

REGIONES DEL GENOMA ASOCIADAS CON TAMAÑO DE CAMADA EN CERDAS IBÉRICAS TORBISCAL

Rodríguez, MC.^{*}, Barragán, C., Núñez, Y., García, F. y Silió, L.
Departamento de Mejora Genética Animal, INIA, 28040 Madrid
E-mail: valdo@inia.es

INTRODUCCIÓN

El tamaño de camada en cerdos es un carácter de gran importancia económica para el que los programas de mejora solo recientemente han tenido un cierto éxito, atribuible al intenso empleo del modelo animal y a la utilización de alelos de razas hiperprolíficas de origen asiático. La evaluación basada en registros obtenidos en hembras parientes de los candidatos da lugar a que los lechones de una camada compartan una misma estima de su mérito genético. Los avances en genómica permiten desarrollar nuevas herramientas que apoyen la selección convencional. La utilización de tests genéticos permitiría la preselección temprana de los candidatos basadas en estimas genómicas individuales de su valor mejorante, reduciendo el número de plazas de testaje y los riesgos de consanguinidad. El genotipado a gran escala proporciona un elevado número de polimorfismos nucleotídicos (SNPs) útiles para identificar regiones genómicas asociadas a caracteres de interés. Las técnicas genómicas permiten además un mejor conocimiento de la base genética de los caracteres de interés. En la base de datos *PigQTLdb* (<http://www.animalgenome.org/>) figuran 137 QTLs relacionados con el número de lechones nacidos por camada y se han descrito algunos genes/polimorfismos asociados a este carácter, aunque a menudo con efectos discrepantes en diferentes líneas porcinas. La selección por tamaño de camada presenta un notable interés en cerdos ibéricos dada su baja prolificidad y el uso obligatorio de madres de esta raza de acuerdo con la normativa oficial que regula la producción de animales de tipo ibérico. La singularidad genética de esta raza (San Cristobal et al., 2006) incluye la ausencia de introgresión en la misma de genes de origen asiático (Alves et al., 2009; Pérez-Montarelo et al. 2015), por lo que el uso de herramientas genómicas obliga a una investigación específica tanto en los aspectos aplicados como en los más básicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales y Genotipos. Mediante el *Porcine SNP60 BeadChip* (Illumina, San Diego, CA, USA), se han genotipado 435 reproductoras Ibéricas de la estirpe Torbiscal. Tras el control de calidad de los datos se descartaron los SNPs con $MAF < 0,05$, los localizados en los cromosomas X e Y, y los no mapeados (Sscrofa 10.2), reteniendo un total de 26.360. Se han utilizado registros del número total de lechones nacidos obtenidos en 1.242 camadas, con un número medio de lechones nacidos de $8,47 \pm 2,32$. La genealogía completa utilizada consta de 4.882 trios individuo-padre-madre.

Análisis de datos. Los efectos de los SNPs sobre el tamaño de camada se estimaron, utilizando el programa Qxpak v.5.02 (Pérez-Enciso y Misztal, 2011), mediante un modelo de repetibilidad que incluía, junto a los efectos poligénicos y permanente, el ordinal de parto de la cerda (1, 2, 3, 4, 5 y ≥ 6), la estación de parto (4 niveles) así como los efectos aditivo y dominante del SNP. Se realizó una corrección del umbral de significación estadística de acuerdo con Benjamini y Hochber (1995) asumiendo una $FDR < 0,05$ y un número efectivo de 16.399 tests independientes (Moskvina y Schmidt, 2008). En el SNP más significativo de cada región se realizó un contraste separado de los efectos aditivo (*a*) y dominante (*d*) utilizando un nivel de significación nominal $p < 0,01$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se han detectado un total de 37 SNPs asociados al número total de lechones con un *p*-value $< 1,28 \times 10^{-4}$ correspondiente a $FDR < 0,05$ (Figura 1). Estos SNPs están localizados en 14 regiones QTL de nueve cromosomas (Tabla 1). Para depurar los contrastes basados en un modelo sobreparametrizado, en la relación anterior no se han incluido siete SNPs que, superando el umbral de significación, no presentan los tres genotipos necesarios para la estimación conjunta de efectos *a* y *d*. En trabajos previos se han descrito QTLs para este

carácter en nueve de estas catorce regiones, situadas en los cromosomas 1, 3, 4, 7, 11, 13, 15 y 18. No hay evidencia previa publicada de presencia de QTLs para nacidos por camada en las regiones 1-1, 1-4, 9-1, 9-2 y 11-2, aunque en algunas de ellas hemos detectado los efectos aditivos más importantes. En la tabla se presentan los efectos del SNP más significativo de cada región. Tres de estos presentan aditividad y dominancia, cuatro aditividad y siete dominancia. Sorprende la elevada proporción de QTLs con efectos dominantes detectados, aunque como se ha señalado la partición de efectos genéticos aditivos y dominantes depende de la extensión del desequilibrio de ligamiento y de la frecuencia de los marcadores y QTLs investigados (Heuer y Thaller, 2014). De acuerdo con la magnitud de los efectos estimados y del porcentaje de la varianza fenotípica asociado a los distintos SNPs (Tabla 1) parecen especialmente relevantes los efectos aditivos en las regiones 1-4 y 9-2 y los dominantes en las regiones 1-2 y 11-2. El porcentaje total de la varianza fenotípica atribuible a los SNPs con efectos significativos aditivos asciende al 6,6% y el de los SNPs con dominancia sería de un 7,8%. Estos valores son meramente descriptivos pues la partición de la varianza en contribuciones específicas de SNPs no es del todo correcta al depender del LD entre SNPs y entre SNPs y QTLs, que es generalmente desconocido (Gianola et al., 2013; de los Campos et al., 2014). Por otra parte es necesario comprobar si los efectos significativos detectados en esta línea de cerdos ibéricos se mantienen en otras poblaciones de esta raza.

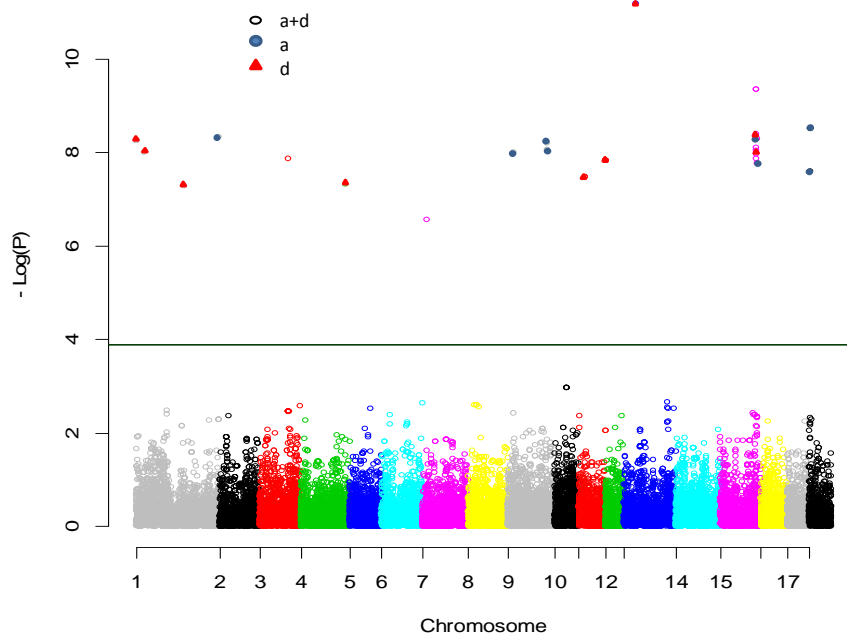


Figura 1. Resultados del análisis de asociación para el número de lechones por camada con modelos que contemplan aditividad y dominancia (○), aditividad (●) o dominancia (▲).

El interés final de nuestro trabajo es profundizar en el conocimiento de los genes responsables de procesos metabólicos relacionados con el tamaño de camada en cerdos ibéricos. En este sentido cabe señalar que en tres de las regiones significativas mapean genes que se han relacionado con el número de lechones. En la región 1-2, para la que hay descritos varios QTLs, mapea el receptor de estrógenos α que ha sido objeto de números estudios en distintas razas porcinas (Alfonso, 2005). En la región 13-1 mapea el cluster de genes *ITIH1*, 2 y 4 (*inter- α -trypsin inhibitor heavy chains*) pertenecientes a una superfamilia inhibidora de proteasas secretadas por el endometrio y que juegan un papel importante durante la adhesión del embrión a la superficie uterina (Geiser et al., 2003). Balcells et al. (2011) encontraron efectos significativos de algunos polimorfismos de estos genes en un cruce Ibérico x Meishan. En la región 15-1 mapea el gen *EPHA4* (*erythropoietin-producing hepatocellular A4*) para el que se han descrito asociación de varios polimorfismos de este gen con tamaño de camada en diversas razas de cerdos (Fu et al., 2012).

Tabla 1. Regiones QTL para tamaño de camada, efectos aditivos (*a*) y dominantes (*d*) de los SNPs más significativos y porcentaje de la varianza fenotípica asociada a los mismos

Chr	Región	SNP más significativo					
		MAF	$-\log_{10}(P)$	<i>a</i>	<i>d</i>	$\sigma^2_{\text{SNP}a}$ [§]	$\sigma^2_{\text{SNP}d}$ [§]
1	1-1	0,25	8,26	-0,01	0,65*	0,72	1,10
1	1-2	0,39	8,00	0,30	0,57*	0,28	1,41
1	1-3	0,17	7,29	-0,34	0,82*	0,22	1,03
1	1-4	0,49	8,34	-0,48*	0,10	2,17	0,05
3	3-1	0,35	7,87	0,23*	0,38*	1,08	0,59
4	4-4	0,32	7,32	0,15	-0,60*	0,04	1,30
7	7-1	0,42	6,56	-0,18*	-0,33*	0,52	0,48
9	9-1	0,22	8,00	0,46*	0,12	1,03	0,04
9	9-2	0,46	8,06	-0,43*	-0,38	2,08	0,68
11	11-1	0,30	7,47	-0,15	0,60*	0,06	1,24
11	11-2	0,39	7,83	-0,02	0,57*	0,09	1,40
13	13-1	0,08	11,19	0,17	0,82*	0,74	0,26
15	15-1	0,11	9,34	-0,24*	0,52*	1,56	0,19
18	18-1	0,47	7,60	-0,36*	0,30	1,36	0,42

[§] Porcentaje de la varianza fenotípica explicada por la varianza aditiva o dominante del SNP más significativo de cada región

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

• Alfonso L., 2005. Genet. Sel. Evol. 37: 417. • Alves E. et al. 2009. Animal 3: 1216-1223. • Benjamine Y & Hochber Y. 1995. JR Statist Soc B 57:289-300. • Balcells I. et al. 2001. Anim. Reprod. Sci. 128: 85-92. • de los Campos G. et al. 2014. 10th WCGALP. • Fu Y. et al, 2012, Mol. Biol. Rep. 39: 2689-2696. • Gianola D. et al. 2013. TAG 126: 1457-1472. • Geiser et al., 2003. Reproduction 126: 621-627. • Heuer y Thaller, 2014. 10th WCGALP. • Moskvina V. & Schmidt K.M. 2008. Genet. Epidemiol. 32: 567-573. • Pérez-Enciso M. & Misztal I. 2011. BMC Bioinformatics. 12: 202. • Pérez-Montarelo D. et al. J. Appl. Genet. (en revisión). • San Cristobal M. et al. 2006. Anim. Genet. 37: 189-198.

Agradecimientos: Trabajo financiado por el proyecto RTA2011-00113-00-00 (cofinanciación FEDER). Agradecemos muy especialmente a Jaime Rodríguez así como la colaboración del personal encargado de los animales en el CIA 'Dehesón del Encinar' (Oropesa, Toledo).

GENOMICS REGIONS ASSOCIATED WITH LITTE SIZE IN IBERIAN SOWS

ABSTRACT: Selection for litter size is required in Iberian pigs due to their low prolificacy and the mandatory use of Iberian sows according to the official regulation of this production. Genetic tests based on markers clearly associated to the trait may be convenient to reinforce conventional selection. The results of a genome wide scan allowed the detection of genomic regions associated with the number of piglets born per litter in 14 regions of the following nine chromosomes: 1, 3, 4, 7, 11, 13, 15 and 18. Three of these regions, in chromosomes 1, 13 and 15, correspond to genes (*ESRα*, *ITHI* cluster and *EPHA4*) with associations with litter size reported in other breeds. The new effects detected in five regions require additional research on underlying candidate genes.

Keywords: Litter Size, GWAS, Iberian sows