

EFFECTOS EPIGENETICOS ASOCIADOS AL SEXO Y LA EDAD DEL REPRODUCTOR

Varona, L., Moreno, C. y Altarriba, J.

Universidad de Zaragoza. Instituto Agroalimentario de Aragón –IA2-. 50013. Zaragoza.

lvarona@unizar.es

INTRODUCCIÓN

La epigenética estudia las variaciones de expresión génica que no dependen de variaciones de la secuencia de ADN (Eccleston et al., 2007) y, habitualmente, se atribuyen a procesos de metilación o modificaciones de las histonas. En ocasiones se ha detectado que estas modificaciones epigenéticas son transmisibles (Jablonka y Raz, 2008) denominándose herencia epigenética transgeneracional. Desde la perspectiva de la genética cuantitativa, la existencia de herencia epigenética transgeneracional implica la redefinición de la covarianza entre parientes. En este sentido, Varona et al. (2015) desarrollaron un modelo que permite calcular una matriz de relaciones epigenéticas a partir de un parámetro de borrado (o transmisión) que fue definido por Tal et al. (2010). El modelo desarrollado por Varona et al. (2015) implica un único parámetro de borrado global, pero es plausible que el borrado de marcas epigenéticas esté asociado a condicionantes ambientales. En este sentido, el procedimiento de Varona et al. (2015) puede modificarse para generar una matriz de relaciones epigenéticas que permita parámetros de borrado específicos a un grupo de individuos. En este trabajo se presenta un ejemplo de este procedimiento bajo la asunción de 6 parámetros de borrado (o transmisión) en función del sexo y la edad del reproductor y su implementación en una base de datos peso de la canal fría en ganado vacuno Pirenaico.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se han utilizado 67.694 datos de peso de la canal fría y una genealogía de 112.006 entradas (individuo-padre-madre) de la raza vacuna Pirenaica. El modelo de análisis fue:

$$y = Xb + Wp + Zu + Zg + e$$

Donde y es el vector de datos fenotípicos, b es el vector de efectos sistemáticos (covariada con la edad, sexo, edad de la madre y matadero), p es el vector de efectos ambientales permanentes (15.073 niveles), u y g son los vectores de los efectos genéticos aditivos y epigenéticos y e es el vector de residuos. Las distribuciones a-priori de los efectos ambientales permanentes y los efectos genéticos aditivos fueron:

$$p \sim N(\mathbf{0}, I\sigma_p^2) \text{ y } u \sim N(\mathbf{0}, A\sigma_a^2)$$

donde A es la matriz de parentesco numerados y σ_p^2 y σ_a^2 son las varianzas ambientales permanentes y genética aditiva, respectivamente. La distribución a priori de los efectos epigenéticos fue:

$$g \sim N(\mathbf{0}, T\sigma_e^2)$$

donde T es la matriz de relaciones epigenéticas, cuya inversa T^{-1} se puede construir de manera sencilla a partir de las relaciones recursivas entre los efectos siguiendo el procedimiento descrito por Varona et al. (2015):

$$g = Pg + \varepsilon$$

Por lo tanto la varianza de los efectos epigenéticos puede explicarse como:

$$V(g) = [I - P]^{-1}V(\varepsilon)[I - P']^{-1}$$

donde \mathbf{P} es la matriz que define las relaciones recursivas y que contiene los parámetros de transmisión entre progenitores y descendientes. A partir de esta expresión es inmediato el desarrollo de un algoritmo que permita calcular la inversa de la matriz de relaciones epigenéticas (\mathbf{P}^{-1}) partiendo de los postulados de Quaas (1976) para la inversa de la matriz de parentesco numerador (\mathbf{A}^{-1}).

En este trabajo, a diferencia de la propuesta de Varona et al. (2015), se han definido 3 parámetros de transmisión vía paterna que corresponden a machos menores de 4 años (λ_{s1}), de 4 a 8 años (λ_{s2}) y mayores de 8 años (λ_{s3}) y otros 3 asociados a las hembras menores de 4 años (λ_{d1}), de 4 a 8 años (λ_{d2}) y mayores de 8 (λ_{d3}). Las distribuciones a priori de los parámetros de transmisión epigenética se asumieron uniformes entre 0 y $\sqrt{0.5}$, con el objetivo de que la varianza epigenética permanezca constante entre generaciones. Finalmente, las distribuciones a priori de los efectos sistemáticos y componentes de varianza se asumieron uniformes. El modelo se analizó mediante inferencia bayesiana utilizando muestreo de Gibbs (Gelfand y Smith, 1990) a partir de una única cadena de 500.000 iteraciones después de descartar las primeras 50.000.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se muestra como el modelo descrito por Varona et al. (2015) es generalizable a situaciones donde los coeficientes de transmisión epigenética o de borrado sean variables en función de condiciones ambientales. En este trabajo se asume que estos coeficientes dependen del sexo y de la edad de los individuos. Las medias (y desviaciones típicas) posteriores fueron de 943,09 (32,28), 291,11 (36,77), 494,00 (12,16) y 367,68 (32,63) kg^2 para σ_a^2 , σ_t^2 , σ_p^2 y σ_e^2 , respectivamente. Además, la media (y desviaciones típica) posterior de la heredabilidad fue de 0,449 (0,016). Los resultados de estimación de varianza aditiva (y la heredabilidad) están dentro del rango de valores obtenidos para caracteres simulares en la misma (Altarriba et al., 2009) y otras poblaciones de vacuno de carne (Rios-Utrera y Van Vleck, 2004).

Las medias (y desviaciones típicas) posteriores de los coeficientes de transmisión se presentan en la figura 1. Por una parte, es destacable que los coeficientes de transmisión atribuidos a los machos son más elevados que los de las hembras, lo que confirma la hipótesis de la posible presencia de impronta en caracteres de crecimiento en vacuno de carne (Varona et al., 2015). Por otra parte, se observa como los animales más jóvenes transmiten un efecto epigenético mayor, mientras que los individuos de mayor edad tiene un parámetro de borrado mucho más elevado. Una posible explicación puede no estar debido a efectos puramente epigenéticos, ya que es conocido que las células germinales masculinas acumulan más mutaciones que las femeninas a medida que el individuo envejece (Crow, 2003). Estas mutaciones pueden reducir la covarianza entre sus descendientes. Así, la covarianza entre medio-hermanos, según el modelo descrito, será de $0,25\sigma_a^2 + \lambda^2\sigma_t^2$. Si se toman las medias marginales posteriores, la covarianza será de 366,84 Kg^2 para los machos menores de 4 años y tan solo de 236,05 para los mayores de 8 años.

De confirmarse, este resultado implicará, a nivel práctico, que la utilización de reproductores más antiguos tienen una incertidumbre mayor que la utilización de más jóvenes. Además, merece la pena recordar que la respuesta a la selección obtenida a partir de los efectos epigenéticos transmisibles no se consolida en el tiempo y, que, cuando la presión de selección se relaja, la media fenotípica regresa a la media (Varona et al., 2015). Sin embargo, los resultados de este trabajo deben tomarse con prudencia, ya es posible que sean producto de una mala definición del modelo, por, entre otros motivos, la presencia de efectos maternos. Por lo tanto, deber ser comprobados con otros caracteres y poblaciones.

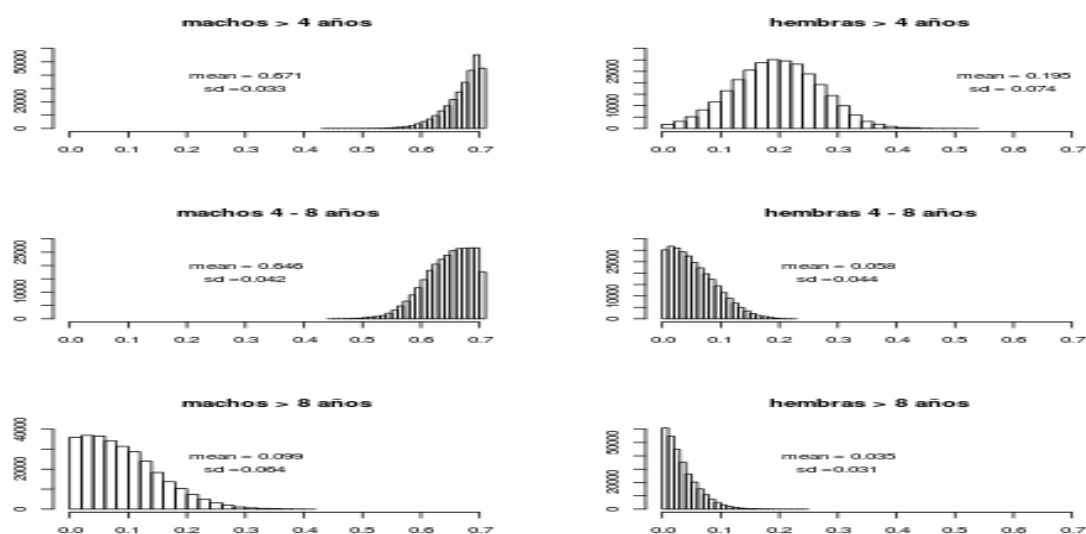


Figura 1. Distribuciones posteriores de los parámetros de transmisión epigenética (λ) para machos y hembras menores de 4 años, de 4 a 8 años y mayores de 8 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Altarriba, J., Yagüe, G., Moreno, C. & Varona, L. 2009. *Livestock Science* 125: 115-120. ••
- Crow, J. F. 2003. *Science* 5633: 606-607 • Eccleston, A. N., DeWitt, C., Gunter, B., Marte, B. & Nath, D. 2007. *Nature* 447: 395-400 • Gelfand, A. E. & Smith, A. F. M. 1990. *J. Amer. Stat. Assoc.* 85: 398-409 • Jablonka, E. & Raz, G. 2009. *Q. Rev. Biol.* 84: 131-176 • Rios-Utrera, A. & Van Vleck, L. D. 2004. Heritability estimates for carcass traits of cattle: a review. *Genet. Mol. Res.* 3: 380-394 • Tal, O. E., Kisdí, E. & Jablonka, E. 2010. *Genetics* 184: 1037-1050. • Quaaas, R. L. 1976. *Biometrics* 32:949-953. • Varona, L., Munilla, S., Casellas, J., Moreno, C. & Altarriba, J. 2015. *Genet. Sel. Evol.* 47:63 • Varona, L., Munilla, S., Mouresan, E. F., González-Rodríguez, A., Moreno, C. & Altarriba, J. 2015. *G3 (Bethesda)* 5: 477-485.

Agradecimientos: Los autores agradecen a CONASPI (Confederación Nacional de Asociaciones de Ganado Pirenaico) por la disponibilidad de los datos fenotípicos y de la genealogía.

EPIGENETICS EFFECTS ASSOCIATED WITH SEX AND AGE

ABSTRACT: This study presents a Bayesian model to analyze transgenerational epigenetic inheritance that allows variability in the transmission coefficients in relation with sex and age of parents. The results indicated that a relevant amount of the phenotypic variance could be explained by transgenerational epigenetic inheritance and that the transmission coefficients were higher in males than in females and they decreased with age of parents.

Keywords: epigenetics, bayesian analysis, resemblance between relatives, genetic variance