A técnica de RFLP foi usada para triagem de portadores de defeitos genéticos, por exemplo, deficiência de adesão leucocitária de bovinos (BLAD) em bovinos da raça Holandesa. Em aves, os marcadores de RFLP têm sido parte dos marcadores utilizados para desenvolver os mapas genéticos de frango (MUIR; AGGREY, 2003; SCHLÖTTERER, 2004; WILLIAMS, 2005).

Os marcadores minissatélites são seqüências repetitivas de DNA que têm tipicamente de 20 pb a 50 pb de comprimento, são repetidas muitas vezes num locus específico, podendo ocorrer de 10 a 100 locais diferentes no genoma e marcadores multi-alélicos. Estes marcadores têm sido utilizados para identificar as relações entre os indivíduos em populações naturais, verificar paternidade em muitas espécies, e em estudos de mapeamento genético.

Apesar da vantagem multi-alélicas de minissatélites, existem alguns grandes problemas associados à sua utilização como marcadores. Eles não estão uniformemente distribuídos ao longo do genoma (MUIR; AGGREY, 2003; SCHLÖTTERER, 2004; WILLIAMS, 2005).

Os marcadores microsatélites são seqüências repetitivas de DNA que consistem de curtas seqüências de nucleotídeos de 1-6 pb; são multi-alélicos, altamente polimórficos devido ao número variável de repetições, distribuídos abundante em todo o genoma e são marcadores codominantes. Estas propriedades fizeram dos microsatélites os marcadores genéticos mais populares para a construção de mapas genéticos de alta-resolução a fim de identificar QTLs. No entanto, os marcadores microsatélites têm mutações complexas, o que cria dificuldades para a análise genética das populações (MUIR; AGGREY, 2003; IHARA et al., 2004; SCHLÖTTERER, 2004; WILLIAMS, 2005).

SNPs referem-se à variação da seqüência do DNA em determinadas posições de nucleotídeos. A grande vantagem de usar SNPs no mapeamento de QTL é que a densidade de SNPs no genoma é altíssima e o número de SNPs detectados está aumentando rapidamente. Ao contrário de micro e minissatélites com alelos múltiplos,

SNPs têm apenas dois alelos (MUIR; AGGREY, 2003; SCHLÖTTERER, 2004; WILLIAMS, 2005).

Três medidas de informatividade de marcador ou qualidade de marcador são o conteúdo informativo de polimorfismo (PIC) (BOTSTEIN et al., 1980), a heterozigosidade observada e a diversidade alélica ou heterozigosidade esperada. Um marcador é considerado informativo, se for possível determinar qual alelo parental foi passado para a progênie (WELLER, 2001). Estas medidas dão uma indicação do montante de heterozigosidade na amostra de cada marcador. Marcadores com valores altos de tais medidas tendem a ser mais informativos e mais úteis em estudos de associação e de ligação porque há mais variação alélica (CZIKA et al., 2002). Ott (1999) mostrou que o marcador é dito polimórfico quando a heterozigosidade e o PIC forem maiores que 0,10 e altamente polimórfico quando esses valores forem superiores a 0,70.

2.2 Mapa genético (mapa de ligação)

Os mapas de ligação indicam a posição relativa e as distâncias genéticas entre os marcadores ao longo dos cromossomos. Mapas genéticos de animais são desenvolvidos para identificar regiões do genoma que influenciam características econômicas (KAPPES, 1997).

A distância ao longo do mapa de ligação é medida em termos da frequência de recombinação entre marcadores genéticos e funções de mapeamento, como as funções de mapa de Haldane e Kosambi, tem a função de converter frações de recombinação em unidades de mapa, chamadas unidades Morgan (M) ou centimorgan (cM). O Morgan pode ser definido como um cM de distância entre dois locus cromossômicos, sendo equivalente a um 1% de probabilidade de recombinação entre eles (WELLER, 2001; DOERGE, 2002).

O atual mapa genético constou de 3960 marcadores, e o tamanho do genoma foi de 3,160 cM. O intervalo médio entre marcadores é de 1,4 cM. Mais da metade (51%) do comprimento total do mapa é coberto com intervalos de 2,0 cM ou menos, e a maior diferença é um intervalo de 10,2 cM no cromossomo X (IHARA et al., 2004).

2.3 Delineamentos experimentais para a detecção de QTL

Além da exigência de marcadores genéticos, para mapear QTLs é necessário ter famílias que foram medidas para as características de interesse e que a característica de interesse esteja segregando (WILLIAMS, 2005).

Em geral, populações naturais e comerciais estão em equilíbrio de ligação para boa parte do genoma. Portanto, se um marcador genético, segregante está ligado a um QTL segregante na população, com efeito sobre algumas características de interesse, na maioria dos casos nenhum efeito será associado aos genótipos do marcador, pois o QTL e os alelos do marcador estarão segregando independentemente. Assim, para detectar o efeito do QTL na população é necessário gerar desequilíbrio de ligação (WELLER, 2001).

A base de delineamento experimental que tem sido utilizada para detectar QTL segregando podem ser divididos em delineamento que são adequados para os cruzamentos entre linhagens endogâmicas, e aqueles que podem ser utilizados para populações segregantes ou linhagens divergentes.

No delineamento de linhagens endogâmicas, como retrocruamento (BC) e F-2, duas linhagens parentais divergentes em ambos os genótipos do marcador e QTL são acoplados para produzir indivíduos F1. É geralmente aceite que as duas linhagens parentais são homozigotas para alelos alternativos de ambos os loci. Assim, todos os indivíduos F-1 terão o mesmo genótipo heterozigoto. A F-1 é então acoplada a uma das linhagens parentais para a produção retrocruzadas ou se acasalar entre si para a produção de indivíduos F-2. Para os animais domésticos é impraticável produzir as linhagens endogâmicas (WELLER, 2001).

Nas populações segregantes como em delineamento de filhas, e delineamento de netas, tem sido utilizado basicamente para o gado leiteiro, em que um touro pode ter centenas ou milhares de descendentes com os registros de uma série de características quantitativas (WELLER et al., 1990; COPPIETERS et al., 1999).

Infelizmente, o poder de mapeamento de QTL em populações segregantes acima menos de delineamento de linhagens endogâmicas (WELLER, 2001). Além disso, os números de características que são rotineiramente registrados em populações

comerciais de gado é muito limitado, e na maioria dos casos é apenas uma característica, tais como taxa de crescimento e produção de leite que são registrados (WILLIAMS, 2005).

Um delineamento experimental popular que tem sido usado para aumentar as variações genéticas e fenotípicas e pode aumentar o poder de detectar QTL é o de raças cruzadas com fenótipos muito divergentes ou cruzamentos entre linhas divergentes, por exemplo, cruzadas entre raças de leite com raças de carne (HALEY et al. 1994; WILLIAMS, 2005). No entanto, o problema deste delineamento é que exigem o desenvolvimento de métodos estatísticos para a estrutura de dados adequada e, portanto, programas especiais de estatística (HALEY et al., 1994).

2.4 Métodos estatísticos para detecção de QTL

Vários métodos estatísticos têm sido desenvolvidos para o mapeamento de QTL (JIANG; ZENG, 1995). Esses métodos diferem em requisitos computacionais, em eficiência em termos de extração de informações, flexibilidade no que diz respeito ao tratamento de diferentes estruturas de dados e capacidade de mapear QTLs múltiplos (WU et al., 2007).

O método mais simples para o mapeamento de QTL é a análise do único marcador. Este método indica que os marcadores estão associados a características quantitativas de interesse e, portanto, apontam para a existência de potencial QTL. Os métodos estatísticos utilizados para este método incluem o teste-t, análise de variância e regressão linear. As vantagens da análise do único marcador são a simplicidade, não são necessário mapas genéticos, pode ser feito com qualquer outro pacote de software de análise estatística, e são úteis para uma análise preliminar da existência de um QTL. As desvantagens destes métodos são não poder dizer se os marcadores estão associados a um ou mais QTLs, não podem estimar as posições dos QTLs, os efeitos de QTLs são susceptíveis de ser subestimados, pois eles são confundidos com as frequências de recombinação, e quando o QTL está longe de todos os marcadores, o poder de detecção de QTL irá diminuir (ZENG, 1994; DOERGE, 2002; WU et al., 2007).

Lander e Botstein (1989) propuseram utilizar o método de mapeamento por intervalo (IM) em que o uso de mapas de ligação e as análises de intervalos entre pares adjacentes de marcadores ligados ao longo de cromossomos. O método de mapeamento por intervalo tornou-se o método padrão para mapeamento de QTLs, pois fornece a evidência de QTL localização, e considerado estatisticamente mais poderoso comparado à análise do único marcador. No entanto, este método pode levar a estimativas viesadas de posições de QTL e efeitos quando QTLs múltiplos ocorrem no mesmo grupo de ligação. Deve ser considerado também que este método não permite estimar a interação entre QTLs múltiplos (ZENG, 1994; DOERGE, 2002; WU et al., 2007). Os métodos estatísticos utilizados para este método incluem regressão e máxima verossimilhança (ML). Na comparação entre regressão e método ML, Kao (2000) mostraram que as diferenças no erro quadrado médio (MSEs) das estimativas, teste de razão de máxima verossimilhança (LRT), estatísticas nos parâmetros, e o poder de detecção de QTL entre os dois métodos são maiores com: (1) a proporção de variância explicada pelo QTL torna-se maior, (2) os locais de QTL são posicionados em direção ao meio de intervalos, (3) a QTL estão localizados em maiores intervalos de marcador, 4) epistasia entre QTL é mais forte, (5), a diferença entre os efeitos de QTL torna-se maior, e (6) as posições dos QTL se aproximam no mapeamento de QTL. O método de regressão é viesado na estimativa da proporção de variância explicada pelo QTL, e pode ter um sério problema na detecção de QTL estreitamente ligados, quando comparado ao método ML. Em geral, as diferenças entre os dois métodos podem ser menores, mas pode ser significativo quando QTL interagem ou estão estreitamente ligados. O método ML tende a ser mais poderosos e dar estimativas com MSEs menores e maiores estatísticas LRT. Isto implica que ML mapeamento por intervalo pode ser mais acurada, precisa e poderosa do que a regressão de mapeamento por intervalo. O método de regressão é mais rápido em computação, especialmente quando o número de QTLs considerados no modelo é grande (KAO, 2000).

Para lidar com problemas de múltiplos QTLs, Jansen (1993) e Zeng (1993, 1994) propôs a idéia de combinar IM com análise de regressão múltipla no mapeamento, este método chamado mapeamento por intervalo composto (CIM). No entanto, a CIM tem

menos poder para caracterizar a detalhada arquitetura genética de características quantitativas e há também o risco de colocar marcadores demais no modelo como cofatores (DOERGE, 2002).

Kao et al. (1999) sugerem um novo método de mapeamento QTL chamado mapeamento de múltiplos intervalos (MIM). MIM usa múltiplos intervalos de marcador simultaneamente para a construção de múltiplos QTL no modelo para o mapeamento de QTL. Portanto, quando comparados com IM e CIM, MIM tende a ser mais poderosos e precisos na detecção de QTLs. Embora CIM e MIM têm várias vantagens no mapeamento de múltiplos QTLs, sua aplicação é bastante difícil devido ao enorme número de QTLs potenciais e suas interações, que levam a inúmeros modelos estatísticos e demanda computacional pesada (DOERGE, 2002).

Todos os métodos estatísticos mencionados acima desenvolvidos para mapear QTL são para análise em uma única característica. Esta abordagem não aproveitar a estrutura de correlação de dados e tem uma série de desvantagens para o mapeamento de QTL e também para a compreensão da natureza das correlações genéticas (JIANG; ZENG, 1995). Jiang e Zeng (1995), estendem o método da CIM para a análise de características múltiplas para melhorar a potência, precisão do mapeamento de QTL, a estimativa da pleiotropia e interação QTL x ambiente. Mas as suas aplicações são adequadas para algumas características. Conforme o número de características aumenta, o tempo computacional será um fator proibitivo (YANG et al., 2006).

Além disso, George et al. (2000) mostram que a incorporação de QTL no mapeamento por intervalo em quadro componente de variância tem várias vantagens como o mapeamento de QTL com falta de informação de marcador e estruturas complexas de pedigree, menos hipóteses paramétricas de IM, As complexas relações que podem existir entre os indivíduos são incluídos no modelo, conduzindo a inferências mais precisas parâmetro, reduzindo a computacional da análise.

2.5 QTL para características de crescimento

A detecção de QTLs para características de crescimento têm sido descritas em muitos estudos. Casas et al. (1998) detectaram QTL significativo ($P < 0,01$) para peso ao nascer na região proximal do cromossomo bovino 2 em 6,7 cM em duas famílias de meios-irmãos, que foram desenvolvidos a partir Belgian Blue x MARC III ou Piedmontese x Angus touro. Davis et al. (1998) relataram QTL significativo para peso ao nascer em famílias de meios-irmãos de touros Charolês x Brahman em 4 cM no cromossomo 21. Elo et al. (1999) relataram QTLs significativos que afetam o peso vivo em 25 cM no BTA 23 em gado leiteiro Finish Ayrshire. Casas et al. (2000) em duas famílias de meios-irmãos desenvolvido a partir de uma Belgian Blue x MARC III ou Piemontês x Angus touro, encontraram QTL significativo para o nascimento e peso ao sobreano no cromossomo 6 no intervalo de 48 a 51 cM. Além disso, Casas et al. (2001) encontraram QTL sugestivo para o ganho médio diário pós-desmame perto da região centromérica do cromossomo 4 em 35 cM nas mesmas famílias de meios-irmãos. Grosz e MacNeil (2001) encontraram QTL para peso ao nascer em 114 cM no BTA 2 com evidência significativa em uma população de retrocruzamento Hereford e Bos taurus raças. Casas et al. (2003a) encontraram dois QTLs sugestivos para peso ao nascer, um em 12 cM no cromossomo 20 e outro em 56 cM no cromossomo 21 em meios-irmãos da família, que foi desenvolvido usando Brahman x Angus. Casas et al. (2003b) detectaram QTL sugestivo para peso ao nascer (em BTA 1, 2 e 3), para peso ao desmame no BTA 29 e QTL significativos que afetam o peso ao nascer no BTA 5, 21, em famílias de meios-irmãos de touro Hereford x Brahman. Kim et al. (2003) encontraram que dois QTLs com evidência significativa que afetam o peso ao nascer em 126 cM e 1cM no BTA 2 e 6, respectivamente. Além disso, um QTL afetando peso ao sobreano foi posicionado na região proximal do BTA 2 a 18 cM de provas altamente sugestivas de ligação genética em retrocruzamentos e famílias F2 de uma população de mestiços Angus e Brahman.

Kneeland et al. (2004) relataram a identificação QTLs para peso ao nascer (BWT), pré-desmame ganho médio diário (PWADG), pós-desmame ganho médio diário (ADGF) em uma linha comercial de Bos Taurus. Dezesesseis haplótipos foram

encontrados para ter associações significativas para BWT. Os 16 haplótipos abrangendo 13 regiões cromossômicas, dois no BTA 2 (9,1 a 22,5 e cM 95,0 a 100,3 cM), três no BTA 6 (8,2 a 11,8 cM, 35,5 a 49,7 cM e 83,0 a 86,2 cM), três no BTA 14 (26,0 a 26,7 cM, 36,2 a 46,2 cM e 52,0 a 67,7 cM), um no BTA 19 (52,0 a 52,7 cM), dois no BTA 21 (9,9 a 20,4 cM e 28,2 a 46,1 cM) e dois no BTA 23 (23,9 a 36,0 e 45,1 a 50,9 cM). Treze haplótipos abrangendo sete regiões cromossômicas significativamente afetada PWADG. As sete regiões cromossômicas incluem duas regiões no BTA 6 (11,8 a 44,2 cM e 83,0 a 86,2 cM), um no BTA 14 (26,7 a 50,8 cM), um no BTA 19 (4,8 a 15,9 cM), um no BTA 21 (9,9 a 20,4 cM), e dois no BTA 23 (17,3 a 36,0 cM e 45,1 a 50,9 cM). Para ADGF, 11 haplótipos foram identificados para ter associações significativas. Os 11 haplótipos estão representados oito regiões cromossômicas, uma no BTA 2 (9,1 a 22,5 cM), dois no BTA 6 (49,7 a 50,1 cM e 59,6 a 63,6 cM), dois no BTA 14 (17,0 a 24,0 cM e 36,2 a 46,2 cM), dois no BTA 19 (52,0 a 52,7 cM e 65,1 a 65,7 cM) e uma no BTA 21 (46,1 a 53,1 cM).

Gasparin et al. (2005) relataram QTL altamente significativo para o peso ao nascimento no cromossomo 5, em uma população F2 Gir x Holandês no 69 cM. Alexander et al. (2007) descreveu QTLs significativos para peso ao nascer (BTA12, em 125 cM; BTA 29 em 11 cM), pós-desmama ganho médio diário no período de crescimento (BTA 4 em 93 cM), pós-desmama ganho médio diário no período de terminação (BTA 9 em 60 cM; BTA17 em 2 cM). Além disso, foram encontrados QTL sugestivo para peso de 180 dias (BTA12, em 12 cM; BTA16 em 79 cM), pós-desmama ganho médio diário no período de crescimento (BTA 7 em 2 cM) e taxa de crescimento pré-desmame (BTA 12 em 8 cM; BTA16 em 79 cM) em população de F2 Wagyu x Limousin. Miyata et al. (2007) relataram que a presença de QTL ($P < 0,05$) para peso ao nascer em BTA14 em 1 cM em uma população F2 Gir x Holandês. Nkrumah et al. (2007) detectou evidências de QTL que afetam o ganho médio diário (ADG) no 14 cromossomos diferentes, no BTA 5 em 130 cM, BTA 6 em 42 cM, BTA 7 em 84 cM, BTA 11 em 20 cM, BTA 14 em 74 cM, BTA 16 em 22 cM, BTA 17 em 9 cM, BTA 18 em 46 cM, BTA 19 em 53 cM, BTA 20 em 64 cM, BTA 22 em 67 cM, BTA 23 em 2 cM, BTA 26 em 69 cM e BTA 28 em 23 cM em bovinos de corte mestiços. Takasuga et al. (2007)

encontraram quatro QTL significativos que afetam o peso de nascimento no BTA 1 em 76 cM, BTA 7 em 80 cM, BTA 10 em 50 cM e BTA 14 em 46 cM em famílias de meios-irmãos de Black gado japonês. Maltecca et al. (2008) encontraram QTLs significativos que afetam o peso ao nascer em 17 cM no BTA 2, sugestivos no BTA 14 em 18 cM e BTA 6 em 41 cM em população retrocruzamento (Holandês x Jersey) x Holandês. Gutiérrez-Gil et al. (2009) encontraram QTLs que afetam o peso ao nascer no BTA 6 em 39 cM e BTA 8 em 19 cM, também relataram QTL afetando a taxa de crescimento pré-desmama em BTA 16 em 47 cM e QTL afetando a taxa de crescimento pós-desmame em BTA 26 em 28 cM de F2 e retrocruzamento famílias de uma população de mestiços Charolês x Holandês gado.

2.6 Material e Métodos

2.7 Delineamento experimental

O experimento para a formação de uma população F2 foi conduzido pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) na Estação Experimental de Santa Mônica, Rio de Janeiro. A população foi obtida de 28 fêmeas da raça Gir, as quais foram artificialmente inseminadas com sêmen de quatro touros da raça Holandesa para produzir os indivíduos F1. Para a formação da geração seguinte, cinco machos da geração F1 foram acasalados com 59 fêmeas F1 para produzir uma população 375 animais F2.

2.8 Características analisadas

As características de crescimento mensuradas foram peso ao nascer (BW), peso ao desmame (WW), peso aos 205 dias (W205), peso ao sobreano (YW), peso aos 720 dias (W720). E a partir destas foram obtidos: o ganho médio diário do nascimento ao desmame (ADG0_60), ganho médio diário de desmame ao peso aos 205 dias (ADG60_205), ganho médio diário dos 205 dias ao sobreano (ADG205_365), ganho médio diário do sobreano ao peso aos 720 dias (ADG365_720), ganho médio diário total (ADG) e a taxa de crescimento do nascimento aos 720 dias (GC).

2.9 Extração de DNA e genotipagem

A extração de DNA e genotipagem foram descritas em Miyata et al. (2007) como segue; amostras de sangue foram coletadas de cada animal, incluindo os animais da raça Gir, os indivíduos F1 e F2, o DNA de animais da raça Holandesa foram extraídas de amostras de sêmen. O DNA foi extraído de acordo com o método de Hallerman et al. (1988). As reações em cadeia da polimerase (The polymerase chain reactions - PCR) constituídas de 50 ng de DNA genômico, 0,20 mM de dNTPs, 1,5 mM MgCl₂, 0.1 µM de cada iniciador e 0,25 unidades de Taq polimerase (Biotools, Espanha), em volume total de 12,5 µL. As amplificações foram realizadas em um Mastercycler Gradient thermocycler (Eppendorf), com temperaturas específica de anelamento para cada iniciador. Os produtos da amplificação foram analisados em um ABI Prism 3100 Avant (Applied Biosystems) sequenciador com o GeneScan e software Genotyper fornecidos pelo fabricante.

2.10 Dados de Marcador e mapa de ligação

Foram usados 180 marcadores microssatélites abrangendo os 29 cromossomos autossômicos bovinos (Tabela 1), sendo estes identificados a partir de mapa genético bovino publicado no <http://www.marc.usda.gov> (IHARA et al., 2004). Os 180 marcadores abrangeram 3.322 cM; com intervalo médio entre marcadoras de 22 cM; os marcadores foram escolhidos com base na posição do mapa, no número de alelos e na heterozigosidade, segundo informações disponíveis no laboratório de Biotecnologia Animal da Embrapa Pecuária de Sudeste (São Carlos - SP, Brasil). O mapa de ligação de cada cromossomo foi construído utilizando CRIMAP software (GREEN et al., 1990). O mapa foi obtido a partir da fração de recombinação observada para cada marcador, usando a função Kosambi de mapeamento (LYNCH; WALSH, 1998) para transformar a recombinação em distância.

Tabela 1 - A posição, a heteroziguidade, a diversidade alélica (ad), o número de alelos (n), e conteúdo informativo de polimorfismo (PIC) para os marcadores estudados

(continua)

BTA	Marcadores	Posição	Heteroziguidade	ad	PIC	n
1	AGLA17	0	0,55	0,55	0,48	3
	BM8139	11,8	0,45	0,55	0,51	6
	BMS711	26,4	0,80	0,76	0,72	7
	BMS4024	44,2	0,85	0,78	0,75	10
	BMS4009	70,7	0,75	0,71	0,67	7
	BM864	95	0,83	0,74	0,71	6
	BMS1789	109	0,86	0,83	0,80	9
	BMS599	141,8	0,80	0,78	0,75	8
2	TGLA44	0	0,92	0,84	0,82	8
	MNB-83	21,5	0,67	0,65	0,57	3
	BM4440	56,3	0,91	0,87	0,85	10
	TGLA226	75,9	0,86	0,79	0,75	7
	BMS2519	102,5	0,83	0,81	0,79	10
	IDVGA-2	117,5	0,89	0,82	0,80	8
3	DIK4651	0	0,72	0,67	0,62	8
	INRA006	11,5	0,58	0,54	0,48	4
	BMS2904	18,5	0,38	0,38	0,35	4
	BL41	40,4	0,38	0,36	0,35	8
	BM220	66,1	0,80	0,79	0,76	7
	HUJII77	89	0,85	0,81	0,79	8
	DIK2904	114,1	0,72	0,67	0,61	6
4	BL1024	0	0,69	0,72	0,67	5
	BMS1634	29,4	0,69	0,69	0,63	5
	MAF70	52,1	0,78	0,74	0,69	6
	INRA072	77,2	0,76	0,77	0,73	10
	BMS648	112,8	0,82	0,80	0,77	6
	TCRB	145	0,50	0,48	0,41	3
5	BM6026	0	0,88	0,78	0,75	6
	BP1	21	0,59	0,64	0,60	6
	BM321	56,3	0,54	0,50	0,43	3
	BMS1617	83,5	0,84	0,75	0,72	6
	BMS490	100,7	0,85	0,79	0,75	7
	BMS1248	140,1	0,68	0,66	0,63	7
	ILSTS034	155,2	0,81	0,80	0,78	10
	ETH152/ MB006	177	0,68	0,65	0,59	6

Tabela 1 - A posição, a heterozigosidade, a diversidade alélica (ad), o número de alelos (n), e conteúdo informativo de polimorfismo (PIC) para os marcadores estudados

(continuação)

BTA	Marcadores	Posição	Heterozigosidade	ad	PIC	n
6	ILSTS093	0	0,78	0,72	0,67	10
	DIK4498	19,3	0,78	0,72	0,67	5
	DIK1058	38,2	0,80	0,78	0,75	6
	MNB-208	59,6	0,83	0,77	0,74	9
	DIK4867	81,7	0,77	0,74	0,71	7
	DIK2995	112,7	0,66	0,64	0,58	4
	DIK2690	122	0,75	0,71	0,65	5
	JMP12	134,9	0,47	0,48	0,45	4
7	INRA192	0	0,69	0,70	0,67	7
	BM9065	31,8	0,73	0,71	0,66	4
	ILSTS006/MB057	46,1	0,71	0,65	0,60	4
	BM7160	46,8	0,71	0,67	0,61	4
	BM2607	90	0,66	0,65	0,58	3
	BOBT24	118,8	0,78	0,76	0,72	5
	IL4	150	0,77	0,75	0,71	5
	BM6117	189,2	0,34	0,36	0,33	3
8	Z27077	0	0,42	0,60	0,55	5
	BM310	36,4	0,62	0,54	0,51	6
	BM4006	68,9	0,66	0,70	0,65	7
	BMS2072	96,2	0,71	0,70	0,65	5
	BB703	106,6	0,89	0,81	0,78	9
	BM711	121,3	0,85	0,82	0,79	8
	CSSM047	149,2	0,67	0,61	0,53	5
9	ETH225	0	0,84	0,82	0,79	7
	ILSTS037	13	0,90	0,81	0,78	7
	BMS817	33,9	0,76	0,73	0,69	7
	UWCA9	43,3	0,84	0,80	0,77	7
	BMS2377	64,8	0,92	0,62	0,55	3
	BMS2251	81,1	0,66	0,64	0,56	3
	BMS1943	101,6	0,82	0,83	0,80	9
10	BM1237	0	0,85	0,80	0,77	9
	BL1035	9,1	0,90	0,85	0,83	8
	BM875	31,7	0,76	0,76	0,73	7
	INRA037	72,4	0,68	0,66	0,60	5
	BMS2614	102,8	0,83	0,78	0,75	8

Tabela 1 - A posição, a heterozigosidade, a diversidade alélica (ad), o número de alelos (n), e conteúdo informativo de polimorfismo (PIC) para os marcadores estudados

(continuação)

BTA	Marcadores	Posição	Heterozigosidade	ad	PIC	n
11	BMS424B	0	0,85	0,83	0,81	8
	INRA177	23,6	0,81	0,78	0,75	6
	BM7169	36,8	0,75	0,71	0,67	7
	RM150	53,5	0,83	0,83	0,80	9
	BL1103	81,4	0,88	0,78	0,75	8
	BMS655	97,1	0,67	0,65	0,59	6
12	DIK4746	0	0,68	0,72	0,68	8
	BMS2252	16,1	0,89	0,83	0,81	8
	IOBT959	65,9	0,91	0,86	0,84	12
	DIK4789	109,6	0,66	0,63	0,56	5
	DIK4227	129,2	0,71	0,66	0,61	6
	DIK4583	149	0,69	0,65	0,59	4
13	TGLA23	0	0,54	0,53	0,44	4
	BMC1222	21,6	0,73	0,73	0,69	7
	UWCA25	49,3	0,82	0,79	0,76	7
	AGLA232	90,9	0,76	0,75	0,72	10
14	CSSM066	0	0,91	0,85	0,82	7
	ILSTS011	17,4	0,75	0,67	0,59	3
	BMC1207	48,9	0,49	0,43	0,38	4
	BMS740	68,1	0,88	0,83	0,80	6
	BMS1899	90,2	0,84	0,78	0,75	6
	BL1036	115,5	0,82	0,79	0,76	8
	BMS2055	142,5	0,73	0,67	0,62	4
15	DIK2777	0	0,94	0,85	0,83	11
	JAB8	29,5	0,87	0,79	0,76	7
	MS2245	37,2	0,69	0,65	0,58	4
	DIK2313	50,7	0,82	0,76	0,72	7
	DIK2768	65,3	0,85	0,80	0,78	9
	DIK5382	84,4	0,79	0,79	0,76	9
16	MGTG1	0	0,71	0,66	0,59	3
	DIK4303	29	0,59	0,53	0,50	4
	DIK2654	64,1	0,77	0,71	0,67	5
	DIK4635	84,2	0,76	0,74	0,69	6
	DIK673	97,7	0,66	0,63	0,58	5
	DIK2296	116,4	0,81	0,73	0,68	6
	DIK4011	138,1	0,57	0,55	0,51	7

Tabela 1 - A posição, a heteroziguidade, a diversidade alélica (ad), o número de alelos (n), e conteúdo informativo de polimorfismo (PIC) para os marcadores estudados

(continuação)

BTA	Marcadores	Posição	Heteroziguidade	ad	PIC	n
17	DIK2332	0	0,49	0,48	0,44	6
	DIK2105	17	0,55	0,59	0,53	5
	DIK5322	30,6	0,79	0,80	0,77	9
	DIK5152	40,1	0,84	0,77	0,73	6
	DIK2910	61	0,93	0,82	0,79	8
	DIK4383	76,3	0,76	0,75	0,71	8
	MS2263	101,7	0,85	0,77	0,74	8
18	BMS2559	0	0,71	0,69	0,64	8
	ILSTS021	8,3	0,73	0,67	0,61	4
	BMS2213	25	0,87	0,84	0,82	10
	BM8151	44,5	0,74	0,71	0,67	7
	BMS2639	58,2	0,87	0,82	0,80	8
	BB710	66,6	0,79	0,75	0,71	6
	TGLA227	88,7	0,78	0,76	0,73	7
19	DIK2574	0	0,94	0,86	0,84	13
	HEL10	14	0,73	0,72	0,67	6
	BP20	39,7	0,84	0,80	0,77	8
	CSSM065	58,5	0,78	0,69	0,64	4
	IDVGA-44	73,6	0,68	0,66	0,59	3
	BMC1013	87,5	0,33	0,28	0,24	3
	20	NRDIKM004	0	0,58	0,61	0,58
NRDIKM009		10,6	0,72	0,69	0,66	8
NLBCMK13		21,1	0,89	0,83	0,81	12
NRDIKM012		42,5	0,78	0,74	0,69	6
NRDIKM002		51,8	0,82	0,75	0,71	6
DIK553		74,2	0,77	0,75	0,71	9
21	DIK4593	0	0,89	0,80	0,77	9
	DIK2272	13,1	0,61	0,61	0,53	3
	DIK4001	29,3	0,82	0,81	0,79	7
	MNB-88	48,2	0,77	0,76	0,74	9
	AFZ1	73,4	0,71	0,83	0,80	11
	DIK3023	106,4	0,63	0,59	0,51	5
22	DIK1161	0	0,67	0,70	0,64	5
	MNS-20	21,4	0,84	0,81	0,78	8
	DIK2694	29,4	0,74	0,70	0,66	6
	CSSM058	40,3	0,74	0,62	0,55	5
	DIK2030	62,5	0,74	0,67	0,61	5
	UW49	78,7	0,66	0,70	0,66	6
	DIK5307	91	0,88	0,82	0,81	9

Tabela 1 - A posição, a heterozigosidade, a diversidade alélica (ad), o número de alelos (n), e conteúdo informativo de polimorfismo (PIC) para os marcadores estudados

(conclusão)

BTA	Marcadores	Posição	Heterozigosidade	ad	PIC	n
23	BM1815	0	0,89	0,84	0,82	8
	CYP21	20	0,96	0,88	0,87	15
	BM1818	45	0,78	0,79	0,76	8
	BM1905	80	0,90	0,86	0,84	10
24	MNB60	0	0,85	0,83	0,80	12
	DIK5395	31	0,71	0,68	0,63	7
	DIK4426	54	0,78	0,72	0,66	5
	MNB90	108	0,73	0,66	0,63	8
	DIK4971	137	0,91	0,86	0,84	9
25	DIK5183	0	0,74	0,75	0,72	10
	TGLA40	15,9	0,84	0,83	0,81	8
	DIK2077	32,1	0,68	0,61	0,57	6
	DIK614	50,3	0,74	0,69	0,64	5
	BM1864	84,4	0,64	0,68	0,64	5
26	ABS012	0	0,78	0,74	0,70	6
	DIK4513	36,4	0,80	0,61	0,54	5
	DIK1055	67,1	0,83	0,79	0,76	6
	DIK727	90,4	0,52	0,55	0,49	5
	DIK2279	111,1	0,72	0,69	0,66	7
	DIK2724	131	0,52	0,71	0,66	5
27	BM3507	0	0,71	0,69	0,66	10
	BMS2137	15,2	0,63	0,69	0,65	6
	CSSM036	40	0,75	0,80	0,77	7
	INRA027	50,9	0,75	0,71	0,66	6
28	DIK4742	0	0,42	0,38	0,35	4
	DIK5300	26,7	0,84	0,78	0,74	8
	DIK2448	45,1	0,83	0,83	0,81	10
	DIK713	60,4	0,76	0,81	0,79	7
	DIK1143	77,5	0,82	0,75	0,71	6
29	INRA143	0	0,82	0,78	0,74	5
	DIK4188	26	0,45	0,49	0,38	3
	BMS1600	59	0,69	0,64	0,58	5
	DIK4966	82	0,33	0,37	0,30	2
	RM040	101	0,70	0,62	0,55	4
	DIK5057	137	0,80	0,65	0,58	4

2.11 Análise estatística

2.12 Estatística descritiva e análise de variância

Valores fenotípicos para as características foram analisadas por um modelo linear para testar os efeitos fixos usando o procedimento GLM do SAS. No modelo usado foram incluídos ano-estação de nascimento (27 níveis), sexo dos animais (dois níveis). O modelo estatístico foi como segue:

$$Y_{ijk} = \mu + S_i + C_j + e_{ijk}$$

Onde, Y_{ijk} é o valor fenotípico da característica, μ é a média geral para o fenótipo considerado, S_i é o efeito fixo do i -ésimo sexo; C_j é o efeito fixo da j -ésimo ano-estação de nascimento e e_{ijk} é o resíduo aleatório do modelo. O valor médio, desvios padrão, coeficientes de variação, valor mínimo e máximo para as características foram obtidas com PROC MEANS (SAS Inst. Inc.).

2.13 Curva de crescimento

Dados consistiram de 8.021 registros de peso a partir de peso ao nascer até 2 anos de idade para 375 animais F2. A curva de crescimento foi estimada pelo modelo de coeficiente aleatório (Figura 1). Havia, em média, 21 registros de peso por animal e o peso dos animais foram registrados mensalmente.

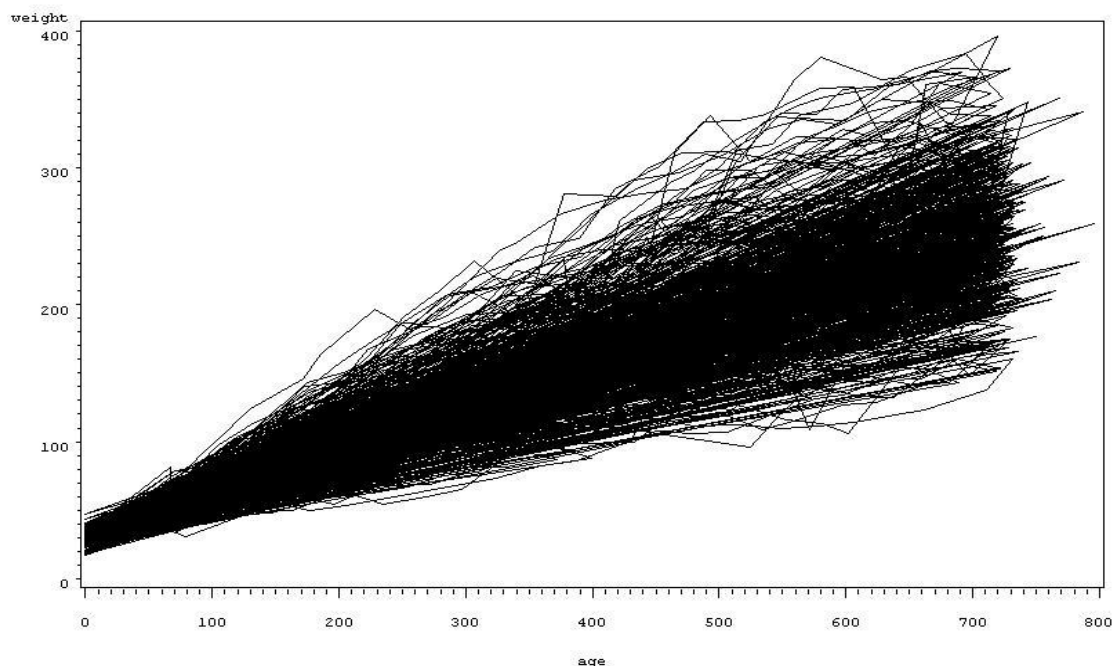


Figura 1 - Curva de crescimento para os indivíduos F2 Holandês x Gir

O modelo de coeficientes aleatórios envolve um intercepto e a inclinação aleatória de cada animal pode ser escrita como:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{V} + \mathbf{e},$$

em que, \mathbf{y} = é vetor de mensurações, $\boldsymbol{\beta}$ = vetor de efeitos fixos (sexo e ano-estação de nascimento); \mathbf{V} = vetor dos efeitos aleatórios de idade, \mathbf{e} = vetor dos erros aleatórios, e \mathbf{X} e \mathbf{Z} foram as matrizes de incidência dos efeitos fixos e aleatórios, respectivamente.

2.14 Detecção de QTLs

Por meio de modelo linear misto, foi realizada a estimação conjunta dos efeitos de QTL e os valores poligênicos usando as observações fenotípicas e genótipos dos indivíduos, adicionando-se informações de outros indivíduos relacionados que não foram genotipados, utilizando-se o software QXPAK 3.1 (PÉREZ-ENCISO; MISZTAL, 2004).

O modelo geral na forma matricial foi o seguinte:

$$y = Xb + Zu + \sum_{k=1}^{N_q} Zg_k + \varepsilon$$

Em que: y é vetor de observações; b é o vetor que contém os efeitos fixos (sexo e ano-época) a serem estimados; X é a matriz de incidência dos efeitos fixos; u é o vetor de efeitos poligênicos; g_k contém os efeitos dos QTLs para qualquer um dos N_q QTLs afetando a característica; Z é a matriz de incidência para os efeitos poligênicos e dos QTLs respectivamente; ε é o vetor de resíduos aleatórios. As probabilidades de identidade por descendência (IBD) foram calculados como recomendada por Pérez-Enciso et al. (2000).

O modelo anterior pode ser escrito da seguinte forma:

$$Y_{ijk} = \mu + S_i + G_j + u_k + c_{ijk} A + d_{ijk} D + e_{ijk},$$

Em que: Y_{ijk} é o fenótipo individual do ijk -ésimo animal, μ é a média geral para fenótipo considerado, S_i é o efeito fixo do i -ésimo sexo, G_j é o efeito fixo do j -ésimo ano-estação de nascimento, u_k é o efeito genético infinitesimal, c_{ijk} é o coeficiente que corresponde ao efeito aditivo (A) do QTL considerado no ijk -ésimo animal, d_{ijk} é o coeficiente que corresponde ao efeito dominância (D) do QTL considerado no ijk -ésimo animal, e e_{ijk} é o resíduo aleatório do modelo no ijk -ésimo animal. Segundo Haley e Knott (1992), $c_{ijk} = p(QQ) - p(qq)$, $d_{ijk} = p(Qq)$, em que p foi a probabilidade de configurações genéticas QQ, Qq e qq.

2.15 Interação entre QTLs (epistasia)

As análises epistáticas foram realizadas utilizando os métodos de Varona et al. (2002), a análise foi feita com dois modelos diferentes. O primeiro modelo incluiu os efeitos de QTL de dois locais diferentes, mas não permitem a interação entre eles. O modelo estatístico foi:

$$Y_{ijk} = \mu + S_i + G_j + u_k + c_{ijk1} A_1 + d_{ijk1} D_1 + c_{ijk2} A_2 + d_{ijk2} D_2 + e_{ijk}$$

em que Y_{ijk} é o fenótipo individual do ijk -ésimo animal, μ é a média geral para fenótipo considerado, S_i é o efeito fixo do i -ésimo sexo, G_j é o efeito fixo do j -ésimo ano-estação de nascimento, u_k é o efeito genético infinitesimal, A_1 e A_2 foram os efeitos aditivos para ambos os QTLs e D_1 e D_2 foram efeitos de dominância para ambos os QTLs. Os coeficientes c_{ijk1} , d_{ijk1} , c_{ijk2} e d_{ijk2} foram calculados como $c_{ijk1} = p_1(QQ) - p_1(qq)$, $d_{ijk1} = p_1(Qq)$, $c_{ijk2} = p_2(QQ) - p_2(qq)$, $d_{ijk2} = p_2(Qq)$. Em que p_1 e p_2 foram a probabilidade de configurações genéticas QQ, Qq e qq nos locais 1 e 2, respectivamente, e_{ijk} é o resíduo aleatório do modelo no ijk -ésimo animal.

O segundo modelo para epistasia foi:

$$y_i = \mu + S_i + G_i + u_k + c_{ijk1} A_1 + d_{ijk1} D_1 + c_{ijk2} A_2 + d_{ijk2} D_2 + c_{axa} I_{axa} + c_{axd} I_{axd} + c_{dxa} I_{dxa} + c_{dxd} I_{dxd} + e_i$$

em que I_{axa} , I_{axd} , I_{dxa} , I_{dxd} foram o aditivo x aditivo, aditivo x dominância, dominância x aditivo e dominância x dominância efeitos de interação epistáticas, respectivamente.

Além disso, c_{axa} , c_{axd} , c_{dxa} e c_{dxd} foram os coeficientes de regressão calculados como segue:

$$c_{axa} = p_1(QQ) p_2(QQ) - p_1(QQ) p_2(qq) - p_1(qq) p_2(QQ) + p_1(qq) p_2(qq),$$

$$c_{axd} = p_1(QQ) p_2(Qq) - p_1(qq) p_2(Qq),$$

$$c_{dxa} = p_1(Qq) p_2(QQ) - p_1(Qq) p_2(qq),$$

$$c_{dxd} = p_1(Qq) p_2(Qq).$$

Para detectar efeitos epistáticos, o segundo modelo foi testado contra um modelo nulo que continha apenas os efeitos dos QTL individuais (primeiro modelo).

2.16 Nível de significância genômico e intervalo de confiança

As probabilidades nominais (P-valores) de QTL foram obtidos assumindo um 1 gl, 2 gl e 4 gl, para o modelo de efeitos aditivos, efeito aditivo e dominância e epistáticos, respectivamente. Usando a distribuição de qui-quadrado, com a razão de verossimilhança entre os modelos, sob a hipótese alternativa (H1, presença de um QTL) sobre a verossimilhança obtida sob a hipótese nula (H0, QTL não segregando).

Adicionalmente, para controlar a taxa de erro tipo I do genoma, se existe um QTL segregando quando na verdade ele não está presente, o nível de significância declarada de um QTL foi obtido segundo Lander e Kruglyak (1995) como segue:

$$\mu(T) = [C + 2\rho GT^2]\alpha(T),$$

em que: $\mu(T)$ são fixados para ligação sugestivas (0,10), ligação significativa (0,05), ligação confirmada (0,01) e ligação altamente significativa (0,001). G é tamanho em morgans do genoma bovino, usado em 31,60 M (IHARA et al., 2004), C é número de cromossomos nos bovinos, ρ é igual a 1 para o modelo com apenas o efeito aditivo e 1,5 para o modelo com os efeitos aditivo e de dominância; $T = 1,96$.

Os níveis de significância para declarar um QTL nas classes de interesse estão apresentados na Tabela 2, usando o teste de razão de verossimilhança (LRT).

Tabela 2 - Nível de significância para detectar um QTL a partir do teste de razão de verossimilhança (LRT)

Significância	Efeito Aditivo		Efeitos aditivo e dominância	
	Nominal P-valor	LRT	Nominal P-valor	LRT
Sugestiva	0,0036	8,3	0,0025	11,9
Significativa	0,00018	13,9	0,00012	17,7
Confirmada	0,000036	-	0,000025	-
Altamente Significativa	0,0000036	-	0,0000025	-

LRT: teste de razão de verossimilhanças

Foi considerado como de ligação sugestiva ou evidência estatística que seria esperada para ocorrer uma vez aleatoriamente em uma varredura do genoma, se excedido um valor de LRT = 8,3; e ligação significativa ou evidência estatística que seria esperada para ocorrer aleatoriamente com probabilidade < 0,05, se excedido um valor de LRT = 13,9. Estes resultados correspondem a um P-valor nominal de P =

0,0036 e $P = 0,00017$, respectivamente, no modelo aditivo. No modelo aditivo-dominante, o LRT foi considerado sugestivo de ligação se excedido um valor de $LRT = 11,9$ e significativa da ligação se excedido um valor de $LRT = 17,7$. Estes resultados correspondem a um P-valor nominal de $P = 0,0025$ e $P = 0,00012$, respectivamente.

O método de LOD (drop-off) de Lander e Botstein (1989) foi utilizado para obter os intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Usando este método, o IC 95% é calculado encontrando-se a região da localização de QTL estimada que corresponda a uma diminuição de 0,84 unidade de LOD ou 3,84 unidade de LRT. A largura total correspondente a uma diminuição é então considerado como o IC 95%.

2.17 Variância fenotípica explicada pelo QTL

A variação fenotípica explicada pelo QTL foi estimado de acordo com Sorensen et al. (2003) como segue:

$$VP_{QTL} = 2P_Q (1 - P_Q) a^2$$

em que VP_{QTL} é a variação fenotípica explicada pelo QTL, P_Q é a frequência do alelo Q do QTL, para a qual assumimos o valor 0,5 no modelo F2. Enquanto a é a estimativa do efeito aditivo do QTL na posição em que foi mapeado.

2.18 Resultados e Discussão

2.19 Estatística descritiva e análise de variância

O resumo das estatísticas de registros fenotípicos das características analisadas é apresentado na Tabela 3. Observa-se que todos os valores médios para as características medidas tendem a ser baixas, devido ao fato dos animais serem formados a partir de gado leiteiro e os animais também são utilizados para avaliar o efeito de infestações de carrapatos e endoparasitas.

Tabela 3 - Número de animais (n), médias, desvios padrão (SD), o valor mínimo, valor máximo e coeficiente de variação (CV) para características de crescimento medidas

Características de crescimento	n	Média	SD	Valor mínimo	Valor máximo	CV
BW	375	29,84	5,06	17,00	47,00	16,95
WW	375	51,38	7,09	33,48	75,99	13,79
W205	375	104,11	20,38	53,00	178,90	19,58
YW	375	155,09	31,23	82,01	271,73	20,14
W720	363	253,87	47,56	109,43	396,45	18,73
ADG_060	375	0,359	0,107	0,058	0,746	30,01
ADG0_205	375	0,362	0,097	0,102	0,734	26,77
ADG0_365	375	0,343	0,085	0,137	0,659	24,78
ADG60_205	375	0,363	0,125	0,060	0,773	34,58
ADG205_365	375	0,318	0,140	-0,050	0,797	44,14
ADG365_720	363	0,275	0,095	-0,116	0,595	34,55
ADG	363	0,311	0,065	0,107	0,499	20,95

Os efeitos do sexo e do ano-época de nascimento são apresentados na Tabela 4. Na Tabela 4, a análise de variância é indicadora que houve efeito significativo do sexo do animal sobre as características BW, WW, ADG0_60 e GC e efeito não foi significativo para outras características avaliadas. Também houve efeito significativo do ano-estação de nascimento sobre as características medidas, exceto para BW.

Tabela 4 - Efeitos do sexo e ano-estação de nascimento sobre características de crescimento medidas

Características de crescimento	Sexo	Ano-estação de nascimento
BW	<0,0001	0,3016
WW	<0,0001	<0,0001
W205	0,428	<0,0001
YW	0,135	<0,0001
W720	0,200	<0,0001
ADG0_60	0,016	<0,0001
ADG60_205	0,159	<0,0001
ADG205_365	0,167	<0,0001
ADG365_720	0,745	<0,0001
ADG	0,437	<0,0001
GC	0,055	<0,0001

2.20 Detecção QTLs para características e curva de crescimento

O conjunto dos 180 marcadores microssatélites utilizados produziu um total de 1149 alelos, com média de 6,38 alelos por loco. A média de heterozigosidade, diversidade alélica e PIC foram 0,74, 0,71 e 0,67, respectivamente. Czika et al. (2002) mostraram que os marcadores com valores mais elevados destas medidas tendem a ser mais informativos. Além disso, Ott (1999) mostrou que o marcador definido para ser polimórfico quando heterozigosidade e PIC $\geq 0,10$ e altamente polimórficos quando heterozigosidade superior a 70%. Portanto, todos os marcadores deste estudo são considerados altamente polimórficos.

Considerando que o tamanho total do genoma do presente estudo foi de 3,322 cM, a distância média do mapa entre marcadores foi de 22 cM. Os valores mínimos para os intervalos médios entre marcadores foram de 14,78, 14,84 e 15,17 cM no BTA 18, BTA 20 e BTA 22, respectivamente. Os valores máximos de intervalos médios entre marcadores foram 34,25, 30,30 e 29,80 cM no BTA 24, BTA 13 e BTA 12, respectivamente. O maior número de marcadores nos cromossomos foi 8, no BTA 1, BTA 5, BTA 6 e BTA 7. Do mesmo modo, o menor número de marcadores foi 4 no BTA 13, BTA 23 e BTA 27.

A posição, o intervalo de marcador, a teste de razão de verossimilhança, os níveis de significância do QTL identificado para características medidas no BTA 1, 2, 3 e 6 estão apresentados na Tabela 5. Efeito aditivo, efeito de dominância, erro padrão, variância de QTL e intervalo de confiança dos QTLs identificados para características medidas no BTA 1, 2, 3 e 6 são apresentados em Tabela 6. No BTA 1, QTL sugestivo foi detectado para ADG365_720 no modelo incluem os efeitos aditivos e de dominância. O maior valor de LRT foi encontrado em 12 cM flanqueado pelos marcadores BM8139 e BMS711 (Figura 2). Este QTL tem um modo de ação de sobredominância, e o sinal negativo dos efeitos aditivos indicam que os animais herdando o alelo Gir crescem mais rapidamente em 0,02 kg/dia em comparação com animais que herdaram alelos da raça holandesa. Não existe na literatura científica a descrição de QTLs para o ganho médio diário no mesmo. No entanto, Casas et al. (2003b) detectaram QTL sugestivo para peso

46

ao nascer no BTA 1 em 120 cM em famílias de meios-irmãos de touro Hereford x Brahman.

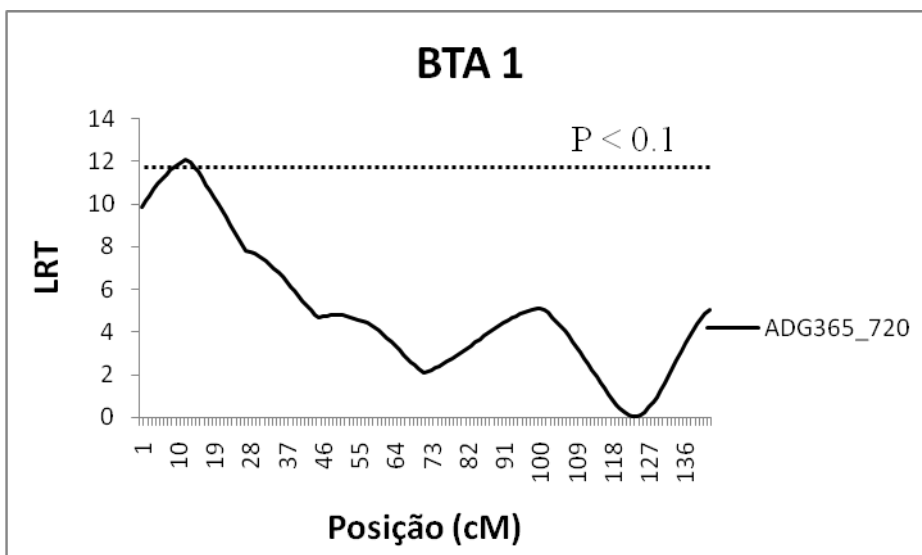


Figura 2 - Teste de razão de verossimilhança (LRT) para o ganho médio diário de peso ao sobreano para peso aos 720 dias (ADG365_720) no BTA 1. Linha horizontal representa a ligação sugestiva no modelo que inclui os efeitos aditivo e de dominância ($LRT = 11,9$)

Tabela 5 - Posição, intervalo de marcador, teste razão de verossimilhança (LRT), níveis de significância (P-valor) do QTL identificado para características medidas em BTA 1, 2, 3 e 6

Características	Posição	Intervalo de marcador (cM)	LRT	P-valor
BTA 1				
ADG365_720	12	BM8139 (11,8) - BMS711 (26,4)	12,06	2,40E ^{-03*}
BTA 2				
W720	30	MNB-83 (21,5) - BM4440 (56,3)	14,81	6,86E ^{-04*}
ADG	32	MNB-83 (21,5) - BM4440 (56,3)	14,37	8,77E ^{-04*}
GC	34	MNB-83 (21,5) - BM4440 (56,3)	12,13	8,60E ^{-04*}
BTA 3				
W205	20	BMS2904 (18,5) - BL41 (40,4)	13,78	1,11E ^{-03*}
YW	7	DIK4651 (0) - INRA006 (11,5)	13,74	1,03E ^{-03*}
W720	1	DIK4651 (0) - INRA006 (11,5)	8,87	2,89E ^{-03*}
ADG60_205	19	BMS2904 (18,5) - BL41 (40,4)	12,63	1,60E ^{-03*}
ADG	1	DIK4651 (0) - INRA006 (11,5)	8,97	2,74E ^{-03*}
BTA 6				
YW	134,9	DIK2690 (122) - JMP12 (134,9)	8,81	2,98E ^{-03*}
W720	44	DIK1058 (38,2) - MNB-208 (59,6)	9,85	1,70E ^{-03*}
ADG365_720	43	DIK1058 (38,2) - MNB-208 (59,6)	16,87	2,08E ^{-04**}
ADG	43	DIK1058 (38,2) - MNB-208 (59,6)	9,04	2,63E ^{-03*}

* ligação sugestiva (P < 0,1), ** ligação significativa (P < 0,05).

Além disso, Kim et al. (2003) relataram QTLs significativos que afetam o peso ao sobreano no BTA 1 em 66 cM em retrocruzamentos e famílias F2 de uma população de mestiços Angus e Brahman.

No BTA 2, três QTLs sugestivos foram identificados para W720, ADG e GC no modelo incluem os efeitos aditivos e dominância (Figura 3). O maior valor foi encontrado no fragmento 30-34 cM flanqueado pelos marcadores MNB-83 e BM4440.

Os QTLs para W720 e ADG apresentaram ação de dominância, mas o QTL para GC tinha principalmente efeitos aditivos. Os efeitos positivos aditivos para as três

características são indicativos de que os animais que herdaram os alelos da raça Holandesa foram 15,08 kg mais pesados ao W720 e cresceram mais rapidamente em comparação com animais que herdaram os alelos da raça Gir.

No teste realizado para pleiotropia versus ligação, existem evidências de pleiotropia entre as três características. No BTA 2 existe uma região de QTLs que afetam as características de crescimento. O locus responsável pela musculatura dupla em bovinos também foi mapeado no fim do BTA 2 (CHARLIER et al., 1995; DUNNER et al., 1997; CASAS et al., 1998). Kim et al. (2003) identificaram vários QTLs para características de crescimento pós-natal no BTA 2. Um grupo de QTL para peso ao sobreano e peso ao abate foram posicionados a 18 e 8 cM do cromossomo com ligação muito sugestivas. Outro QTL para peso de abate foi detectado na região 72 cM do cromossomo, com ligação sugestiva. Kneeland et al. (2004), descreveu QTL afetando o ganho médio diário pós-desmama localizado no 9,1 a 22,5 cM, em uma linha comercial de *Bos taurus*.

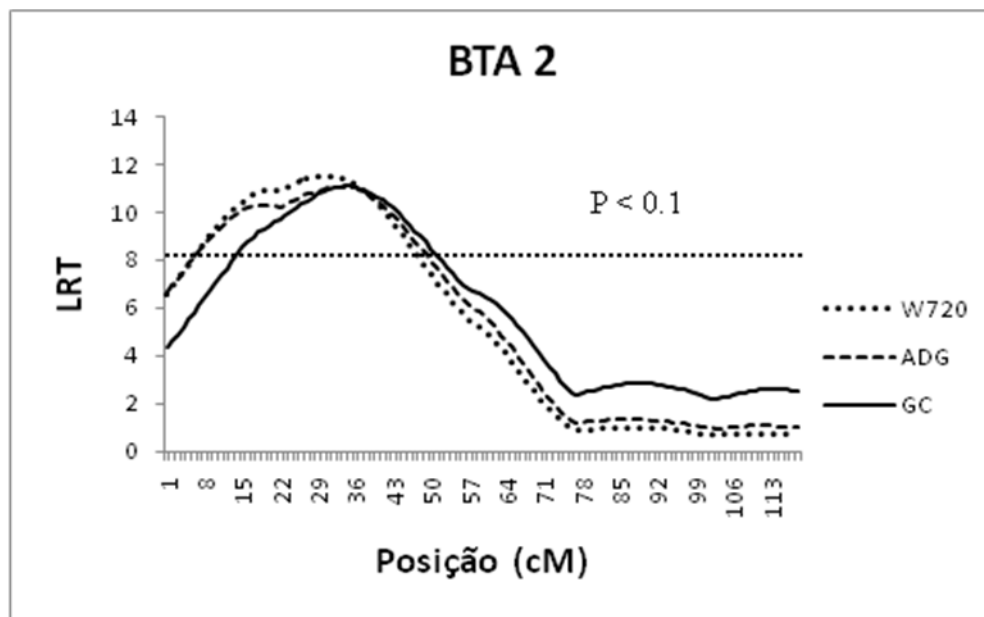


Figura 3 - Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário total (ADG) e curva de crescimento (GC) no BTA 2. Linha horizontal representa a ligação sugestiva no modelo que inclui efeito aditivo (LRT = 8,3)

Tabela 6 - Posição, efeito aditivo (a), efeito de dominância (d), erro padrão (SE), variância de QTL (V_{QTL}) e intervalo de confiança (IC 95%) dos QTLs identificados para características medidas no BTA 1, 2, 3 e 6

Características	Posição	a	SE	d	SE	V_{QTL}	IC 95%
BTA 1							
ADG365_720	12	-0,0204	0,007	-0,0244	0,0121	3,25	1-26
BTA 2							
W720	30	15,08	4,214	15,23	8,088	6,02	4-49
ADG	32	0,0206	0,0058	0,0205	0,0112	6,06	3-53
GC	34	0,0202	0,0059	0,0123	0,0114	6,15	10-55
BTA 3							
W205	20	4,2703	1,4734	6,5273	2,5467	3,18	1-34
YW	7	5,5103	2,0143	8,7749	3,1692	2,47	1-31
W720	1	9,6067	3,0025	10,0555	4,3179	2,63	0-19
ADG60_205	19	0,0237	0,0091	0,0414	0,0154	2,49	1-34
ADG	1	0,0132	0,0041	0,0137	0,0059	2,67	0-19
BTA 6							
YW	134,9	-6,4690	2,1655	-	-	3,34	126-135
W720	44	-11,0760	3,5051	-	-	3,90	30-61
ADG365_720	43	-0,0288	0,0072	-0,0044	0,0112	6,39	27-56
ADG	43	-0,0144	0,0047	-	-	3,57	29-60

No BTA 3, cinco QTLs sugestivos foram detectados para W205, YW, W720, ADG60_205 e ADG no modelo aditivo-dominante (Figura 4). Os QTLs detectados para YW, W720 e ADG estão flanqueados pelos marcadores DIK4651 e INRA006 e o QTLs detectados para W205 e ADG60_205 flanqueados pelos marcadores BMS2904 e BL41. Todos os QTLs detectados no BTA 3 tinham um modo de ação de sobredominância. Os efeitos aditivos positivos para os cinco caracteres são indicativos que os animais que herdaram os alelos da raça Holandesa foram mais pesados ao W205, W720 e YW e cresceram mais rápido em comparação com animais que herdaram os alelos da raça

Gir. Existe evidência de pleiotropia entre QTLs detectados para YW, W720 e ADG, também há evidências de pleiotropia entre QTLs detectados para W205 e ADG60_205.

Não há QTLs relatados na literatura para essas características no BTA 3. No entanto, Casas et al. (2003b) detectaram QTL sugestivo para peso ao nascer no BTA 3 a 40 cM de famílias de meios-irmãos de touro Hereford x Brahman. Além disso, Kim et al. (2003) relataram QTLs significativos que afetam o peso ao nascer no BTA 3 em 127,9 cM em retrocruzamentos e famílias F2 de uma população mestiços de Angus e Brahman.

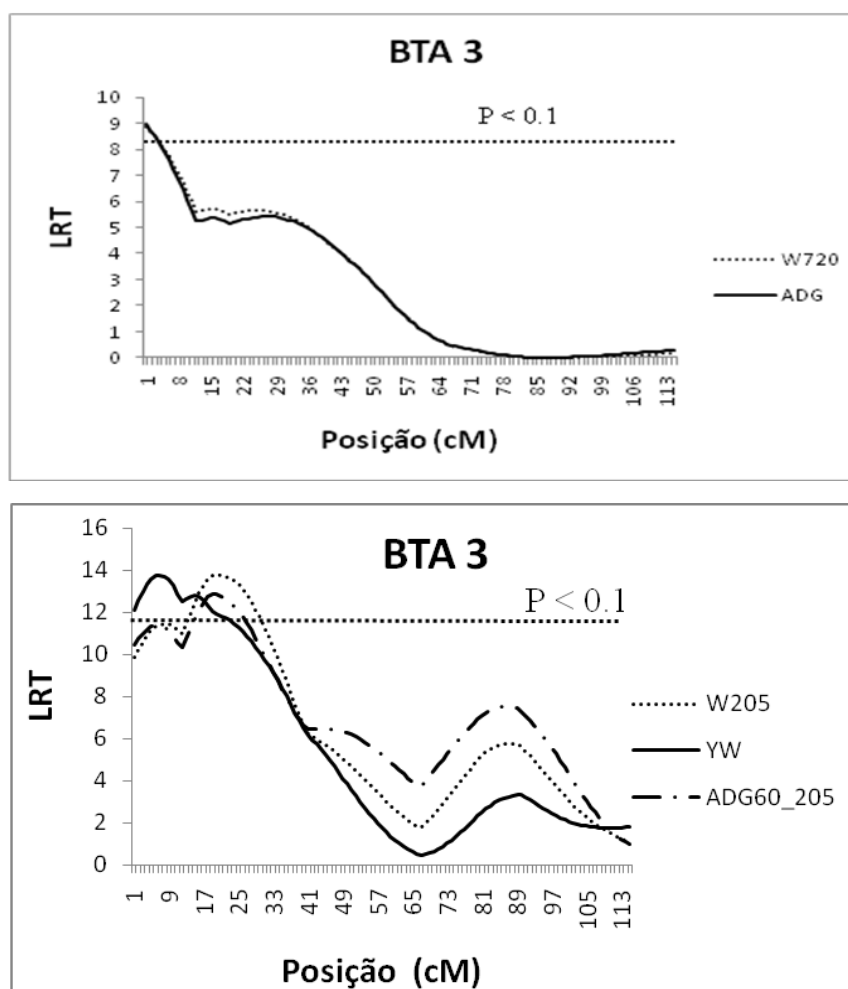


Figura 4 - Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário total (ADG) no modelo que inclui efeito aditivo, e para peso aos 205 dias (W205), peso ao sobreano (YW) e ganho médio diário de desmame para peso aos 205 dias (ADG60_205) no modelo inclui os efeitos aditivos e de dominância no BTA 3. A linha horizontal representa a ligação sugestiva no modelo que inclui efeito aditivo (LRT = 8,3) e no modelo que inclui os efeitos aditivos e de dominância no (LRT = 11,9)

No BTA 6, três QTLs sugestivos foram identificados para YW, W720 e ADG no modelo que inclui efeito aditivo (Figura 5). Além disso, QTL significativo foi detectado para ADG365_720 no modelo que inclui efeito aditivo e efeito sugestivo no modelo inclui os efeitos aditivos e de dominância (Figura 5). O maior valor de LRT para W720, ADG365_720 e ADG foi encontrado no fragmento 43-44 cM flanqueado pelos marcadores DIK1058 e MNB-208. O maior valor de LRT para YW foi encontrado em 134,9 cM flanqueados pelos marcadores DIK2690 e JMP12. Todos os QTLs detectados no BTA 6 tiveram principalmente efeitos aditivos. Um teste para pleiotropia versus ligação foi realizada, e revela evidências de pleiotropia entre os QTLs afetando W720, ADG365_720 e ADG. Os efeitos aditivos negativos para as características indicam que os animais que herdaram o alelo Gir foram mais pesados aos YW e W720 e cresceram mais rápido em comparação com animais que herdaram o alelo Holandês.

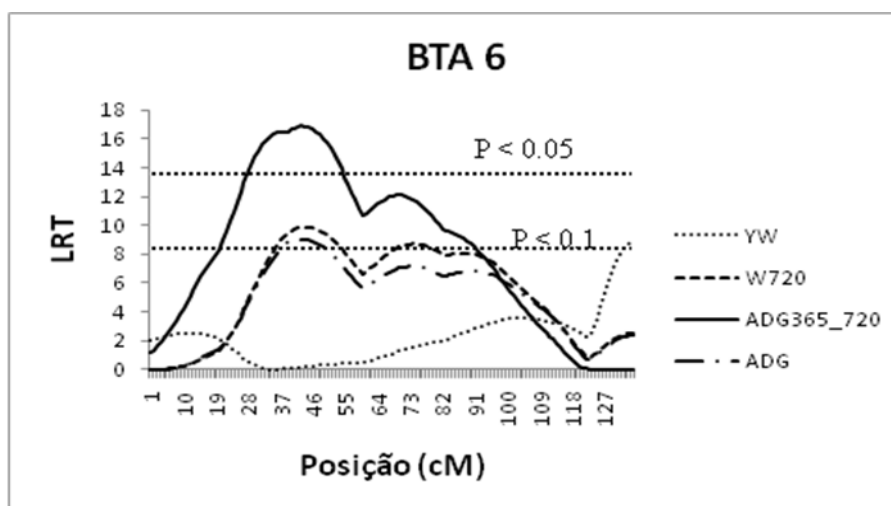


Figura 5 - Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso ao sobreano (YW), peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário de peso ao sobreano ao peso aos 720 dias (ADG365_720) e ganho médio diário total (ADG) no modelo que inclui apenas o efeito aditivo no BTA 6. A linha horizontal inferior representa a ligação sugestiva (LRT = 8,3) e a linha horizontal superior representa a ligação significativa (LRT = 13,9)

Os resultados acima estão de acordo com Casas et al. (2000) que encontraram QTL significativo para peso ao sobreano no cromossomo 6, embora em uma região diferente do QTL sugestivo que encontramos neste estudo. Além disso, Kneeland et al. (2004) relataram duas regiões no BTA 6 (11,8 a 44,2 cM e 83,0 a 86,2 cM) afetando

pré-desmama ganho médio diário e duas QTLs (49,7 para 50,1 cM e 59,6 para 63,6 cM) afetando pós-desmame ganho médio diário. Além disso, Nkrumah et al. (2007) detectou evidências de QTL que afetam o ganho médio diário no BTA 6 em 42 cM, na mesma região em que nos foram detectados QTLs que afetam o ganho médio diário. Takasuga et al. (2007) encontraram QTLs significativos que afetam o peso de abate na mesma região.

Posição, intervalo de marcador, teste de razão de verossimilhança, níveis de significância do QTL identificado para características medidas no BTA 8, 10, 12,17, 22 e 23 estão apresentados na Tabela 7. Efeito aditivo, efeito de dominância, erro padrão, variância de QTL e intervalo de confiança dos QTLs identificados para características medidas no BTA 8, 10, 12,17, 22 e 23 são apresentados na Tabela 8.

No BTA 8, houve evidências sugestivas de apoio à presença de um QTL afetando ADG0_60 no modelo que inclui os efeitos aditivos e dominância (Figura 6). O maior valor de LRT foi encontrado em 143 cM flanqueado pelos marcadores CSSM047 e BM711.

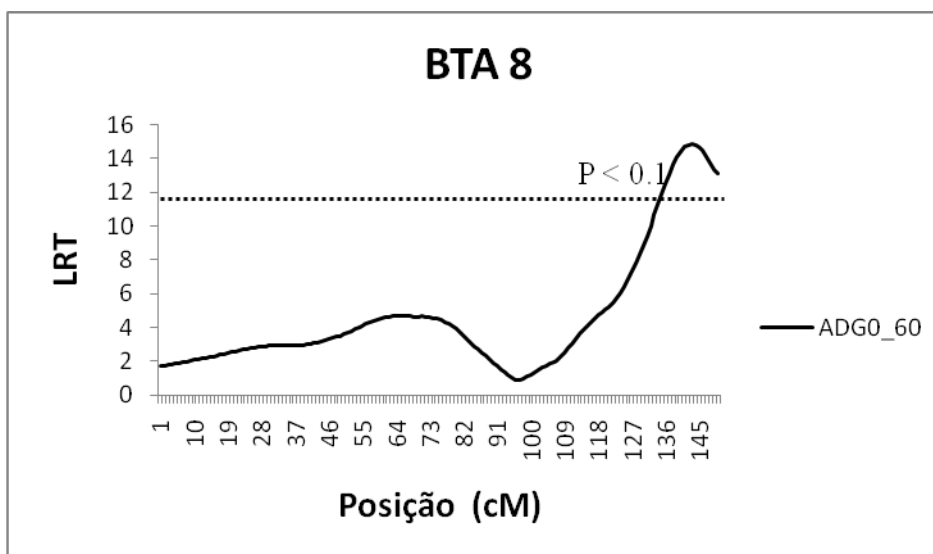


Figura 6 - Teste de razão de verossimilhança (LRT) para o ganho médio diário de peso do nascimento ao desmame (ADG0_60) no BTA 8. Linha horizontal representa a ligação sugestiva no modelo que inclui efeito aditivo e os efeitos de dominância (LRT = 11,9)

Estes QTLs tinha modo de ação de sobredominância, e o sinal negativo dos efeitos aditivos indicam que os animais que herdaram o alelo Gir cresceram mais rapidamente cerca de 0,0348 kg / dia em comparação com animais que herdaram o alelo Holandês.

Tabela 7 - Posição, intervalo de marcador, razão de verossimilhança (LRT), níveis de significância (P-valor) do QTL identificado para características medidas no BTA 8, 10, 12,17, 22 e 23

Características	Posição	Intervalo de marcador (cM)	LRT	P-valor
BTA 8				
ADG0_60	143	BM711 (121,3) - CSSM047 (149,2)	14,86	2,05E ^{-03*}
BTA 10				
W720	20	BL1035 (9,1) - BM875 (31,7)	9,10	2,55E ^{-03*}
ADG365-720	22	BL1035 (9,1) - BM875 (31,7)	10,40	1,26E ^{-03*}
ADG	20	BL1035 (9,1) - BM875 (31,7)	8,69	3,19E ^{-03*}
BTA 12				
YW	1	DIK4746 (0) - BMS2252 (16,1)	8,59	3,37E ^{-03*}
W720	1	DIK4746 (0) - BMS2252 (16,1)	11,32	7,65E ^{-04*}
ADG205_365	7	DIK4746 (0) - BMS2252 (16,1)	9,02	2,66E ^{-03*}
ADG	1	DIK4746 (0) - BMS2252 (16,1)	11,13	8,49E ^{-04*}
GC	2	DIK4746 (0) - BMS2252 (16,1)	11,96	5,42E ^{-04*}
BTA 17				
BW	1	DIK2332 (0) - DIK2105 (17)	8,85	2,93E ^{-03*}
BTA 22				
YW	1	DIK1161 (0) - MNS-20 (21,4)	8,80	3,00E ^{-03*}
W720	1	DIK1161 (0) - MNS-20 (21,4)	11,33	7,60E ^{-04*}
ADG	1	DIK1161 (0) - MNS-20 (21,4)	10,63	1,11E ^{-03*}
GC	3	DIK1161 (0) - MNS-20 (21,4)	10,15	1,44E ^{-03*}
BTA 23				
ADG60_205	19	BM1815 (0) - CYP21 (20)	8,40	3,75E ^{-03*}

* ligação sugestiva (P < 0,1)

Tabela 8 - Posição, efeito aditivo (a), efeito de dominância (d), erro padrão (SE), variância de QTL (V_{QTL}) e intervalo de confiança (CI 95%) dos QTL identificado para características medidas no BTA 8, 10, 12, 17, 22 e 23

Características	Posição	a	SE	d	SE	V_{QTL}	CI 95%
BTA 8							
ADG0_60	143	-0,0348	0,0127	0,0797	0,0276	6,18	133-150
BTA 10							
W720	20	-11,2556	3,7063	-	-	4,02	4-58
ADG365_720	22	-0,0246	0,0076	-	-	4,58	2-46
ADG	20	-0,0151	0,0051	-	-	3,91	4-59
BTA 12							
YW	1	-5,5051	1,8669	-	-	2,44	0-14
W720	1	-10,1466	2,9918	-	-	3,31	0-12
ADG205_365	7	-0,0238	0,008	0,0277	0,0117	3,10	0-33
ADG	1	-0,0138	0,0041	-	-	3,29	0-11
GC	2	-0,0144	0,0041	0,0045	0,0060	3,54	0-16
BTA 17							
BW	1	1,0400	0,3476	-	-	2,44	0-14
BTA 22							
YW	1	-5,6071	1,8785	-	-	2,53	0-18
W720	1	-8,8132	2,9834	12,798	4.3420	3,30	0-14
ADG	1	-0,0117	0,0041	0,0172	0.0059	3,11	0-15
GC	3	-0,0117	0,0042	0,0147	0.0060	3,12	0-19
BTA 23							
ADG60_205	19	-0,0253	0,0087	-	-	2,80	3-35

A presença de QTLs para características de crescimento foi observado no BTA 10. Havia evidências sugestivas para a presença de QTLs afetando W720, ADG365_720 e ADG no modelo que inclui apenas efeito aditivo (Figura 7). O maior valor de LRT foi encontrado no fragmento 20-22 cM flanqueado pelos marcadores BL1035 e BM875. Os QTLs detectados tiveram efeitos principalmente aditivos. Os

efeitos aditivos negativos para as três características indicam que os animais que herdaram o alelo Gir foram 11,25 kg mais pesados aos W720 e cresceram mais rápido em comparação com animais que herdaram o alelo Holandês. Um teste para pleiotropia versus ligação foi realizado, e revela evidências de pleiotropia entre as três características. Somente QTLs relatados para características de crescimento no BTA 10 foram descritos para peso de abate em 52 cM por Takasuga et al. (2007).

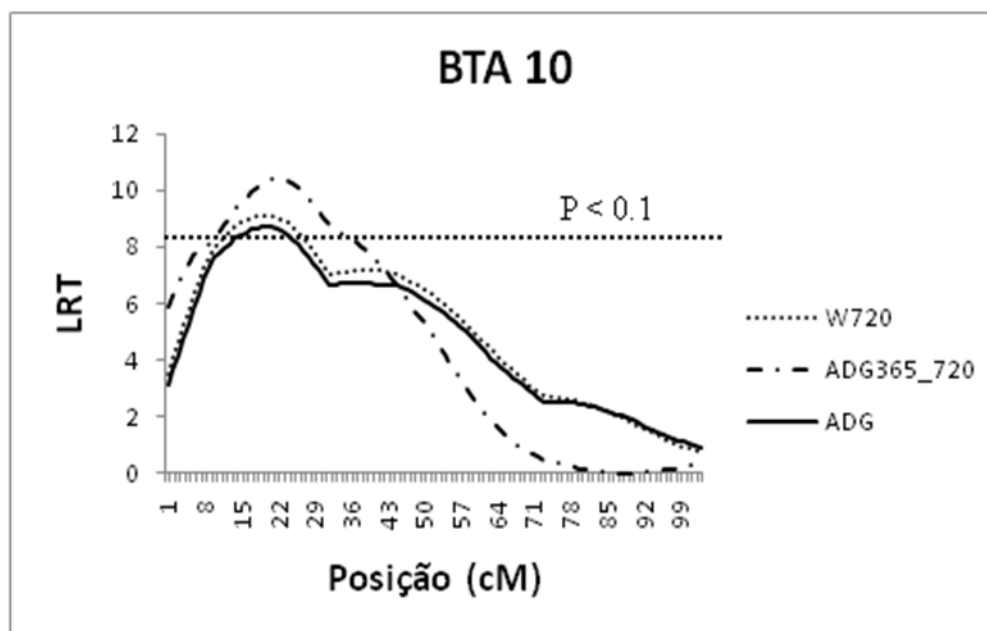


Figura 7 - Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário de peso do sobreano para peso aos 720 dias (ADG365_720) e ganho médio diário (ADG) no BTA 10. Linha horizontal representa a ligação sugestiva no modelo de efeito aditivo (LRT = 8,3)

No BTA 12, havia cinco QTLs sugestivos afetando YW, W720, ADG205_365, ADG e GC. Todas as características atingiram o nível sugestivo no modelo que inclui apenas os efeitos aditivos, exceto ADG205_365 e GC que também atingiu o nível sugestivo no modelo que inclui os efeitos aditivos e de dominância. O maior valor de LRT foi encontrado no fragmento de 1-7 cM flanqueado por DIK4746 e BMS2252 com evidências de pleiotropia entre as características. Todos os QTLs detectados tiveram efeitos principalmente aditivo, exceto ADG205_365 que tinha modo de ação de sobredominância. Os efeitos aditivos negativos para a QTLs que afetam as

características estudadas indicam que os animais com alelo Gir foram mais pesados e cresceram mais rápido em comparação com animais de alelo Holandês. Alexander et al. (2007) descreveu QTLs significativos para peso ao nascer no BTA12 em 125 cM, também QTL sugestivo foi encontrado para o peso de 180 dias em 12 cM, e a taxa de crescimento pré-desmame em 8 cM em população de Wagyu Limousin x F2.

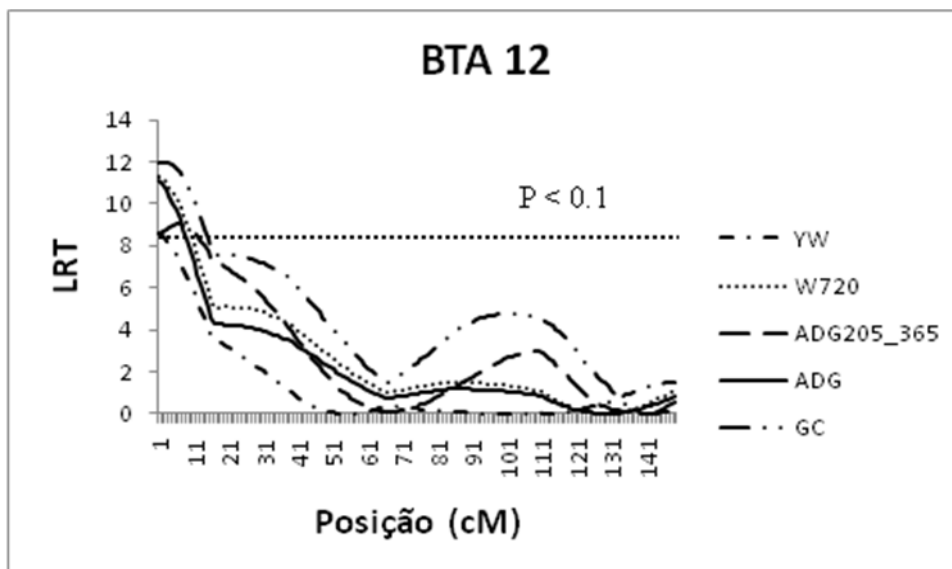


Figura 8 - Teste de razão de verossimilhança (LRT) perfil para peso ao sobreano (YW) peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário de peso aos 205 dias para peso ao sobreano (ADG205_365), ganho médio diário total (ADG) e curva de crescimento (GC) no BTA 12. A linha horizontal representa a ligação sugestiva no modelo de efeito aditivo (LRT = 8,3)

A única evidência de QTL no BTA 17 foi encontrada para peso ao nascer, com ligação sugestiva ($P < 0,1$) no modelo de efeito aditivo. O maior valor de LRT foi encontrado em 1 cM flanqueado pelos marcadores DIK2332 e DIK2105 (Figura 9). O efeito aditivo positivo do QTL indica que animais que herdaram o alelo da raça Holandesa são mais pesados ao nascimento de filhos herdaram os alelos da raça Gir. Para nosso conhecimento, este é o primeiro QTL que afeta o peso ao nascimento no cromossomo 17. Portanto, de grande interesse para saber se esses QTLs foram identificados em outros cromossomos. Gasparin et al. (2005) relataram que um QTL altamente significativo ($P < 0,01$) para peso ao nascimento no cromossomo 5, em uma população F2 Gir x Holandês, em 69 cM com um efeito aditivo de -1,6 kg. Também,

Miyata et al. (2007) relataram que a presença de QTL ($P < 0,05$) para peso ao nascer no BTA14 em uma população F2 Gir x Holandês em 1 cM com um efeito aditivo de 1,2 kg.

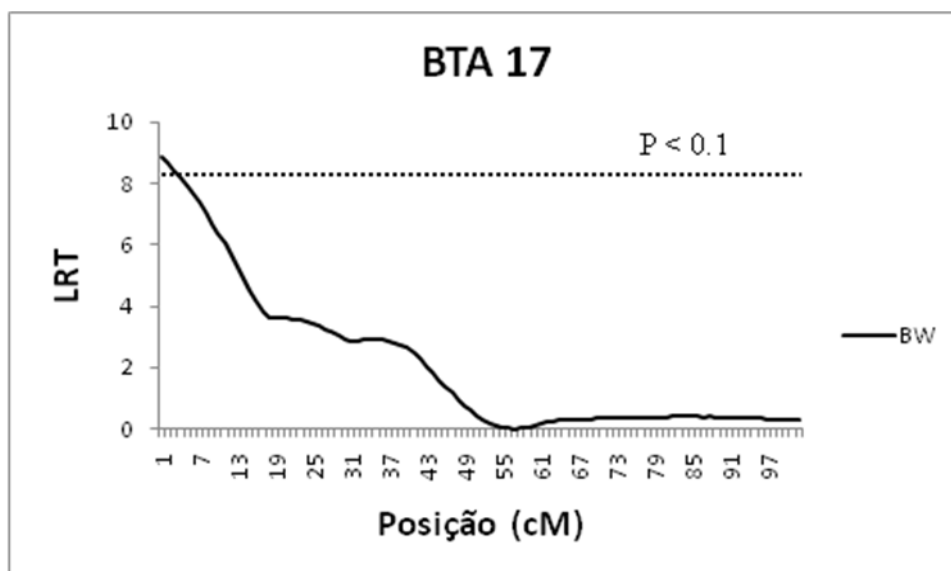


Figura 9 - Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso ao nascer (BW) no BTA 17. A linha horizontal representa a ligação sugestiva no modelo de efeito aditivo (LRT = 8,3)

No BTA 22, quatro QTLs sugestivos foram detectados para YW, W720, ADG e GC no modelo que inclui os efeitos aditivos e de dominância, exceto para YW no modelo que inclui apenas efeito aditivo. O maior valor de LRT de QTLs detectados foi encontrada no fragmento de 1-3 cM flanqueado pelos marcadores DIK1161 e MNS-20. O QTL detectado para YW teve efeito principal aditivo e os QTLs detectados para as outras características apresentaram efeitos de sobredominância. Um teste para pleiotropia versus ligação foi realizado, e revela evidências de pleiotropia entre as características estudadas. Os efeitos aditivos negativos para os QTLs detectados indicam que os animais os quais herdaram o alelo Gir foram mais pesados ao YW e W720 e cresceram mais rápido em comparação com animais que herdaram o alelo Holandês. Nkrumah et al. (2007) detectou evidências de QTLs que afetam o ganho médio diário no BTA 22 em 67 cM em bovinos mestiços.

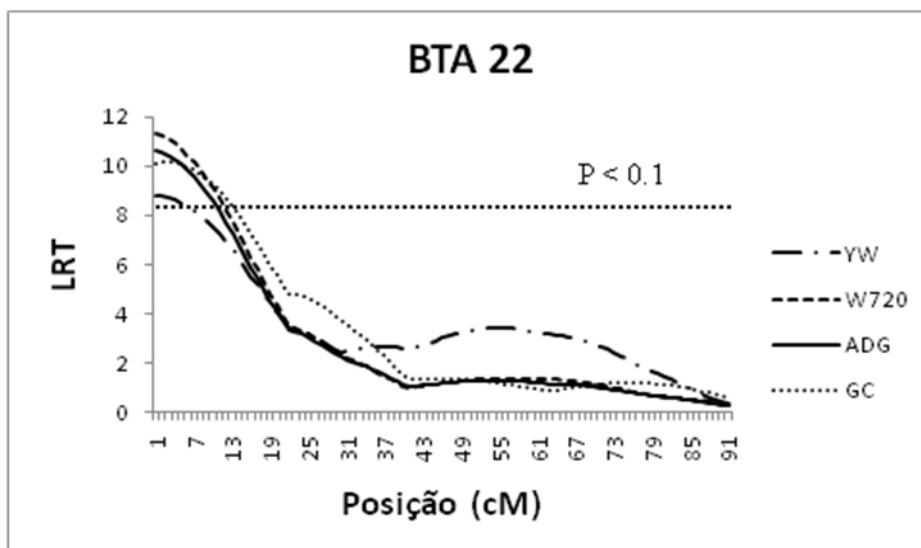


Figura 10 - Teste de razão de verossimilhança (LRT) para peso ao sobreano (YW) peso aos 720 dias (W720), ganho médio diário total (ADG) e curva de crescimento (GC) no BTA 22. Linha horizontal representa a ligação sugestiva no modelo de efeito aditivo (LRT = 8,3)

A única evidência de QTL no BTA 23 foi encontrado para ADG60_205, com ligação sugestiva ($P < 0,1$). O maior valor de LRT foi encontrado em 19 cM flanqueado pelos marcadores BM1815 e CYP21 (Figura 11). O QTL detectado primeiramente tinha efeito aditivo. O efeito aditivo negativo do QTL indica que descendentes herdaram o alelo Gir possuem crescimento mais rápido no período de desmame ao peso aos 205 dias quando comparados com descendentes que herdaram os alelos da raça Holandesa. QTL para características de crescimento no BTA 23 também têm sido descritos em estudos anteriores. Elo et al. (1999) detectaram QTL significativo em 25 cM afetando peso vivo. Kneeland et al. (2004) relataram dois QTLs que afetam o peso ao nascer no BTA 23 (23,9 a 36,0 cM e 45,1 a 50,9 cM), e dois QTLs afetando pré-desmama ganho médio diário (17,3 para 36,0 cM e 45,1 para 50,9 cM). Além disso, Nkrumah et al. (2007) detectou evidências de QTL que afetam o ganho médio diário no BTA 23 em 2 cM em bovinos mestiços.

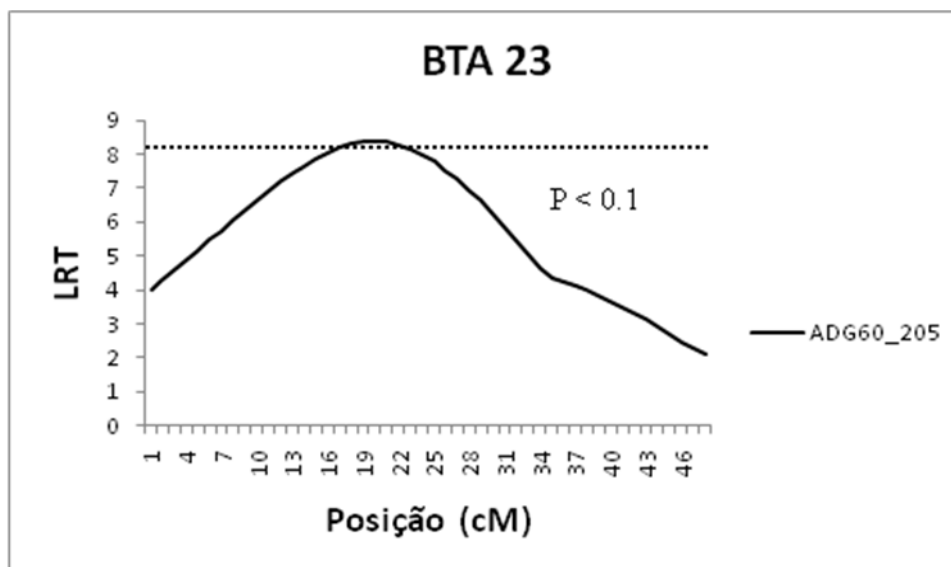


Figura 11- Teste de razão de verossimilhança (LRT) para ganho médio diário de peso ao desmame ao peso aos 205 dias (ADG60_205) no BTA 23. Linha horizontal representa a ligação sugestiva no modelo de efeito aditivo (LRT = 8,3)

A identificação de QTLs que afetam o crescimento pós-natal, mas não o peso ao nascer vai ajudar a reduzir a correlação genética entre peso ao nascimento e crescimento pós-natal (GROSZ; MACNEIL, 2001; KIM et al., 2003). McDermott et al. (1992) constataram que o peso de bezerro ao nascer é o fator mais importante na predição de distocia ou dificuldade do parto. Um parto difícil pode causar traumas tanto para a vaca e quanto para o bezerro. A vaca pode ter reduzido a produção de leite ou infecção uterina, resultando em custos adicionais de veterinários e fertilidade diminuída, o que pode levar ao abate prematuro (DEMATAWEWA; BERGER, 1997). Um parto difícil pode aumentar consideravelmente o risco de morte do bezerro. Além disso, é muito caro substituir o bezerro morto, principalmente quando é uma novilha. Dematawewa e Berger (1997) estimaram o valor de um bezerro macho de US\$ 70 e uma bezerra de 150 US\$. A distocia também pode contribuir para os custos adicionais de manejo para a vigilância contínua de vacas parturientes. Dematawewa e Berger (1997) relatam que os custos estimados associados com distocia em US\$ 0,00, 50,45, 96,48, 159,82, e 397,61 para sem assistência, assistência leve, necessária assistência, necessária força considerável, e extrema dificuldade, respectivamente. Além disso, Grosz e MacNeil (2001) mostraram que as mortes anuais e os custos veterinários nos

Estados Unidos devido à distocia foram estimados em 5,670 mil dólares por 1.000 vacas leiteiras e de \$ 2,660 por 1.000 vacas para bovinos de corte. Aplicando estes valores de custo para os números do rebanho nacional rendimentos custos de US \$ 83.4 milhões (leiteiras) e US \$ 142.5 milhões (corte) anualmente devido á distocia. Gregory et al. (1995) encontraram uma maior correlação entre peso ao nascer e dificuldade de parto que entre peso ao nascer e peso ao sobreano. Além disso, Bennett e Gregory (2001) mostraram que a dificuldade de parto está relacionada com o os pesos ao nascimento e pós-natal. O peso ao nascer é uma característica correlacionada eficaz que pode ser usado para reduzir a dificuldade de parto. A seleção apenas para reduzir a dificuldade de parto ou peso ao nascer vai levar ao menor peso pós-natal. Assim, a identificação de QTLs que afetam o crescimento pós-natal, mas não o peso de nascimento e vice-versa vai ajudar a acabar a correlação genética entre peso ao nascimento e crescimento pós-natal, diminuindo assim o risco de distocia e evitando eventuais efeitos sobre o crescimento pós-natal.

2.21 Análises de QTLs epistáticos

Há cerca de 100 anos, William Bateson concebeu o termo epistasia (PHILLIPS, 2008). Em sua forma mais simples, refere-se a uma interação entre um par de locos, em que o efeito fenotípico de um locus depende do genótipo do segundo locus (CARLBORG; HALEY, 2004). Por outro lado, a ação de genética aditiva significa que o efeito dos alelos ou substituição de um alelo, será o mesmo independentemente do conhecimento em genética (CARTER et al., 2005). Carlborg e Haley (2004) mostraram que as informações sobre as interações genéticas ajudarão na compreensão de características complexas. Além disso, Carter et al. (2005) mostraram que a epistasia pode alterar variâncias genéticas aditivas e covariâncias, e, assim, afetar a resposta à seleção, na qual epistasia positiva gera aceleração na resposta à seleção, e epistasia negativa leva à canalização. Epistasia pode ser sinérgica (positiva), sendo que o fenótipo de um locus é reforçada pelos genótipos em outro lugar; antagônica (negativa), em que a diferença entre os genótipos em um locus é suprimida na presença de genótipos do segundo locus (MACKAY, 2001).

O poder de detectar epistasia varia com o tamanho da população e a precisão com que os fenótipos analisados são medidos (CARLBORG; HALEY, 2004). Assim, os resultados obtidos a partir de populações menores nas quais as medições são tomadas apenas uma vez em cada indivíduo, são menos poderosas em detectar epistasia que os estudos de grandes populações ou populações com várias medidas. Geralmente os estudos de populações epistáticas são mais poderosos se usar dados de boa qualidade e quantidade a partir de 500 ou mais indivíduos F2 (CARLBORG; HALEY, 2004). Embora epistasia possa ajudar na compreensão de características complexas, estudos de epistasia em animais ainda são raros.

No presente estudo, um total de 22 relações epistáticas foram detectadas para cinco características a seguir: YW, W720, GC, ADG365_720 e ADG (Tabela 9). A maioria das interações epistáticas são complexas, nos quais dois ou mais componentes foram significativos em todos os casos, exceto as epistáticas entre o QTL detectado no BTA 12 e BTA 22 (BTA_{12,22}) em que ADG apenas o I_{axd} foi significativa. Para YW apenas um efeito epistático foi detectado entre os QTL no BTA 6 e BTA 22 (BTA_{6,22}).

Para W720 e ADG, nove efeitos epistáticos foram detectados. Para GC, dois efeitos epistáticos foram detectados e para ADG365_720 só um efeito epistático foi detectado. Estes resultados sugerem que características de crescimento são afetadas por muitos locos espalhados por todo o genoma. Um efeito similar epistáticos também foi relatado para características de crescimento em frangos (CARLBORG et al., 2003, 2004, 2006). Além disso, Estelle et al. (2008) detectaram efeitos epistáticos para a fibra muscular em suínos população de Landrace X Ibérica.

Tabela 9 - Análises QTL epistáticos para características de crescimento

(continua)											
características	BTA	I_{axa}	SE	I_{axd}	SE	I_{dxa}	SE	I_{dxd}	SE	LRT	P-valor
YW	BTA _{6,22}	-4,34	3,80	-12,98	3,82	-7,60	3,53	-0,54	4,67	17,22	1,75E ^{-03*}
	BTA _{2,3}	0,30	5,73	19,08	5,92	18,19	5,16	21,27	6,59	29,88	5,18E ^{-06***}
W720	BTA _{2,10}	-2,18	7,53	18,55	6,56	-17,69	6,35	14,13	8,73	17,25	1,72E ^{-03*}
	BTA _{2,22}	7,28	5,65	15,28	6,22	-15,84	5,06	22,41	6,99	27,70	1,43E ^{-05***}
	BTA _{3,6}	-8,75	5,40	11,66	4,45	-21,92	4,99	7,43	6,02	27,66	1,46E ^{-05***}
	BTA _{3,10}	-6,98	4,44	11,09	4,30	-18,04	4,75	11,55	5,12	27,72	1,42E ^{-05***}
	BTA _{3,22}	9,59	4,37	3,75	4,96	-13,32	4,75	15,29	5,77	19,86	5,30E ^{-04*}
	BTA _{6,22}	1,34	4,64	-13,55	5,66	-16,30	4,79	11,08	5,48	22,12	1,90E ^{-04*}
	BTA _{10,22}	3,41	5,17	-22,39	5,55	-17,24	4,91	17,05	6,57	35,76	3,23E ^{-07***}
	BTA _{12,22}	4,18	5,07	-17,68	4,75	-8,77	4,94	7,23	6,24	18,18	1,14E ^{-03*}
	GC	BTA _{2,22}	0,011	0,008	0,021	0,009	-0,027	0,007	0,022	0,010	23,81
BTA _{12,22}		0,004	0,007	-0,028	0,006	-0,017	0,007	0,014	0,008	25,23	4,51E ^{-05**}
ADG 365_720	BTA _{6,10}	0,007	0,012	-0,041	0,011	-0,029	0,011	-0,004	0,014	18,66	9,16E ^{-04*}

I_{axa} : interação entre o efeito aditivo de QTL-1 e QTL-2, I_{axd} : interação entre o efeito aditivo de QTL-1 e o efeito dominância de QTL-2, I_{dxa} : interação entre o efeito dominância de QTL-1 e o efeito aditivo de QTL-2, I_{dxd} : interação entre o efeito dominância de QTL-1 e QTL-2, SE: erro padrão, LRT: Teste de razão de verossimilhança; * ligação sugestiva ($P < 0,1$), ** ligação significativa ($P < 0,05$), *** ligação confirmada ($P < 0,01$).

Tabela 9 - Análises QTL epistáticos para características de crescimento

(conclusão)

características	BTA	I_{axa}	SE	I_{axd}	SE	I_{dxa}	SE	I_{dxd}	SE	LRT	P-valor
ADG	BTA _{2,3}	-0,0006	0,0079	0,0263	0,0082	0,0252	0,0071	0,0284	0,0091	29,39	6,49E ^{-06***}
	BTA _{2,10}	-0,0024	0,0102	0,0256	0,0089	-0,0251	0,0086	0,0201	0,0118	18,46	9,99E ^{-04*}
	BTA _{2,22}	0,0113	0,0077	0,0200	0,0086	-0,0216	0,0069	0,0298	0,0096	27,05	1,94E ^{-05***}
	BTA _{3,6}	-0,0132	0,0074	0,0159	0,0061	-0,0288	0,0068	0,0100	0,0083	26,89	2,09E ^{-05***}
	BTA _{3,10}	-0,0089	0,0061	0,0156	0,0059	-0,0242	0,0065	0,0158	0,0071	26,83	2,14E ^{-05***}
	BTA _{3,22}	0,0141	0,0060	0,0046	0,0068	-0,0186	0,0065	0,0198	0,0079	19,94	5,12E ^{-04*}
	BTA _{6,22}	0,0018	0,0064	-0,0167	0,0078	-0,0223	0,0066	0,0146	0,0076	20,40	4,15E ^{-04*}
	BTA _{10,22}	0,0054	0,0071	-0,0290	0,0076	-0,0228	0,0067	0,0231	0,0090	33,49	9,47E ^{-07***}
	BTA _{12,22}	0,0053	0,0068	-0,0242	0,0063	-0,0101	0,0067	0,0106	0,0083	18,19	1,13E ^{-03*}

I_{axa} : interação entre o efeito aditivo de QTL-1 e QTL-2, I_{axd} : interação entre o efeito aditivo de QTL-1 e o efeito dominância de QTL-2, I_{dxa} : interação entre o efeito dominância de QTL-1 e o efeito aditivo de QTL-2, I_{dxd} : interação entre o efeito dominância de QTL-1 e QTL-2, SE: erro padrão, LRT: Teste de razão de verossimilhança; * ligação sugestiva ($P < 0,1$), ** ligação significativa ($P < 0,05$), *** ligação confirmada ($P < 0,01$).

3 SUMÁRIO E CONCLUSÕES

O presente estudo foi realizado em uma população F2 de animais Holandês x Gir produzidos pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa) na Estação Experimental de Santa Monica, Rio de Janeiro, como tentativa de detectar QTLs que afetam as características de crescimento e compreensão da regulação genética de características de crescimento. Além disso, identificar QTLs para a curva de crescimento como uma técnica para reduzir a quantidade de dados à análise de QTL e compreender a base genética do desenvolvimento de características quantitativas.

Os resultados obtidos neste estudo podem ser resumidos como segue:

- 1- QTL sugestivo foi detectado para o peso ao nascer (BW) no BTA 17 em 1 cM com o modo de ação aditiva.
- 2- Nenhum QTL foi detectado para peso ao desmame (WW) em todos os cromossomos.
- 3- Foi encontrado um QTL sugestivo para peso aos 205 dias (W205) no BTA 3 em 20 cM com o modo de ação de sobredominância.
- 4- Quatro QTLs sugestivos foram detectados para peso ao sobreano (YW) no BTA 3 (em 7 cM), BTA 6 (em 134,9 cM), BTA 12 (em 1 cM), e BTA 22 (em 1 cM). Somente o QTL detectado no BTA 3 tinha modos de ação de sobredominância e outros QTLs tinham modo de ação aditiva.
- 5- Seis QTLs sugestivos foram identificados para peso aos 720 dias (W720) no BTA 2 (em 30 cM), BTA 3 (em 1 cM), BTA 6 (em 44 cM), BTA 10 (em 20 cM), BTA 12 (em 1cM) e BTA 22 (em 1 cM). O QTL detectado no BTA 2 teve o modo de ação dominante, e os QTLs detectados no BTA 3 e BTA 22 tinham modo de ação de sobredominância, mas os QTLs detectados no BTA 6, 10 e 12 tiveram o modo de ação aditiva.
- 6- Um QTL sugestivo foi detectado para o ganho médio diário de peso do nascimento ao desmame (ADG0_60) no BTA 8 em 143 cM com o modo de ação de sobredominância.
- 7- Dois QTLs sugestivos foram relatados para o ganho médio diário de peso ao desmame para peso aos 205 dias (ADG60_205) no BTA 3 (em 19 cM) e BTA

- 23 (em 19 cM). O QTL detectado no BTA 3 tinha modo de sobredominância e o QTL no BTA 23 tinham modo de ação aditiva.
- 8- Foi observado um QTL sugestivo para o ganho médio diário de peso aos 205 dias para peso ao sobreano (ADG205_365) no BTA 12 em 7 cM com modo de ação de sobredominante.
 - 9- Três QTLs foram detectados para o ganho médio diário de peso ao sobreano para peso aos 720 dias (ADG365_720), dois QTLs tiveram efeitos sugestivos no BTA 1 em 12 cM e BTA 10 em 22 cM e um QTL significativo no BTA 6 em 43 cM. O QTL detectado no BTA 1 tinha modo de sobredominância e os QTLs detectados no BTA 6 e BTA 10 tiveram modo de ação aditivo.
 - 10- Seis QTLs sugestivos foram detectadas para ganho médio diário total (ADG) no BTA 2 em 32 cM, BTA 3 em 1 cM, BTA 6 em 43 cM, BTA 10 em 20 cM, BTA 12 em 1 cM e BTA 22 em 1 cM. O QTL detectado no BTA 2 teve o modo dominante e os QTLs detectados em BTA 3 e BTA 22 tinham modo de sobredominância, mas os QTLs detectados no BTA 6, 10 e 12 tiveram o modo de ação aditiva.
 - 11- Três QTLs sugestivos foram identificados para a curva de crescimento (GC) no BTA 2 em 34 cM, BTA 12 em 2 cM e BTA 22 em 3 cM. Todos os QTLs detectados para a curva de crescimento tinham modo de ação aditivo, exceto para o QTL detectado no BTA 22, que tinham modo de sobredominância.
 - 12- Havia muitos efeitos pleiotropia no BTA 2, 3, 6, 10, 12 e 22 que influenciam características do crescimento, a ênfase que as correlações genéticas entre as características de crescimento.
 - 13- Vinte e dois efeitos epistáticos complexos foram detectados para cinco características YW, W720, GC, ADG365_720 e ADG. De 28 QTLs detectados no presente estudo, 15 tinham QTLs modo aditivo, 2 QTLs tinham modo dominante e 11 QTLs tinha modo de ação de sobredominância. Dominância e de epistasia são componentes de heterose nos animais mestiços.
 - 14- Dezenove QTLs herdados de animais da raça Gir contribuem para um maior crescimento após o nascimento em comparação com 8 QTLs herdados de

animais da raça Holandesa, que indicam que os animais da raça Gir possuem mais adaptação para condição severa do que os animais da raça Holandesa.

O conhecimento sobre QTLs permitirá a identificação de indivíduos que possuem a melhor composição genética e assim poderá permitir a seleção direta de animais geneticamente superiores. Além disso, a detecção de QTLs que afetam o crescimento pós-natal, mas não o peso ao nascer e vice-versa pode ajudar a anular a correlação genética entre peso ao nascimento e crescimento pós-natal.

Além disso, o conhecimento da arquitetura genética de características quantitativas podem ajudar na compreensão da regulação genética de características quantitativas.

Finalmente, a detecção de QTLs para curva de crescimento pode ser uma ferramenta para reduzir a quantidade de dados para detectar QTLs e identificar QTLs que afetam o desenvolvimento de características quantitativas.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, L.J.; GEARY, T.W.; SNELLING, W.M.; MACNEIL, M.D. Quantitative trait loci with additive effects on growth and carcass traits in a Wagyu – Limousin F 2 population. **Animal Genetics**, Oxford, v. 38, p. 413–416, Feb. 2007.
- ANDERSSON, L. Genetic dissection of phenotypic diversity in farm animals. **Nature Reviews Genetics**, London, v. 2, p. 130–138, Feb. 2001.
- BENNETT, G.L.; GREGORY, K.E. Genetic (co)variances for calving difficulty score in composite and parental populations of beef cattle: I. Calving difficulty score, birth weight, weaning weight, and post weaning gain. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 79, p. 45–51, Jan. 2001.
- BOTSTEIN, D.; WHITE, R.L.; SKOLNICK, M.; DAVIS, R.W. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. **American Journal of Human Genetics**, Baltimore, v. 32, p. 314–331, May 1980.
- CAMP, N.J.; COX, A. Methods in molecular biology. **Quantitative trait loci: methods and protocols**. Totowa: Humana Press, 2002.
- CARLBORG, Ö.; HALEY, C.S. Epistasis: too often neglected in complex trait studies?. **Nature Review Genetics**, London, v. 5, p. 618–625, Aug. 2004.
- CARLBORG, Ö.; HOCKING, P.M.; BURT, D.W.; HALEY, C.S. Simultaneous mapping of epistatic QTL in chickens reveals clusters of QTL with similar genetic effects on growth. **Genetical Research**, London, v. 83, p. 197–209, Aug. 2004.
- CARLBORG, Ö.; JACOBSSON, L.; AHGREN, P.; SIEGEL, P.; ANDERSSON, L. Epistasis and the release of genetic variation during long-term selection. **Nature Genetics**, New York, v. 38, p. 418–420, Apr. 2006.
- CARLBORG, Ö.; KERJE, S.; SCHUTZ, K.; JACOBSSON, L.; JENSEN, P.; ANDERSSON, L. A global search reveals epistatic interaction between QTL for early growth in the chicken. **Genome Research**, Woodbury, v. 13, p. 413–421, Mar. 2003.
- CARTER, A. J. R.; HERMISSON, J.; HANSEN, T. F. The role of epistatic gene interactions in the response to selection and the evolution of evolvability. **Theoretical Population Biology**, New York, v. 68, p. 179–196, Nov. 2005.
- CASAS, E.; KEELE, J.W.; SHACKELFORD, S.D.; KOOHMARAIE, M.; STONE, R.T. Identification of quantitative trait loci for growth and carcass composition in cattle. **Animal Genetics**, Oxford, v. 35, p. 2–6, Jan. 2003a.

CASAS, E.; SHACKELFORD, S.D.; KEELE, J.W.; KOOHMARAIE, M.; SMITH, T.P.L.; STONE, R.T. Detection of quantitative trait loci for growth and carcass composition in cattle. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 81, p. 2976–2983, Dec. 2003b.

CASAS, E.; SHACKELFORD, S.D.; KEELE, J.W.; STONE, R.T.; KAPPES, S.M.; KOOHMARAIE, M. Quantitative trait loci affecting growth and carcass composition of cattle segregating alternate forms of myostatin. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 78, p. 560–569, Mar. 2000.

CASAS, E.; STONE, R. T.; KEELE, J. W.; SHACKELFORD, S. D.; KAPPES, S. M.; KOOHMARAIE, M.A. Comprehensive search for quantitative trait loci affecting growth and carcass composition of cattle segregating alternative forms of the myostatin gene. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 79, p. 854–860, Apr. 2001.

CASAS, E.; KEELE, J.W.; SHECKELFORD, S.D.; KOOHMARAIE, M.; SONSTEGARD, T.S.; SMITH, T.P.L.; KAPPES, S.M.; STONE, R.T. Association of the muscle hypertrophy locus with carcass traits in beef cattle. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 76, p. 468–473, Feb. 1998.

CEVERUD, J.M.; ROUTMAN, E.J. Epistasis and its contribution to genetic variance components. **Genetics**, Bethesda, v. 139, p. 1455–1461, Mar. 1995.

CHARLIER, C.; COPPETIERS, W.; FARNIR, F.; GROBERT, L.; LEROY, P.L.; MICHAUX, C.; MNI, M.; SCHWERS, A.; VANMANSHOVEN, P.; HANSET, R.; GEORGES, M. The mh gene causing double-muscling in cattle maps to bovine chromosome 2. **Mammalian Genome**, New York, v. 6, p. 788-792, Mar. 1995.

COPPETIERS, W.; KVASZ, A.; ARRANZ, J.; GRISART, B.; RIQUET, J.; FARNIR, F.; GEORGES, M. The great-grand-daughter design: a simple strategy to increase the power of a grand-daughter design for QTL mapping. **Genetic Research**, Cambridge, v. 74, p. 189-199, Feb. 1999.

CZIKAW.; YU, X.; WOLFINGER, R. D. **An introduction to genetic data analysis using SAS/Genetics**. Cary: SAS Institute, 2002.

DAVIS, G.P.; HETZEL, D.J.S.; CORBET, N.J.; SCACHERI, S.; LOWDEN, S.; RENAUD, J.; MAYNE, C.; STEVENSON, R.; MOORE, S.S.; BYRNE, K. The mapping of QTL for birth weight in a tropical beef herd. In: WORLD CONGRESS ON GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 6., 1998. **Proceedings...** p. 441–444.

DEKKERS, J.C.M. Commercial application of marker and gene assisted selection in livestock: strategies and lessons. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 82, p. 313–328, Jan. 2004.

DEKKERS, J.C.M.; HOSPITAL, F. The use of molecular genetics in improvement of agricultural populations. **Nature Review Genetics**, London, v. 3, p. 22–32, Jan. 2002.

- DEMATAWEWA, C.M.B.; BERGER, P.J. Effect of dystocia on yield, fertility, and cow losses and an economic evaluation of dystocia scores for Holsteins. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 80, p. 754–761, Apr. 1997.
- DOERGE, R.W. Mapping and analysis of quantitative trait loci in experimental populations. **Nature Review Genetics**, New York, v. 3, p. 43–52, Jan. 2003.
- DUNNER, S.; CHARLIER, C.; FARNIR, F.; BROUWERS, B.; CANON, J.; GEORGES, M. Towards interbred IBD fine mapping of the mh locus: double-muscling in the Asturiana de los Valles breed involves the same locus as in the Belgian Blue cattle breed. **Mammalian Genome**, New York, v. 8, p. 430–435, Feb. 1997.
- ELO, K.T.; VILKKI, J.; KONING, D.; VELMALA, R.J.; TANILA, V.M. A quantitative trait locus for live weight maps to bovine chromosome 23. **Mammalian Genome**, New York, v. 10, p. 831–835, Mar. 1999.
- ESTELLE, J.; GIL, F.; VAZQUEZ, J.M.; LATORRE, R.; RAMIREZ, G.; BARRAGAN, M.C.; FOLCH, J.M.; NOGUERA, J.L.; TORO, M.A.; PEREZ-ENCISO, M. A quantitative trait locus genome scan for porcine muscle fiber traits reveals overdominance and epistasis. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 86, p. 3290–3299, Dec. 2008.
- FITZHUGH, H.A. Analysis of growth curves and strategies for altering their shape. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 42, p. 1036–1051, Nov. 1976.
- GASPARIN, G.; MIYATA, M.; COOTINHO, L.L.; MARTINEZ, M.L.; SILVA, M.V.G.B.; MACHADO, M.A.; CAMPOS, A.L.; REGITANO, L.C.A. Quantitative trait loci affecting birth weight on bovine chromosome 5 in a F2 Gyr x Holstein population. **Genetics and Molecular Biology**, Ribeirão Preto, v. 28, p. 670–676, Apr. 2005.
- GEORGE, A.W.; PETER, M.V.; HALEY, C.S. Mapping quantitative trait loci in complex pedigrees: a two-step variance component approach. **Genetics**, Bethesda, v. 156, p. 2081–2092, Dec. 2000.
- GODDARD, M.E.; HAYES, B.J. Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes. **Nature Review Genetics**, London, v. 10, p. 381–391, June 2009.
- GREEN, P.; FALLS, K.; CROOCKS, S. **CRI-MAP** version 2.4. St. Louis: University School of Medicine, 1990.
- GREGORY, K.E.; CUNDIFF, L.V.; KOCH, R.M. Genetic and phenotypic (co)variances for production traits of female populations of purebred and composite beef cattle. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 73, p. 2235–2242, Aug. 1995.
- GROSZ, M.D.; MACNEIL, M.D. Putative quantitative trait locus affecting birth weight. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 79, p. 68–72, Jan. 2001.

GUTIERREE-GIL, B.; WILLIAMS, J.L.; HOMER, D.; BURTON, D.; HALEY, C.S.; WIENER, P. Search for quantitative trait loci affecting growth and carcass traits in a cross population of beef and dairy cattle. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 87, p. 24 – 36, Jan. 2009.

HALEY, C.S.; KNOTT, S.A. A simple regression method for mapping quantitative trait loci in line crosses using flanking markers. **Heredity**, London, v. 69, p. 315–324, Mar. 1992.

HALEY, C.S.; KNOTT, S.A.; ELSEEN, J. Mapping quantitative trait loci in crosses between outbred lines using Least squares. **Genetics**, Bethesda, v. 136, p. 1195-1207, Mar. 1994.

HALLERMAN, E.M.; NAVE, A.; SOLLER, M.; BECKMANN, J.S. Screening of Israeli Holstein-Friesian cattle for restriction fragment length polymorphisms using homologous and heterologous deoxyribonucleic acid probes. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 71, p. 3378–3389, Dec. 1988.

IHARA, N.; TAKASUGA, A.; MIZOSHITA, K.; TAKEDA, H.; SUGIMOTO, M.; MIZOGUCHI, Y.; HIRANO, T.; ITOH, T.; WATANABE, T.; REED, K.M.; SNELLING, W. M.; KAPPES, S.M.; BEATTIE, C.W.; BENNETT, G.L.; SAGIMOTO, Y. A comprehensive genetic map of the cattle genome based on 3802 microsatellites. **Genome Research**, Woodbury, v. 14, p. 1987–1998, Oct. 2004.

JANSEN, R.C. Interval mapping of multiple quantitative trait loci. **Genetics**, Bethesda, v. 135, p. 205–211, Sept. 1993.

JIANG, C.; ZENG, Z. Multiple trait analysis of genetic mapping for quantitative trait loci. **Genetics**, Bethesda, v. 140, p. 1111–1127, July 1995.

JONES, N.; OUGHAM, H.; THOMAS, H. Markers and mapping: we are all geneticists now. **New Phytologist**, London, v. 137, p. 165–177, Feb. 1997.

KAO, C. On the differences between maximum likelihood and regression interval mapping in the analysis of quantitative trait loci. **Genetics**, Bethesda, v. 156, p. 855–865, Oct. 2000.

KAPPES, S.M.; KEELE, J.W.; STONE, R.T.; MCGRAW, R.A.; SONSTEGARD, T.S.; SMITH, T.P.L. A second-generation linkage map of the bovine genome. **Genome Research**, Woodbury, v. 7, p. 235–249, Mar. 1997.

KIM, J.J.; FARNIR, F.; SAVELL, J.; TAYLOR, J.F. Detection of quantitative trait loci for growth and beef carcass fatness traits in a cross between *Bos taurus* (Angus) and *Bos indicus* (Brahman) cattle. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 81, p. 1933–1942, Aug. 2003.

KNAPP, S.; BRIDGES, W.; BIRKED, D. Mapping quantitative trait loci using molecular marker linkage maps. **Theoretical and Applied Genetics**, Berlin, v. 79, p. 583–592, 1990.

KNEELAND, J.; LI, C.; BASARAB, J.; SNELLING, W.M.; BENKEL, B.; MURDOCH, B.; HANSEN, C.; MOORE, S.S. Identification and fine mapping of quantitative trait loci for growth traits on bovine chromosomes 2, 6, 14, 19, 21, and 23 within one commercial line of *Bos Taurus*. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 82, p. 3405–3414, Dec. 2004.

KNOTT, S.A.; HALEY, C.S. Maximum likelihood mapping of quantitative trait loci using full-sib families. **Genetics**, Bethesda, v. 132, p. 1211–1222, Dec. 1992.

KNOTT, S.A.; ELSEN, J.M.; HALEY, C.S. Methods for multiple marker mapping of quantitative trait loci in half-sib populations. **Theoretical and Applied Genetics**, Berlin, v. 93, p. 71–80, Jan. 1996.

LANDER, E.; BOTSTEIN, D. Mapping mendelian factors underlying quantitative traits using RFLP linkage maps. **Genetics**, Bethesda, v. 121, p. 185–199, Jan. 1989.

LANDER, E.; KRUGLYAK, L. Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. **Nature Genetics**, New York, v. 11, p. 241–247, Jan. 1995.

LYNCH, M.; WALSCH, B. **Genetics and analysis of quantitative traits**. Massachusetts: Sinauer Associates, 1998 980 p.

MACKAY, T.F.C. The genetic architecture of quantitative traits. **Annual Review of Genetics**, Palo Alto, v. 35, p. 303–339, Abr. 2001.

MALTECA, C.; WEIGEL, K.A.; KHATIB, H.; COWAN, M.; BAGNATO, A. Whole-genome scan for quantitative trait loci associated with birth weight, gestation length and passive immune transfer in a Holstein x Jersey crossbred population. **Animal Genetics**, Oxford, v. 40, p. 27–34, Jan. 2008.

MCDERMOTT, J.J.; ALLEN, O.B.; MARTIN, S.W.; ALVES, D.M. Patterns of stillbirth and dystocia in Ontario cow-calf herds. **Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 56, p. 47–55, Jan. 1992.

MEUWISSEN, T.H.E.; GODDARD, M.E. The use of marker haplotypes in animal breeding schemes. **Genetics Selection Evolution**, Les Ulis, v. 28, p. 161–176, Mar. 1996.

MIYATA, M.; GASPARIN, G.; COUTINHO, L.L.; MARTINEZ, M.L.; MACHADO, M.A.; SILVA, M.V.G.B.; CAMPOS, A.L.; SONSTEGARD, T.S.; ROSARIO, M.F.; REGITANO, L.C.A. Quantitative trait loci (QTL) mapping for growth traits on bovine chromosome 14. **Genetics and Molecular Biology**, Ribeirão Preto, v. 30, p. 364–369, Feb. 2007.

MUIR, W.M.; AGGREY, S.E. **Poultry genetics, breeding and biotechnology**. Trowbridge: Cromwell Press, 2003.

NKRUMAH, J.D.; SHERMAN, E.L.; LI, C.; MARQUES, E.; CREWS, D.H.; BARTUSIAK, R.; MURDOCH, B.; WANG, Z.; BASARAB, J.A.; MOORE, S.S. Primary genome scan to identify putative quantitative trait loci for feedlot growth rate, feed intake, and feed efficiency of beef cattle. **Journal of Animal Science**, Albany, v. 85, p. 3170–3181, Dec. 2007.

OTT, J. **Analysis of human genetic linkage**. 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999. 382 p.

PEREZ-ENCISO, M.; MISZTAL, I. QXPAK: a versatile mixed model application for genetical genomics and QTL analyses. **Bioinformatics**, Oxford, v. 20, p. 2792–2798, May 2004.

PEREZ-ENCISO M.; VARONA, L.; ROTHSCCHILD, M.F. Computation of identity by descent probabilities conditional on DNA markers via a Monte Carlo Markov chain method. **Genetic Selection Evolution**, Les Ulis, v. 32, p. 467–482, Sept. 2000.

PHILLIPS, P.C. Epistasis: the essential role of gene interactions in the structure and evolution of genetic systems. **Nature Review Genetics**, London, v. 9, p. 855–867, Nov. 2008.

SAS INSTITUTE. **The SAS system for windows**. Cary, 2002. 1 CD-ROM.

SCHLOTTERER, C. The evolution of molecular markers — just a matter of fashion? **Nature Review Genetics**, London, v. 5, p. 63–69, Jan. 2004.

SOTENSEN, P.; LUND, M.S.; GULDBRANDTSEN, B.; JENSEN, J.; SORENSEN, D. A comparison of bivariate and univariate QTL mapping in livestock populations. **Genetic Selection Evolution**, Les Ulis, v. 35, p. 605–622, Nov. 2003.

TAKASUGA, A.; WATANABE, T.; MIZOGUCHI, Y.; HIRANO, T.; IHARA, N.; TAKANO, A.; YOKOUCHI, K.; FUJIKAWA, A.; CHIBA, K.; KOBAYASHI, N.; TATSUDA, KOE, T.; KUROIWA, M.; ABE, T.; FUJITA, K.; INOUE, K.; MIZOSHITA, OGINO, A.; SUGIMOTO, Y. Identification of bovine QTL for growth and carcass traits in Japanese Black cattle by replication and identical-by-descent mapping. **Mammalian Genome**, New York, v. 18, p. 125–136, Jan. 2007.

VARONA, L.; OVILO, C.; CLOP, A.; NOGUERA, J.L.; REZ-ENCISO, M.P.E.; COLL, A.; FOLCH, J.M.; BARRAGA, C.; TORO, N.M.A.; BABOT, D.; NCHEZ, A.S.A. QTL mapping for growth and carcass traits in an Iberian by Landrace pig intercross: additive, dominant and epistatic effects. **Genetical Research**, London, v. 80, p. 145–154, Oct. 2002.

WELLER, J.; KASHI, Y.; SOLLER, M. Power of daughter and granddaughter designs for determining linkage between marker loci and quantitative trait loci in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, Lancaster, v. 73 p. 2525–2537, Sept. 1990.

WELLER, J.I. **Quantitative trait loci analysis in animals**. New York: Cabi Publ., 2001.

WILLIAMS, J.L. The use of marker-assisted selection in animal breeding and biotechnology. **Revue Scientifique et Technique. Office International des Epizooties**, Paris, v. 24, p. 379–391, Jan. 2005.

WU, R.; CASELLA, G.; MA, C. **Statistical genetics of quantitative traits linkage, maps, and QTL**. New York: Springer Science & Business Media, 2007.

WU, W.; ZHOU, Y.; LI, W.; MAO, D.; CHEN, Q. Mapping of quantitative trait loci based on growth models. **Theoretical and Applied Genetics**, Berlin, v. 105, p. 1043–1049, Sept. 2002.

YANG, R.; TIAN, Q.; XU, S. Mapping quantitative trait loci for longitudinal traits in line crosses. **Genetics**, Bethesda, v. 173, p. 2339–2356, Aug. 2006.

ZENG, Z. Theoretical basis for separation of multiple linked gene effects in mapping of quantitative trait loci. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, Washington, v. 90, p. 10972–10976, Dec. 1993.

_____. Precision mapping of quantitative trait loci. **Genetics**, Bethesda, v. 136, p. 1457–1468, Apr. 1994.