



Interações e epistáticas entre QTLs afetando o peso aos dois anos em bovinos mestiços leiteiro¹

Mohamed Mahmoud Ibrahim Salem², Gerson Barreto Mourao², Marco Antonio Machado³, Gustavo Gasparin², Ana Luisa Sousa Azevedo³, Rui da Silva Verneque³, Luciana Correia de Almeida Regitano⁴

¹Parte da tese de doutorado do primeiro autor, financiada pela USP

²Departamento Zootecnia, ESALQ/USP, Avenida Pádua Dias, 11, 13418-900, Piracicaba, SP, Brasil.

³Embrapa Gado de Leite, Rua Eugênio do Nascimento 610, Juiz de Fora/MG 36038-330, Brazil

⁴Embrapa Pecuária Sudeste, Rodovia Washington Luiz, km 234, São Carlos/SP 13560-970, Brazil

Resumo: O objetivo deste estudo foi detectar QTLs e epistasia afetando o peso de dois anos na população de mestiços de gado leiteiro. Dois QTLs sugestivos foram encontrados nos cromossomos BTA 2 e BTA 3 no modelo inclui o efeito aditivo e dominância, e três QTLs sugestivos foram detectados nos BTA 6, BTA 10 e BTA 12 no modelo inclui apenas efeito aditivo. Um QTL significativo foi detectado em BTA 22 no modelo inclui o efeito aditivo e dominância. Identificaram dez pares de genes epistáticos.

Palavras-chave: características de crescimento, epistasia, gado de leite, QTL.

Interactions and epistasis between QTLs affecting weight at two years in crossbred dairy cattle

Abstract: The objective of this study was to detect QTLs and epistasis affecting weight at two years using crossbred dairy cattle. Two suggestive QTLs were detected on BTA 2 and 3 in the model include additive and dominance effect. Three suggestive QTLs were detected in BTA 6, 10 and 12 in the model include additive effect only. A significant QTL was detected in BTA 22 in the model include additive and dominance effect. There were ten pairs of significant epistasis.

Keywords: dairy cattle, epistasis, growth traits, QTL.

Introdução

O objetivo da genética quantitativa é a compreensão da base genética e a arquitetura de variação de características quantitativas entre as unidades populacionais. A arquitetura genética de características quantitativas consiste no número, localização genômica, frequências e efeitos de QTLs, bem como as interações QTL dentro de alelos (dominância) e entre loci (epistasia), efeitos pleiotrópicos de QTL, e interações do QTL com o ambiente. O mapeamento adequado do QTL depende da identificação e estimação dos parâmetros associados (Zeng et al, 1999). O objetivo do presente estudo foi detectar QTLs e a possível presença de epistasia afetando o peso aos dois anos de população de mestiços de bovinos leiteiros.

Material e Métodos

A população foi formada a partir de 28 fêmeas da raça Gir, artificialmente inseminadas com sêmen de quatro touros da raça Holandesa, para produzir os indivíduos F1. Depois disso, cinco machos F1 foram acasalados com 59 fêmeas F1 para produzir a população F2 de 375 animais. Trinta e nove marcadores microsatélites foram selecionados a partir do mapa genético de bovinos relatados em <http://www.marc.usda.gov> (Ihara et al., 2004), os trinta e nove marcadores cobertos 709.3 cM cruz seis cromossomos (BTA 2, 3, 6, 10, 12 e 22). Genotipagem e mapa de ligação foram descritas em Miyata et al. (2007).

Análise estatística: as análises de QTL individuais e de epistasia foram feitas com Qxpak 3.0 (Pérez-Enciso and Misztal, 2004). A análise de um único QTL foi realizada utilizando o modelo a seguir:

$$y_i = S_i + G_i + C_a a + C_d d + u_i + e_i,$$

em que y_i é o peso aos dois anos do i -ésimo animal, S_i é o efeito fixo do i -ésimo sexo, G_i é o efeito fixo do i -ésimo ano-época de nascimento, C_a é o coeficiente que corresponde ao efeito aditivo (a) do QTL considerado no i -ésimo animal, C_d é o coeficiente que corresponde ao efeito dominância (d) do QTL considerado no i -ésimo animal, u_i é o efeito genético infinitesimal, e e_i é o resíduo aleatório do modelo no i -ésimo animal. A análise para averiguação do efeito de epistasia foi realizada utilizando o modelo proposta por Varona et al. (2002), como seguir:



$$y_i = S_i + G_i + C_{a1} a_1 + C_{d1} d_1 + C_{a2} a_2 + C_{d2} d_2 + C_{a \times a} I_{a \times a} + C_{a \times d} I_{a \times d} + C_{d \times a} I_{d \times a} + C_{d \times d} I_{d \times d} + u_i + e_i$$

Em que y_i é o peso aos dois anos do *i-ésimo* animal, S_i é o efeito fixo do *i-ésimo* sexo, G_i é o efeito fixo do *i-ésimo* ano-época de nascimento, C_{a1} e C_{a2} são os coeficientes que correspondem aos efeitos aditivos (a_1 e a_2) dos dois QTLs considerados no *i-ésimo* animal, C_{d1} e C_{d2} são os coeficientes que correspondem aos efeitos dominância (d_1 e d_2) dos dois QTLs considerados no *i-ésimo* animal, $C_{a \times a} I_{a \times a}$ é interação entre os efeitos aditivos dos dois QTLs, $C_{a \times d} I_{a \times d}$ é interação entre o efeito aditivo do QTL-1 e o efeito de dominância do QTL-2, $C_{d \times a} I_{d \times a}$ é interação entre o efeito de dominância do QTL-1 e o efeito aditivo do QTL-2, $C_{d \times d} I_{d \times d}$ é interação entre os efeitos de dominância dos dois QTLs, u_i é o efeito genético infinitesimal, e e_i é o resíduo aleatório do modelo no *i-ésimo* animal.

Esse modelo foi testado contra um modelo que sem epistasia (modelo nulo) como seguir:

$$y_i = S_i + G_i + C_{a1} a_1 + C_{d1} d_1 + C_{a2} a_2 + C_{d2} d_2 + u_i + e_i$$

O nível de significância para declarar a presença de um QTL foi obtido segundo Lander e Kruglyak (1995). O intervalo de confiança para localização do QTL foi obtido com método de “LOD drop-off” (Lander and Botstein 1989). A variância fenotípica explicada pelo QTL foi estimada de acordo com Sorensen *et al.* (2003).

Resultados e Discussão

A posição, o efeito e a variância fenotípica explicada pelo QTL, o intervalo de confiança, o teste razão de verossimilhanças e P-valor são apresentados na tabela 1. Dois QTLs sugestivos foram detectado em BTA 2 e BTA 3 no modelo inclui o efeito aditivo e dominância, e três QTLs sugestivo foi detectado em BTA 6, BTA 10 e BTA 12 no modelo inclui apenas efeito aditivo. Um QTL significativo foi detectado em BTA 22 no modelo inclui o efeito aditivo e dominância.

Tabela 1: QTLs para peso aos dois anos que apresentaram pelo menos efeito sugestivo

BTA	Posição	A (EP)	D (EP)	V_{QTL}	IC 95%	LRT	P-valor
2	30	15,08 (4,20)	15,23 (8,08)	6,02	4-49	14,81*	6,06E ⁻⁰⁴
3	1	9,60 (3,00)	10,05 (4,31)	2,63	0-19	14,26*	8,00E ⁻⁰⁴
6	44	-11,07 (3,50)	-	3,90	30-61	9,85*	1,70E ⁻⁰³
10	20	-11,25 (3,70)	-	4,02	4-58	9,10*	2,55E ⁻⁰³
12	1	-10,14 (2,99)	-	3,31	0-12	11,32*	7,65E ⁻⁰⁴
22	1	-8,81 (2,98)	12,79 (4,34)	3,30	0-14	19,92**	4,72E ⁻⁰⁵

a – efeito aditivo, d – efeito dominância, LRT – teste razão de verossimilhanças, IC 95% – intervalo de confiança, V_{QTL} – percentual de variância explicada pelo QTL, EP – erro padrão. * efeito sugestivo, ** efeito significativo

Tabela 2: Resultados das análises de QTL epistáticos para peso de dois anos

BTA	$I_{a \times a}$	$I_{a \times d}$	$I_{d \times a}$	$I_{d \times d}$	LRT	P-value
BTA _{2,3}	0.302 (5.73)	19.08 (5.92)	18.19 (5.16)	21.27 (6.59)	29.88 [‡]	5.18E ⁻⁰⁶
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)	-15.83 (5.06)	22.41 (6.99)	27.7 [‡]	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)	-18.03 (4.75)	11.55 (5.12)	27.27 [‡]	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)	-13.54 (5.66)	-16.3 (4.79)	11.08 (5.48)	22.12*	1.90E ⁻⁰⁴
BTA _{10,12}	2.49 (4.64)	-10.66 (4.65)	-12.72 (4.33)	6.11 (5.31)	15.1*	4.48E ⁻⁰³
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)	-17.67 (4.75)	-8.77 (4.94)	7.23 (6.24)	18.18*	1.14E ⁻⁰³

a – efeito aditivo, d – efeito dominância, LRT – teste razão de verossimilhanças, * efeito sugestivo, [‡] confirmou ligação, [‡] altamente significativa

A QTL de BTA 2 foi encontrado a 30 cM, flanqueado pelos marcadores MNB-83, BM4440. O QTL de BTA 3 foi encontrado a 1 cM, flanqueado pelos marcadores DIK4651e INRA006. Os dois QTLs



47ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia

Salvador, BA – UFBA, 27 a 30 de julho de 2010

Empreendedorismo e Progresso Científicos na Zootecnia
Brasileira de Vanguarda



das BTA 2 e BTA 3 apresentaram efeito aditivo positivo que é indicativo de alelos favoráveis ao aumento de peso associados à raça Holandesa. Além disso, os dois QTLs tem modo de ação dominância

Três QTLs tem principalmente efeito aditivo e negativo, que é indicativo de alelos favoráveis ao aumento de peso associados à raça Gir. Existem ainda três QTLs encontrados a 44 cM de BTA 6, flanqueado pelos marcadores DIK1058 e MNB-208, a 20 cM de BTA 10 flanqueado pelos marcadores BL1035, BM875 e a 1 cM de BTA 12 flanqueado pelos marcadores DIK4746, BMS2252.

O QTL de BTA 22 foi encontrada a 1 cM flanqueado pelos marcadores DIK1161 e MNS-20. Esse QTL tem efeito aditivo positivo, favoráveis ao aumento de peso estão na raça Holandesa e também tem modo de ação sobredominante. Kim *et al.* (2003) estimaram efeitos aditivos, dominância e sobredominância, mas não encontraram efeitos epistáticos para os QTLs que afetam características de crescimento nos cromossomos 1, 2, 3, 5, 11, 13 e 25 na população mestiços de Angus e Brahman.

Resultados das análises de QTL epistáticos para peso aos dois anos são apresentados na tabela 2. Existem dez pares epistáticos significativos. O QTL de BTA 2 interage com os QTLs dos BTA 3 (BTA_{2,3}), BTA 10 (BTA_{2,10}) e BTA 22 (BTA_{2,22}). E o QTL de BTA 3 interage com os QTLs dos BTA 6 (BTA_{3,6}), BTA 10 (BTA_{3,10}) e BTA 22 (BTA_{3,22}). E o QTL de BTA 6 interage com o QTL de BTA 22 (BTA_{6,22}). E o QTLs de BTA 10 interage com os QTLs dos BTA 12 (BTA_{10,12}) e BTA 22 (BTA_{10,22}). Finalmente, o QTL de BTA 12 interage com o QTL de BTA 22 (BTA_{12,22}). A maioria das interações epistáticas são complexas e envolvem mais de um tipo de epistasia. Nestes, dois ou mais componentes epistáticos foram significativos em todos os casos. Recentemente, uma rede epistática semelhante também foi relatada em frangos de corte para peso aos 42 dias (Pinto *et al.*, 2007), e outra em suínos para características da fibra muscular (Estellé *et al.*, 2008).

Conclusões

Este estudo revelou os efeitos aditivos, de dominância, sobredominância e epistáticos de ordem complexa dos QTLs que afetam o peso aos dois anos que podem melhorar o mapeamento de QTL e o entendimento da genética dos processos fisiológicos envolvidos para esta característica.

Agradecimentos

Este projecto foi apoiado pelas agências brasileiras Embrapa - Prodetab. Os autores agradecem a TWAS-CNPq para a bolsa de doutoramento para M.M.I. Salem. Ao Prof. Dr. Irineu Umberto Packer (in memoriam) pela orientação.

Literatura citada

- Ihara, N.; Takasuga, A.; Mizoshita, K.; *et al.* A comprehensive genetic map of the cattle genome based on 3802 microsatellites. **Genome Research**, v. 14, p. 1987–1998, 2004.
- Kim, J. J.; Farnir, F.; Savell, J.; *et al.* Detection of quantitative trait loci for growth and beef carcass fatness traits in a cross between *Bos taurus* (Angus) and *Bos indicus* (Brahman) cattle. **J. Anim. Sci.** v. 81, p. 1933–1942, 2003.
- Lander, E.; and Botstein, D. Mapping mendelian factors underlying quantitative traits using RFLP linkage maps. **Genetics**, v. 121, p. 185–199, 1989.
- Lander, E.; and Kruglyak, L. Genetic dissection of complex traits: Guidelines for interpreting and reporting linkage results. **Nature Genetics**, v. 11, p. 241–247, 1995.
- Landrace pig intercross: additive, dominant and epistatic effects. **Genetical Research**, v. 80, p. 145-154, Miyata, M.; Gasparin, G.; Coutinho, L. L.; *et al.* Quantitative trait loci (QTL) mapping for growth traits on bovine chromosome 14. **Genetics Molecular Biology**, v. 30, p. 364-369, 2007.
- Pérez-Enciso, M.; and Misztal, I. QXPAK: a versatile mixed model application for genetical genomics and QTL analyses. **Bioinformatics**, v. 20, p. 2792–2798, 2004.
- Sorensen, P.; Lund, M. S.; Guldbandsen, B.; *et al.* A comparison of bivariate and univariate QTL mapping in livestock populations. **Genetics Selection Evolution**, v.35, p. 605 – 622, 2003.
- VARONA, L.; OVILO, C.; CLOP, A.; *et al.* QTL mapping for growth and carcass traits in an Iberian by Zeng, B.; Kao, H.; and Basten, C. J. Estimating the genetic architecture of quantitative traits. **Genet. Res. Camb.** v. 74, p. 279 – 289, 1999.
- Pinto, L. F. B.; Packer, I. U.; Ledur, M. C.; *et al.* Efeito epistático de QTLs para peso vivo em frangos. **44ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia Jaboticabal, SP**, 27 a 30 de julho de 2010.
- Estellé, J.; Gil, F.; Vázquez, J. M.; *et al.* A quantitative trait locus genome scan for porcine muscle fiber traits reveals overdominance and epistasis. **J. Anim. Sci.** v. 86, P. 3290–3299, 2008.