MEDIDAS DE CONSANGUNIDAD AL VIEJO Y NUEVO ESTILO

Rodríguez, MC.[1], Fernández AI., Barragán C., Silió L.
Dpto. Mejora Genética Animal, INIA, 28040 Madrid
E-mail: valdo@inia.es

INTRODUCCIÓN

La forma tradicional de calcular la consanguinidad individual en poblaciones con genealogía conocida ha sido el coeficiente de consanguinidad, definido como la probabilidad de que dos alelos homólogos sean idénticos por descendencia. En muchas poblaciones de animales domésticos, especialmente en aquellas manejadas en sistemas extensivos, el registro genealógico es inexistente o incompleto. En este caso, se han propuesto como alternativa diversas medidas de homocigosidad basadas en múltiples marcadores genéticos, aunque su utilidad depende de la dispersión de la consanguinidad genealógica individual en cada población (Pemberton, 2004). Recientemente esta opción se ha reforzado por la disponibilidad de plataformas de genotipado masivo de SNPs (Ramos et al., 2009). La obtención de miles de genotipos permite asimismo la detección de tramos de homocigosidad (ROH) que algunos autores consideran especialmente adecuados para la estimación de la homocigosidad a nivel del genoma y de la depresión consanguínea (Keller et al., 2011). El objetivo de este estudio fue comparar, en un escenario de moderada dispersión de la consanguinidad, el clásico coeficiente de consanguinidad (F_{PED}) con dos medidas basadas respectivamente en la homocigosidad molecular (F_{MOL}) y en la proporción de tramos de homocigosidad (F_{ROH}).

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales y Genotipos. Se genotiparon, mediante el *Porcine SNP60 BeadChip* (Illumina, San Diego, CA, USA), muestras de ADN de 217 reproductoras Ibéricas de la estirpe Torbiscal, que incluyen: a) un grupo C1 de 54 cerdas nacidas entre 1994 y 1998 con un número medio equivalente de generaciones discretas de 21,04 (SD=0,57) y una consanguinidad media 0,145 (SD=0,005), b) un grupo contemporáneo S de 54 cerdas pertenecientes a un experimento de selección con 22,72 (SD =0,78) generaciones y consanguinidad media 0,213 (SD=0,019), y c) un grupo C2 de 109 cerdas nacidas de 2004 a 2010, con 26,13 (SD=0,74) generaciones y consanguinidad 0,175 (SD=0,023). Tras pasar el control de calidad estandar, descartar los SNPs que presentaban un MAF<0.05 y los no mapeados en autosomas según Sscrofa 10.2, el número de SNPs autosómicos utilizados fue de 26.646.

Analisis de datos. Los coeficientes F_{PED} se calcularon a partir de un pedigree completo con 2.663 trios animal-padre-madre. Los valores de F_{MOL} se calcularon, para el genoma y para cada uno de los 18 autosomas, como la proporción de SNPs en homozigosis. Los ROHs individuales fueron identificados utilizando el programa PLINK (Purcel et al., 2007), estableciendo un tamaño mínimo de ROH de 30 SNPs, densidad mínima de 1SNP/100 kb, distancia máxima entre SNPs de 1Mb y permitiendo un máximo de dos genotipos faltantes y un heterocigoto. A partir de los tramos ROH identificados se calcularon los valores de F_{ROH} para cada uno de los autosomas y para el genoma completo. Las correlaciones esperadas entre F_{PED} y F_{MOL} se calcularon a partir de la fórmula propuesta por Slate et al. (2004) utilizando el número total (n) o el número efectivo (Keff) de SNPs independientes (Moskvina y Schmidt, 2008). Los valores de desequilibrio de ligamiento entre marcadores se calcularon mediante el programa Haploview (Barret el al., 2005).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El fuerte desequilibrio presente en las poblaciones de ganado hace que el número efectivo de SNPs independientes (Keff) sea sensiblemente inferior al de SNPs genotipados. Ello reduce la magnitud de la correlación esperada entre F_{PED} y F_{MOL}, aunque estos valores exceden ampliamente las correlaciones observadas (Tabla 1). Pese a la moderada correlación observada entre F_{PED} y F_{MOL}, con los dos parámetros se obtuvieron similares tasas de endogamia y censos efectivos por generación en los animales pertenecientes al

programa de conservación de la estirpe (animales C1+C2): ΔF_{PED} = 0,0075 y ΔF_{MOL} = 0,0073, siendo los respectivos tamaños efectivos 66,4 y 67,8. Los correspondientes valores en el grupo S de selección experimental fueron ΔF_{PED} = 0,0192 y ΔF_{MOL} = 0,0235, y los respectivos tamaños efectivos 26,1 y 21,3.

Tabla 1. *Desequilibrio de ligamiento (LD), correlaciones predichas entre el coeficiente genealógico y el molecular calculadas para el número total (n) y número efectivo (Keff) de SNPs, asi como las observadas utilizando los coeficientes moleculares F_{MOL_SCC} y F_{ROH_SCC} , para las 217 cerdas Torbiscal en los 18 autosomas y en el genoma.*

SSC	SNPs		LD	Pred $r(F_{PED},F_{MOL_SCC})$		r Observadas	
	n	*K*eff	<1Mb	*n* SNPs	*K*eff	F_{PED},F_{MOL_SCC}	F_{PED},F_{ROH_SCC}
Genoma	26.646	16.359	0,177	0,968	0,950	0,679	0,685
1	3.222	1.669	0,199	0,808	0,703	0,224	0,261
2	1.492	718	0,207	0,669	0,529	0,327	0,215
3	1.579	1.014	0,166	0,693	0,610	0,161	0,255
4	1.891	1.132	0,174	0,719	0,625	0,117	0,128
5	1.237	797	0,168	0,649	0,565	0,192	0,147
6	1.544	889	0,182	0,665	0,560	0,245	0,277
7	1.745	1.054	0,179	0,715	0,622	0,276	0,283
8	1.523	864	0,182	0,666	0,558	0,192	0,342
9	1.803	1.120	0,168	0,717	0,630	0,368	0,417
10	928	657	0,157	0,593	0,527	0,161	0,146
11	1.026	665	0,159	0,604	0,521	0,213	0,192
12	724	509	0,135	0,542	0,476	0,098	0,131
13	1.983	1.056	0,211	0,734	0,619	0,209	0,323
14	1.697	892	0,197	0,704	0,584	0,208	0,229
15	1.550	845	0,191	0,670	0,555	0,409	0,429
16	1.009	619	0,166	0,590	0,497	0,331	0,286
17	828	525	0,164	0,563	0,477	0,137	0,147
18	865	560	0,174	0,567	0,484	0,168	0,135

A nivel cromosómico las discrepancias entre las correlaciones predichas y observadas son aún mayores. Las correlaciones entre F_{PED} y F_{ROH} tienen valores análogos o ligeramente superiores a las obtenidas entre F_{PED} y F_{MOL} para 12 de los 18 autosomas y para el conjunto del genoma analizado. El empleo de los valores de F_{ROH} podría ser interesante en futuros estudios de depresión consanguínea a nivel cromosómico.

En ausencia de teoría sobre esta medida de consanguinidad parece conveniente examinar algunas de sus características. Diversos trabajos han indicado que la consanguinidad reciente genera ROHs grandes (Kirin et al., 2010). El número medio de ROHs pequeños (<5Mb), medianos (5-10Mb) y grandes (>10Mb) en los tres grupos de cerdas aparece reflejado en la Figura 1a. No se aprecian diferencias entre los tres grupos para los ROHs de pequeño tamaño, mientras si se observa una mayor proporción en los grupos más consanguíneos (C2 y S) de ROHs medianos y grandes, especialmente clara para estos últimos. En vista de la relación entre consanguinidad genealógica y tamaño de ROHs, se calcularon las correlaciones entre F_{PED} y F_{ROH}, para ROHs >5Mb y >10Mb, con valores respectivos de 0,685 y 0,671. Los valores de correlación mostrados en la Tabla 1 corresponden a las obtenidas con el primer criterio (>5Mb).

Bosse et al. (2012) han analizado la distribución de los ROH a lo largo del genoma en jabalíes y diversas razas de cerdos domésticos. Para ello estandarizaron la longitud de todos los cromosomas calculando en cada posición relativa las proporciones de los ROH de

distintos tamaños. Nuestros resultados (Figura 1b) confirman la disminución del tamaño de los ROH en los extremos cromosómicos atribuible a la mayor tasa de recombinación en los mismos (Muñoz et al., 2012). Las distribuciones de los ROHs agrupados por tamaño presentan, en cerdos ibéricos, un patrón intermedio entre los jabalies europeos y las razas de cerdos europeas intensamente seleccionadas.

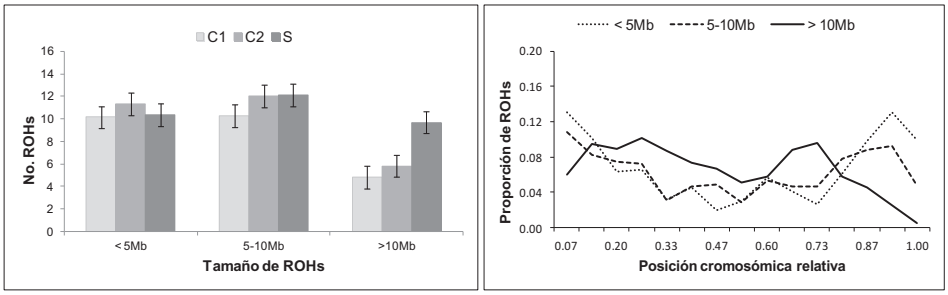


Figura1 a). *Número medio de ROHs en las tres clases establecidas (<5Mb, 5- 10Mb y >10Mb) en los grupos C1, C2 y S,* ***b)*** *Distribución de los ROHs en función de su posición cromosómica*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

• Barrett J.C. et al. 2005. Bioinformatics 21(2): 263-265. • Bosse M. et al. 2012. PLOS Genet. 8: e103100. • Keller L.F. & Waller M. 2002. Trends Ecol. Evol. 17, 230-241. • Kirin M. et al. 2010. PLos ONE 5: e13996. • Moskvina V. & Schmidt K.M. 2008. Genet. Epidemiol. 32: 567-573. • Muñoz M. et al. 2012. Anim. Genet. 43 (5): 620-623. • Pemberton J., 2004. Trends Ecol. Evol., 19: 613-615 • Purcel S. et al, 2007. Am. J. Hum. Genet. 81: 559-575. • Ramos A.M. et al. 2011. Anim. Genet. 42: 613-620. • Slate J. et al. 2004. Heredity 93: 255-265.

Agradecimientos: Trabajo financiado por el proyecto RTA2011-00113-00-00 (cofinanción FEDER). Agradecemos muy especialmente la colaboración de Pablo García Ramos y del personal encargado del manejo de los animales en el CIA 'Dehesón del Encinar' (Oropesa, Toledo), así como la asistencia técnica de Fabián García y Rita Benitez.

OLD AND NEW WAYS FOR MEASURING INBREEDING

ABSTRACT:
Traditional inbreeding measures have been calculated using pedigree information. However, when genealogy is not available, several alternative inbreeding metrics based on multiple markers have been proposed. The emergence of the high throughput SNP genotyping platforms reinforces this option, although its usefulness depends on the genealogical inbreeding dispersion. In the present analysis of inbreeding of 217 Iberian sows of the Torbiscal strain, we have calculated old and new SNP-derived inbreeding metrics from the pedigree (F_{PED}), the homozygosity of 26,646 typed SNPs (F_{MOL}) and runs of homozigosity (F_{ROH}) identified in the same genotypes. Although the results showed a moderate correlation between F_{PED} and F_{MOL} (0.679), similar inbreeding rates per generation and effective population sizes were estimated from pedigree and molecular metrics. A slighty greater correlation between F_{PED} and F_{ROH} (0.685) was observed. The detailed examination of ROH sizes showed a higher proportion of medium and large ROHs in the most inbred animals. Besides, the distributions across chromosome positions of ROHs grouped by size confirmed the negative effect on the ROH size of the high recombination rates in the telomeres. The pattern of these distributions in this Iberian pig strain is intermediate between those of European wild boars and of strongly selected domestic breeds.

Keywords: Iberian pig, inbreeding, ROH