

ESTIMACION DE COMPONENTES DE VARIANZA DOMINANTES Y EPISTATICOS EN CERDOS MEDIANTE GREML.

Vitezica Z.G.*¹, Crichan H.¹, Varona L.², Herring W.³, Legarra A.¹

¹ GenPhySE, Institut National de la Recherche Agronomique

² Departamento de Anatomía, Embriología y Genética, Universidad de Zaragoza

³ PIC North America, Hendersonville, USA

*zulma.vitezica@ensat.fr

INTRODUCCIÓN

Las interacciones intra locus (dominancia) o entre loci (epistasia) son un componente importante de la variabilidad genética en animales y plantas. Es probable que las interacciones biológicas tengan un rol importante en el determinismo genético de caracteres de importancia económica (Mäki-Tanila y Hill, 2014). Sin embargo, rara vez se han usado en la evaluación genética o se ha evaluado su importancia, ya que a priori la mayor parte de la variación debida a la epistasia biológica se incluye en los efectos de sustitución y desviaciones dominantes, es decir en las varianzas aditiva y dominante. Por otra parte, los métodos de selección genómica están empezando a demostrar su potencial para incluir los efectos no aditivos en los modelos de evaluación (Su et al. 2012; Vitezica et al. 2013; Nishio y Satoh, 2014; Varona et al., 2014; Jiang y Reif, 2015). El objetivo de este trabajo es evaluar, en una población porcina, la magnitud de la variación de dominancia y epistática.

MATERIALES Y METODOS

Los datos provienen de una línea pura de Genus plc (Hendersonville, TN, USA). El carácter analizado fue tamaño de camada (número total de lechones nacidos por camada), cuyo valor promedio fue de 12.68 ± 3.07 . Se dispuso de un total de 13.369 registros pertenecientes a 3619 cerdas de raza pura. Las cerdas fueron genotipadas con el chip Illumina PorcineSNP60 BeadChip (Illumina, San Diego, CA). Después de un proceso de filtrado, se utilizaron un 38.779 SNPs para construir las matrices genómicas. Los componentes de varianza fueron estimados utilizando GREML. El modelo de análisis incluyó los efectos orden de parto y granja-año-mes como efectos fijos y un efecto ambiental permanente aleatorio. Los datos se analizaron mediante los siguientes modelos de análisis :

MA : $y = X\beta + Zu + Zpe + e$, con $V(u) = A\sigma_A^2$

MG : $y = X\beta + Zu + Zpe + e$, con $V(u) = G\sigma_A^2$.

Donde la matriz G fue calculada como en VanRaden (2008) tal que $G = Z_a Z_a' / 2 \sum_i p_i q_i$, donde los elementos de Z_a fueron $(2-2p)$, $(1-2p)$, $-2p$ para los genotipos A_1A_1 , A_1A_2 and A_2A_2 .

El modelo con dominancia fue :

MGD : $y = X\beta + Zu + Zv + Zpe + e$, con $V(u) = G\sigma_u^2$ and $V(v) = D\sigma_D^2$

La matriz de dominancia fue parametrizada como $D = Z_d Z_d' / 4 \sum_i p_i^2 q_i^2$ donde los elementos de Z_d fueron igual a $-2q^2$, $2pq$ and $-2p^2$ para los genotipos A_1A_1 , A_1A_2 and A_2A_2 , respectivamente (Vitezica et al., 2013).

El modelo que incluyó las interacciones epistáticas fue :

MGDI : $y = X\beta + Zu + Zv + Zi + Zpe + e$

Las matrices de covarianzas de las interacciones epistáticas se construyeron como el producto Hadamard de las matrices G y D . Por ejemplo los elementos i, j de la matriz G_{AD} (covarianza de la interacción aditiva x dominante) es igual al producto de los elementos i, j de las respectivas matrices G_A y G_D , y entonces $G_{AD} = G_A \odot G_D$, el producto Hadamard de ambas matrices. Asimismo, $G_{AA} = G_A \odot G_A$, y $G_{DD} = G_D \odot G_D$

(Cockerham, 1954; Henderson, 1985). Por construcción, todos los componentes de varianza son ortogonales y se interpretan como efectos de sustitución, desviaciones dominantes, y así sucesivamente.

La consanguinidad se calculó a partir de los datos moleculares como la proporción de loci en el cual un individuo es homocigótico (Silió et al., 2013) y fue incluida en todos los modelos como una covariable.

Los componentes de varianza fueron estimados mediante EM-REML usando remlf90 (Misztal et al. 2002); disponible en <http://nce.ads.uga.edu/wiki/doku.php>. Se utilizó AIREML para obtener la Average Information matrix. Los errores estándares asintóticos de los componentes de varianzas fueron calculados según el procedimiento propuesto por Meyer y Houle (2013).

RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan las estimaciones de los componentes de varianza aditivos (σ_A^2), dominantes (σ_D^2), aditivos x aditivos (σ_{AA}^2), aditivos x dominantes (σ_{AD}^2), dominantes x dominantes (σ_{DD}^2), para los diferentes modelos analizados. Se observa como las estimas de varianza aditiva y dominante son similares en todos los modelos. No se observó ninguna reducción en el valor de la varianza aditiva cuando la dominancia fue incluida en el modelo, ni tampoco con la inclusión de la epistasia como ha sido sugerido por algunos autores (Muñoz et al., 2014; Su et al., 2012). La matriz de correlaciones de muestreo de los componentes de varianza aditivos y dominantes mostró una correlación de $-0,07$ en todos los modelos. Esto muestra que la partición de la varianza es casi ortogonal aun cuando las condiciones de equilibrio de Hardy-Weinberg y, sobre todo, de equilibrio de ligamiento son difíciles de encontrar en poblaciones reales como esta. Los valores de los componentes de varianza están de acuerdo con esta partición, de modo que gran parte de la varianza va al componente aditivo ($\sim 0,78$), del resto la mayor parte va al componente dominante ($\sim 0,14$) y por último se encuentra el componente epistático (Crow y Kimura, 1970) con magnitudes prácticamente despreciables.

Tabla 1. Estima de componentes de varianzas (y error estándar asociado) para los diferentes modelos.

Modelo	σ_A^2	σ_D^2	σ_{AA}^2	σ_{AD}^2	σ_{DD}^2	σ_{pe}^2	σ_e^2
MA	0,89 (0,12)					0,86 (0,17)	7,04 (0,15)
MG	0,79 (0,12)					0,94 (0,11)	7,04 (0,12)
MG-D	0,78 (0,12)	0,15 (0,10)				0,79 (0,14)	7,05 (0,12)
MG-D-GG	0,78 (0,12)	0,14 (0,10)	0,05 (0,35)			0,75 (0,40)	7,05 (0,12)
MG-D-GG-GD	0,78 (0,12)	0,14 (0,10)	0,07 (4,22)	0,04 (3,79)		0,73 (0,58)	7,05 (0,12)
MG-D-GG-GD-DD	0,78 (0,12)	0,14 (0,10)	0,03 (>10)	0,03 (>10)	0,03 (>10)	0,71 (0,58)	7,05 (0,12)

Pese a todo, fue imposible obtener estimas precisas de los efectos epistáticos. Esto se debe principalmente a que los efectos son muy pequeños y las matrices poco informativas. Los efectos epistáticos no mostraron estar altamente correlacionados con los componentes no epistáticos. En la matriz de correlaciones de muestreo de los componentes de varianza, se observaron por ejemplo correlaciones de 0,01 y $-0,02$

entre los componentes aditivo y aditivo x aditivo, y dominante y aditivo x aditivo respectivamente para el modelo MG-D-GG. Sin embargo, se observaron correlaciones mayores a 0,7 en valor absoluto entre los efectos epistáticos entre sí. Estos resultados muestran la dependencia entre ellos y confirman la dificultad de su estimación. Sin embargo, los componentes aditivos deben capturar una gran proporción de la varianza debida a las interacciones “biológicas” (Hill y Mäki-Tanila., 2015).

Tabla 2. Heredabilidades estimadas y ajuste de los diferentes modelos.

Modelo	$h^2 = \sigma_A^2/\sigma_P^2$	$d^2 = \sigma_D^2/\sigma_P^2$	σ_A^2/σ_D^2	AIC	-2logL
MA	0,10 (0,02)			52466	52460
MG	0,09 (0,01)			53648	53642
MG-D	0,09 (0,01)	0,02 (0,01)	0,19	53648	53640
MG-D-GG	0,09 (0,01)	0,02 (0,01)	0,18	53383	53373
MG-D-GG-GD	0,09 (0,01)	0,02 (0,01)	0,18	53385	53373
MG-D-GG-GD-DD	0,09 (0,01)	0,02 (0,01)	0,18	53387	53373

La heredabilidad (h^2) estimada fue similar en el modelo que se basó en la genealogía (MA) y en los marcadores (MG) (Tabla 2). Las estimas de h^2 para el tamaño de camada fueron consistentes con los valores de la bibliografía (Rothschild y Bidanel, 1998). Finalmente, cabe mencionar que la depresión por consanguinidad estimada expresada como el cambio en la media fenotípica por 10% de aumento en la consanguinidad fue de -1.29 lechones.

CONCLUSIÓN

Los efectos epistáticos, aun si son de segundo orden, son probablemente minúsculos y muy difíciles de estimar aun con modelos genómicos. Una varianza epistática de cero no significa que no exista interacción entre los loci.

REFERENCIAS

Mäki-Tanila A., Hill W., 2014 *Genetics* 198: 355-367. • Su G., Christensen O. F., Ostersen T., Henryon M., Lund M. S., 2012 *PloS one*, 7(9): e45293. • Vitezica Z. G., Varona L., Legarra A., 2013 *Genetics* 195: 1223-1230. • Nishio M., Satoh, M., 2014 . *PloS one*, 9(1): e85792. • Varona L, Vitezica Z. G., Munilla S., Legarra A., 2014 10th WCGALP. • Jiang Y., Reif J.C., 2015 *Genetics*. 201: 759-768. • VanRaden P., 2008 *J. Dairy Sci.* 91:4414–4423. • Cockerham C.C. 1954 *Genetics* 39: 859 882 • Henderson C.R., 1985 *J. Anim. Sci.* 60: 111-117. • Silió L., Rodríguez M., Fernández A., Barragán C., Benítez R., Óvilo C., Fernandez A.I., 2013 *J. Anim. Breed. Genet.* 130: 349-60. • Misztal I., Tsuruta S., Strabel T., Auvray B., Druet T., Lee D.H., editors. 7th WCGALP. • Meyer K., Houle D., 2013 *Proc. Assoc. Advmt. Anim. Breed. Genet.* 20: 523-526. • Muñoz P.R., Resende M.F., Gezan S.A., Resende M.D.V., de los Campos G., Kirst M., Huber D., Peter, G.F., 2014 *Genetics* 198: 1759-1768. • Crow J. F., Kimura M., 1970. • Hill W. G., A. Mäki-Tanila, 2015 *J. Anim. Breed. and Genet.* 132: 176-186. • Rothschild M., Bidanel J., 1998: 313-43.