ELIMINACIÓN DE MUTACIONES DELETÉREAS EN PROGRAMAS DE CONSERVACIÓN

M. A. R. de Cara1, B. Villanueva, M.A. Toro y J. Fernández
1 Departamento de Mejora Genética Animal, Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA), Ctra. de La Coruña, km. 7.5, Madrid 28040. Email: rodriguez.angeles@inia.es

INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de los programas de conservación es maximizar la probabilidad de supervivencia de la población de interés (Frankham et al., 2002), lo cual se logra manteniendo la mayor diversidad genética a la vez que controlando el aumento en la consanguinidad. La pérdida de diversidad genética es un problema central en conservación y evolución, ya que es la que permite a las poblaciones adaptarse a cambios en su entorno. Además, las poblaciones en programas de conservación son normalmente pequeñas, y pueden tener mayores tasas de consanguinidad. Esto puede tener un efecto negativo en su eficacia, como se ha observado en especies que sufren depresión consanguínea en caracteres ligados a la eficacia, que puede llevarlas a extinción (Frankham et al. 1995; Saccheri y col., 1998).

La mejor estrategia para mantener la mayor diversidad genética posible en una población es optimizando las contribuciones (número de hijos que cada individuo debería contribuir a la próxima generación) para minimizar el parentesco global (Meuwissen, 1997; Grundy et al., 1998). Para la optimización de dichas contribuciones se usa normalmente el parentesco genealógico, si está disponible, pero también se puede usar el parentesco molecular. Este último ha probado ser más eficiente en mantener diversidad cuando se basa en paneles de marcadores densos (de Cara y col., 2011). Sin embargo, al mantener diversidad podemos estar manteniendo mutaciones deletéreas, reduciendo así la eficacia de la población.

Aquí probamos la eficiencia de tres estrategias para eliminar las mutaciones deletéreas en programas de conservación gestionadas bajo contribuciones de mínimo parentesco: Primero, forzando apareamientos consanguíneos para exponer las mutaciones recesivas y que la selección natural las elimine. Segundo, asumiendo que los marcadores con MAF (minimum allele frequency) más bajas son los más ligados a loci selectivos, los eliminamos del cálculo del parentesco molecular. Y tercero, gestionando con un parentesco calculado en grandes regiones homocigotas (ROH), que pueden ser consecuencia de barridos selectivos y mostrar selección reciente o aún actuando.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestras simulaciones comprenden dos partes: en la primera generamos una población base de censo efectivo de 1000 individuos en equilibrio mutación-selección-deriva, y en la segunda procedemos a la gestión de la población para mantener la máxima diversidad genética, en poblaciones de 100 individuos.

Para generar la población base, simulamos durante al menos 5000 generaciones una población de N = 1000 individuos (500 machos y 500 hembras) que se aparean al azar con reemplazamiento. El genoma está compuesto por 20 cromosomas, de 1 M cada uno. Cada cromosoma tiene 4000 loci bialélicos equidistantes de tres tipos: 1000 marcadores que usamos para la gestión, intercalados entre los 2000 loci neutrales no marcadores que usamos para medir diversidad y 1000 loci bajo selección. La eficacia es multiplicativa en los loci selectivos, y cada locus *i* tiene eficacia 1, $1-h_i s_i$ y $1-s_i$, para los genotipos AA, Aa y aa, respectivamente. Los parámetros s_i y h_i son los coeficientes de selección y dominancia en el locus *i*, respectivamente.

Para los loci seleccionados, usamos dos modelos mutacionales, basados en la literatura de experimentos de acumulación de mutaciones. El primero es el que llamamos escenario de Mukai y se basa en los resultados obtenidos por Mukai y colaboradores (1972), de donde se deduce que las mutaciones deletéreas son muchas y de efecto pequeño. El segundo modelo mutacional está basado en resultados más recientes (Caballero y Keightley, 1994; García-Dorado y Caballero, 2000) y es el escenario que llamamos CGD, donde las mutaciones son mucho menos frecuentes, pero de efecto mucho mayor.

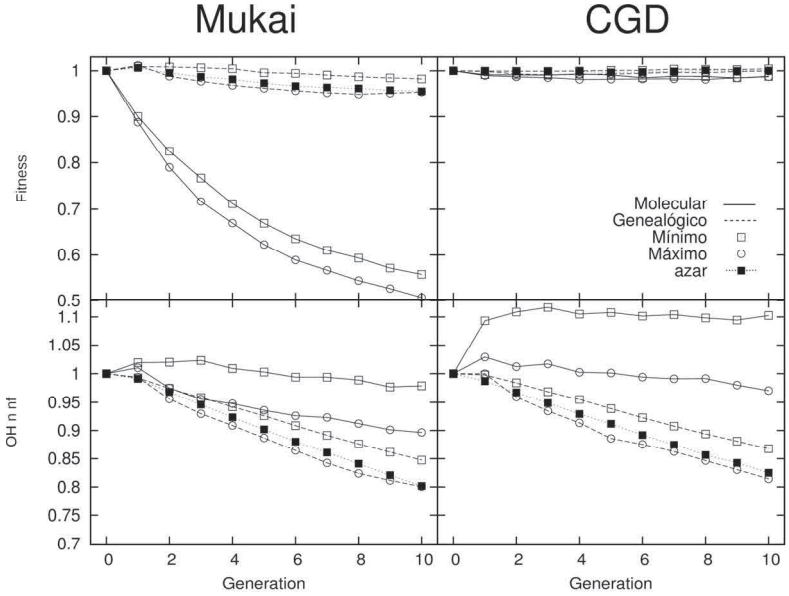


Figura 1: Resultados de heterocigosidad observada en loci neutrales inicialmente polimórficos y eficacia durante la gestión. Comparación en los escenarios de Mukai y de CGD, optimizando el parentesco genealógico, parentesco molecular, y usando apareamientos de mínimo parentesco, de máximo parentesco y gestionando al azar.

Cada generación se producen en promedio $2\lambda N$ mutaciones, sacadas de una distribución Poisson, y se distribuyen aleatoriamente entre los loci seleccionados e individuos (es decir λ es la tasa de mutación por genoma haploide y por generación), y dentro de ellos, en posiciones que no llevan ya un alelo deletéreo. Los parámetros usados para el escenario de Mukai son $\lambda = 0.5$, $\bar{s} = 0.05$, $\bar{h} = 0.35$ y $\beta = 1$, y para el escenario CGD son $\lambda = 0.03$, $\bar{s} = 0.264$, $\bar{h} = 0.20$ y $\beta = 2.3$, donde β es el parámetro de forma de la distribución Gamma de donde se sacan los coeficientes de selección. El número de mutaciones en marcadores y loci neutrales los sacamos de una distribución Poisson con media $2\mu N$, donde $\mu = 2.5\text{x}10^{-3} n_M$ para marcadores y $\mu = 2.5\text{x}10^{-3} n_N$ para loci neutrales (n_M y n_N son el número de marcadores y el número de loci neutrales por genoma haploide, respectivamente).

Cada generación calculamos el número de mutaciones en la población, y los distribuimos entre individuos y loci. Después sacamos un macho y una hembra al azar con reemplazo y los apareamos. Producimos gametos con una recombinación por Morgan. La eficacia de su progenie se compara con un número al azar en el intervalo (0,1), y si éste es menor que la eficacia, esta progenie sobrevive, y si no, muere. Este proceso se repite hasta generar de nuevo N individuos.

La población se gestiona entonces durante 10 generaciones, optimizando las contribuciones para minimizar el parentesco global ponderado por dichas contribuciones (Meuwissen 1997; Grundy et al. 1998). Para medir la eficiencia de la gestión en mantener diversidad, analizamos tres métodos: 1) combinación de contribuciones óptimas con apareamientos de parentesco mínimo, máximo y al azar, gestionando o bien con parentesco molecular o con parentesco genealógico; 2) contribuciones óptimas con parentesco molecular o parentesco genealógico, usando para el cálculo del parentesco molecular aquellos marcadores a frecuencias mayores que un cierto MAF y 3) contribuciones óptimas con parentesco calculado a partir de ROHs de distinta longitud.

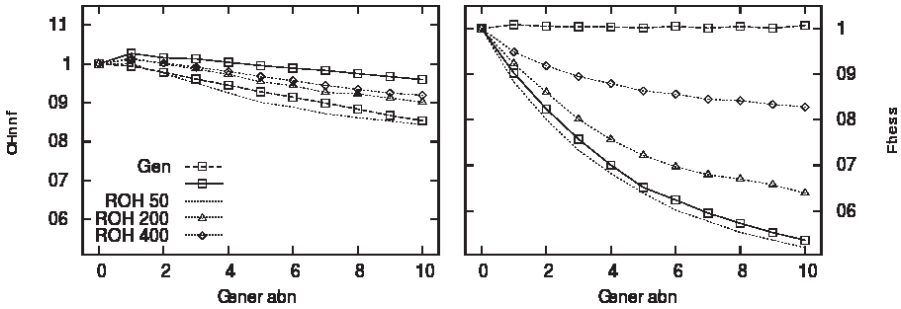


Figura 2: Resultado de la gestión en el escenario de Mukai con contribuciones óptimas, usando parentesco genealógico, parentesco molecular y parentesco ROH con distintos tamaños.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la figura 1 podemos ver como la eficiencia de la gestión, medida como la heterocigosidad observada en loci neutrales no fijados en la población base, relativa a la que había inicialmente, es mayor usando el parentesco molecular. Sin embargo, mantener más diversidad mantiene más alelos deletéreos, y consecuentemente, en el escenario de Mukai donde la selección natural es menos eficiente en eliminar alelos recesivos, la gestión usando parentesco molecular lleva a una brusca caída en eficacia. Una vez decididas las contribuciones, los apareamientos de máximo parentesco tienen un efecto pequeño y negativo tanto en eficacia como en diversidad, y no observamos que se revierta la tendencia de caída en eficacia.

Usando sólo los marcadores a frecuencias más intermedias para el cálculo del parentesco molecular podemos mantener más eficacia, pero cuantos menos marcadores usemos, peor es el resultado de la gestión molecular en cuanto a mantener diversidad. Por último, en la figura 2 podemos ver como usando los ROHs, llegamos a resultados más equilibrados, ya que mantienen mucha más eficacia que una gestión basada en parentesco molecular, y la pérdida de diversidad comparada con esta gestión es pequeña.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Caballero A., Keightley P. (1994). Genetics 138: 883-900.- Frankham R. (1995). Annu. Rev. Genet. 29: 305327. - Frankham R., Ballou J.D., Briscoe D.A. (2002). Introduction to Conservation Genetics. Cambridge University Press: Cambridge, UK.- Garcia-Dorado A., Caballero A. (2000). Genetics 155: 1991-2001. - Grundy, B., Villanueva, B. & Wooliams, J.A. 1998. Gen. Res. 72: 159-168. - Meuwissen, T.H.E. 1997. J. Animal Science 75: 934-940. - Mukai T., Chigusa S.I., Mettler L.E., Crow J.F. (1972). Genetics 72: 333355.- Saccheri I., Kuusari M., Kankare M., Vikman P., Fortelius W., Hanski I. (1998). Nature 392: 491494.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido financiado por el proyecto CGL2009-13278-C02-02.

PURGING DELETERIOUS MUTATIONS IN CONSERVATION PROGRAMMES

ABSTRACT: .We study here the consequences in fitness and diversity of managing a population in a conservation programme. While using molecular coancestry to calculate optimal contributions can maintain more diversity than using genealogical coancestry, it does not distinguish on whether that diversity is neutral or deleterious, and can thus lead to a decrease in fitness if the initial population had a large inbreeding load. Here we also study the performance of using molecular coancestry measured only on markers at high frequency, or using a measure of coancestry based on runs of homozygosity. Our results show how managing a population with more polymorphic markers can maintain more fitness, but due to having fewer markers, less diversity is maintained. A balance between maintaining diversity and fitness using molecular data is achieved by managing the population using runs of homozygosity.

Keywords: Purging, optimal contributions, runs of homozygosity.