

# UNA MIRADA A LA DEPRESION ENDOGÁMICA EN EL TAMAÑO DE CAMADA PORCINO

Varona, L<sup>1</sup>, Legarra, A., Herring, W., Vitezica, Z. G.

<sup>1</sup>Unidad de Genética Cuantitativa y Mejora Animal. Universidad de Zaragoza. Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2). lvarona@unizar.es

## INTRODUCCIÓN

La reducción del rendimiento fenotípico debido a la consanguinidad o depresión consanguínea (Charlesworth y Charlesworth, 1999) aparece con mayor frecuencia en los caracteres ligados a la supervivencia, como el tamaño de camada en porcino. Para su análisis, se ha utilizado habitualmente la relación entre la consanguinidad genealógica y los fenotipos, aunque, en los últimos años, la consanguinidad genealógica se ha sustituido por la homocigosis genómica, y estudios recientes (Xiang et al., 2016; Varona et al., 2018) recomiendan su inclusión como covariada en los modelos habituales de evaluación genómica.

Sin embargo, esta implementación realiza una serie de asunciones que deben ser matizadas. En primer lugar, asume que la depresión consanguínea está asociada de manera homogénea a la homocigosis a lo largo de todo genoma, cuando existen evidencias de la heterogeneidad de su asociación (Pryce et al., 2014; Saura et al., 2015). Además, asume que la homocigosis contribuye con la depresión consanguínea independientemente de la “antigüedad” del individuo generador de la homocigosis, aunque se sabe que existe una mayor asociación con la homocigosis generada a partir de ancestros recientes (Holt et al., 2005) gracias al fenómeno de la purga (Hendrick y García-Dorado, 2016). Por último, asume una relación lineal entre la consanguinidad y el rendimiento fenotípico, que implica la inexistencia de interacciones epistáticas (Curik et al., 2001) entre las causas genéticas de la depresión. En este sentido, en este trabajo se pretende profundizar en estos tres aspectos de la depresión consanguínea usando dos bases de datos de porcino.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Las tres bases de datos corresponden a las poblaciones L1 (13,361 datos de tamaño de camada – Nacidos Vivos- de 3,631 cerdas) y L2 (11,581 de 2,612). Todos los individuos fueron genotipados con el Porcine HDBeadChip, y después de un proceso de filtrado standard se utilizaron 50,177 marcadores SNP.

Los datos fueron analizados mediante un modelo animal que incluyó el efecto orden de parto -4 niveles-, rebaño-año-estación (aleatorios), además de los efectos genéticos aditivo y de dominancia, que se asumieron bajo una distribución normal con matrices genómicas aditivas (**G**) y de dominancia (**D**) calculadas según el procedimiento descrito por Vitezica et al. (2013). Además los modelos incluyeron las siguientes covariadas relacionadas con la homocigosis:

**Análisis 1.** El primer modelo incluyó una covariada con la homocigosis media de cada individuo para todos los marcadores, siguiendo el planteamiento descrito por Silio et al. (2013) y utilizado en Xiang et al. (2016)

**Análisis 2.** Este análisis abordó la homogeneidad del genoma en la generación de la depresión consanguínea por lo que se introdujeron 18 covariadas (1 por cromosoma autosómico) constituidas por el % de marcadores SNP homocigotos en cada cromosoma.

**Análisis 3.** En este apartado se estudió la asociación (es decir que la contribución del genoma a la generación de depresión consanguínea es heterogénea). Para ello se introdujeron por separado covariadas en función del porcentaje de genoma situado dentro de Segmentos de Homocigosis (ROH) de distintos tamaños (>0.05, >1 y >16 Mb), que se

calcularon con el procedimiento "Consecutive Runs" del paquete de R *detectRUNS* (Biscarini et al., 2018).

**Análisis 4.** Finalmente, se estudió la posible presencia de no linealidad, para ello se introdujeron 2 covariadas, en la primera se usó el % de SNP homocigotos corregido por el valor medio de la población y su valor al cuadrado.

Todos los análisis se realizaron después de una resolución del sistema de ecuaciones utilizando el programa blupf90 (Misztal et al., 2018), condicionada a los estimadores de máxima verosimilitud restringida (REML) bajo el modelo del primer análisis.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La homocigosidad media fue del  $0.721 \pm 0.019$  en la población L1 y  $0.728 \pm 0.017$  en la población L2. Las depresiones consanguíneas con la homocigosidad media de cada individuo fueron  $-14.06 \pm 2.97$  lechones en la población L1 y  $-8.15 \pm 3.09$  en la población L2. Por lo tanto, se confirma la presencia de depresión endogámica.

El segundo análisis se centró en analizar la arquitectura genética de la depresión consanguínea mediante un modelo que incluyó una covariada específica con el grado de homocigosidad de cada individuo por cromosoma. Los resultados se presentan en las Figuras 1 y 2. En ellas se puede observar como la depresión endogámica asociada a cada cromosoma es heterogénea. En general, los estimadores tienden a ser negativo. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el intervalo de confianza incluye al cero, como consecuencia del limitado tamaño de muestra. Pese a todo, son destacables los resultados de los cromosomas 10, 13 y 15 en la población L1 y 5, 13 y 15 en la población L2, en los cuales se llega a obtener una estima significativamente distinta de cero. La heterogeneidad en la depresión endogámica confirma los resultados de Saura et al. (2015) en porcino ibérico y, además, es interesante mencionar que en este trabajo se detectó una asociación entre la homocigosidad en una región del cromosoma 13 y la depresión endogámica y que este cromosoma es el único que ha ofrecido resultados significativos en las dos poblaciones.

Los resultados del tercer análisis se muestran en las Tabla 1. En ella se observa que de la depresión endogámica asociada a la homocigosidad de todos los marcadores SNP ( $-14.06$  lechones en la población L1 y  $-8.15$  en la población L2), gran parte se puede explicar a partir de las regiones de homocigosidad de tamaño medio ( $> 1$  Mb) o grande ( $>16$  Mb). En concreto, el 28% y 45% de la depresión consanguínea está asociado a segmentos de homocigosidad de más de 16 Mb en la L1 y L2 respectivamente. Los segmentos implicados suponían menos del 5% del genoma en ambos casos.

La hipótesis de partida es que los segmentos de homocigosidad grande están asociados a consanguinidad más reciente. Por lo tanto, estos resultados confirman la mayor influencia de la consanguinidad nueva en la depresión endogámica (Holt et al., 2005) y refuerzan la idea de que el análisis de los segmentos de homocigosidad es una vía atractiva para desenmascarar las causas de esta depresión (Szpiech et al., 2013; Curik et al., 2017).

Finalmente, los resultados del cuarto análisis se muestran en la tabla 2. En ella se puede observar que los resultados de la covariada con el grado de homocigosidad son similares a los obtenidos en el análisis inicial ( $-14.06$  vs.  $-13.66$  en L1 y  $-8.05$  vs.  $-7.56$ ) y que los resultados de la covariada con el grado de homocigosidad al cuadrado no son significativamente distintos de cero. En la literatura, ha habido varios intentos de identificar efectos no lineales asociados a la consanguinidad (Croquet et al., 2007). Sin embargo, siempre se han visto limitados, al menos en las especies domésticas, a la presencia de un número muy limitado de individuos con alto grado de consanguinidad. Sin embargo, la utilización de marcadores SNP permite tener un rango mucho más informativo del grado de homocigosidad que posibilita la identificación de patrones de no linealidad.

Las principal conclusión de este trabajo es que se confirma que la depresión endogámica en el tamaño de camada porcino es un fenómeno complejo, y aunque procedimientos sencillos como el propuesto por Xiang et al. (2016) puede proporcionar resultados satisfactorios desde el punto de vista de la predicción, es posible implementar modelos más complejos que describan de manera más adecuada la variabilidad del rendimiento productivo de los individuos en función de su grado de homocigosis.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Biscarini et al., 2018. <https://cran.r-project.org/web/packages/detectRUNS/detectRUNS.pdf>
- Croquet et al., 2007. J. Dairy Sci 90:465-471 • Curik et al., 2001. J. Anim. Breed. Genet. 118:247-262 • Hendrick y García-Dorado. 2016. Trends. Ecol. Evol 31:940-985 • Holt et al. 2005. Genet. Sel. Evol. 37:523-537 • Misztal et al., 2018. <http://nce.ads.uga.edu> • Pryce et al. 2014. Genet Sel Evol. 46:71. • Saura et al. 2015. Genetics Selection Evolution 47:1 • Silió et al. 2013. J. Anim. Breed. Genet 130:349-360. • Szpiech et al. 2013. American Journal of Human Genetics 93:90-102. • Varona et al. 2018. Genet. Sel. Evol. 50:1 • Vitezica et al. 2013. Genetics 195:1223-1230. • Xiang et al. 2016. Genet. Sel. Evol. 48:92

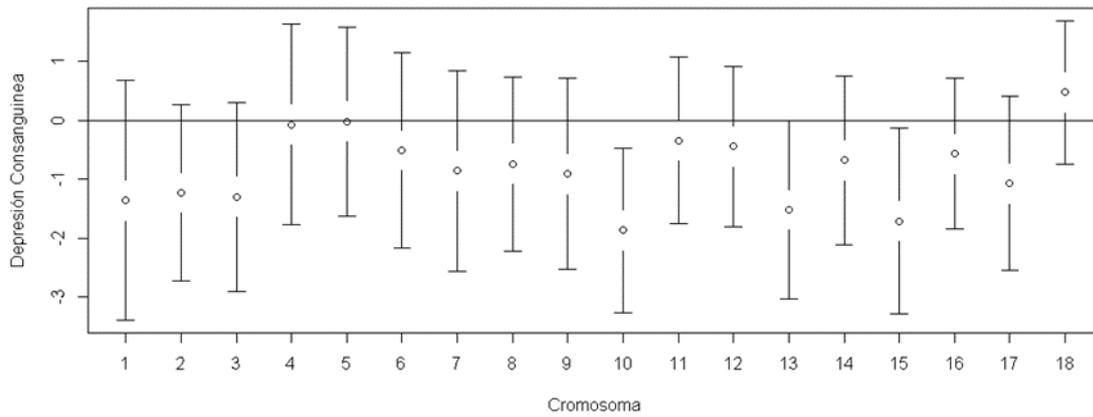
**Agradecimientos:** Los autores quieren agradecer a Genus plc (Hendersonville, TN, USA) por la disponibilidad de los datos fenotípicos y genotípicos. El estudio está financiado por el proyecto INRA SELGEN metaprogram – projet EpiSel (ZV, AL) y el CGL2016-80155 del Ministerio de Economía y Competitividad (LV).

**Tabla 1.** Depresión endogámica asociada al grado de homocigosis con el total de los marcadores SNP (Tot) o asociados a segmentos de homocigosis de tamaño superior a 0.05, 1, y 16 Mb

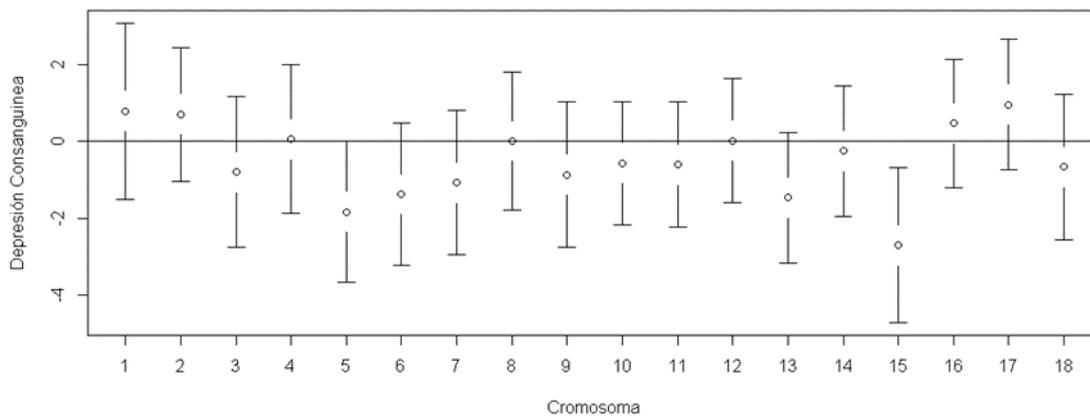
Población	Tot	>0.05	>1.00	>16.00
L1	-14.06 (2.97)	-9.07 (1.26)	-5.15 (0.79)	-3.92 (0.85)
L2	-8.15 (3.09)	-5.25 (1.59)	-4.24 (1.13)	-3.65 (1.24)

**Tabla 2.** Estima de los coeficientes de regresión lineal ( $b_1$ ) y cuadrática ( $b_2$ ) con el grado de homocigosis media individual.

Población	$b_1$	$b_2$
L1	-13.66 (2.98)	91.83 (59.43)
L2	-7.56 (3.15)	-63.36 (67.50)



**Figura 1.** Depresión endogámica asociada a cada cromosoma autosómico en la población L1.



**Figura 2.** Depresión endogámica asociada a cada cromosoma autosómico en la población L2.

### A LOOK ON THE INBREEDING DEPRESSION IN PIG LITTER SIZE

**ABSTRACT:** The availability of high density genotyping devices allows to study of inbreeding depression from a deeper perspective. Currently, the recommended procedure to contemplate inbreeding depression in genomic evaluation models involves the inclusion of a covariate with the degree of individual homozygosity. However, this model implies a series of assumptions: 1) inbreeding depression is homogeneously associated with homozygosity throughout the genome, 2) the contribution is independent of the "age of the inbreeding", and 3) assumes a linear relationship between inbreeding and phenotypic performance. In this work, these three phenomena have been analyzed in a database of 2 porcine populations and for litter size. The results confirm the regional heterogeneity of the inbreeding depression, the greater influence of the ancient "consanguinity". However, we were not able to detect any significant non-linear relationship between the phenotypic performances and the homozygosis.

**Keywords:** Inbreeding depression, pig, litter size, genomic data.