

## PATRONES INTRACROMOSÓMICOS DE CONSANGUINIDAD Y PARENTESCO EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA DE VACUNO LECHERO

Kleinman-Ruiz, D.<sup>1</sup>, Villanueva, B.<sup>1</sup>, Fernández, J.<sup>1</sup>, Toro, M. A.<sup>2</sup>, García-Cortés, L. A.<sup>1</sup> y Rodríguez-Ramilo, S. T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dpto. Mejora Genética Animal, INIA, Crta. A Coruña Km. 7.5, 28040, Madrid. <sup>2</sup> Dpto. Producción Animal, Escuela Técnica Superior de Ingenieros Agrónomos, 28040, Madrid. [jmj@inia.es](mailto:jmj@inia.es)

### INTRODUCCIÓN

Las estimas más recientes de censo efectivo en la raza Holstein son del orden de 100 animales (Rodríguez-Ramilo et al., 2014). Sin embargo, este número era del orden de decenas de miles, o más, en la época que siguió a la domesticación del vacuno (Hill, 2010). Tales descensos en el censo efectivo y los incrementos en las tasas de consanguinidad y parentesco son consecuencia de una selección artificial intensa y continuada durante muchas generaciones, en conjunción con la inseminación artificial y la transferencia de embriones (Brotherstone y Goddard, 2005). Por ello, la estimación de consanguinidad y parentesco resulta de enorme interés en el caso de esta raza.

La bibliografía reciente recoge varios trabajos en los que se demuestra que las estimas genómicas de consanguinidad y parentesco obtenidas a partir de los chips de SNPs son más precisas que las obtenidas a partir de información genealógica (Keller et al., 2011). Mientras que las medidas genealógicas son valores esperados como promedio para el genoma en su conjunto, las medidas moleculares son valores realizados. Otro aliciente de los marcadores moleculares es que si son suficientemente densos, permiten estimar consanguinidad mucho más antigua que las genealogías. Además, una ventaja adicional que tienen los chips de SNPs es que nos permiten rastrear patrones intracromosómicos de consanguinidad y parentesco y poder así contrastar si la diversidad se distribuye uniformemente o no a lo largo de los cromosomas.

El objetivo del presente estudio es evaluar los patrones de consanguinidad y parentesco a partir de SNPs a lo largo del genoma en la población española de vacuno lechero. Además, se evalúa el efecto de la selección artificial sobre estos patrones. Para ello se comparan los valores de consanguinidad y parentesco en 100 animales nacidos entre los años 1960 y 1979 con los valores obtenidos en 100 animales nacidos en el año 2013.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Para el análisis genómico se dispuso de los genotipos de SNPs, proporcionados por CONAFE, de 11.135 individuos pertenecientes a la población de referencia utilizada para las evaluaciones genómicas del vacuno Holstein en España. Los animales fueron genotipados utilizando el Illumina BovineSNP50™ BeadChip (versiones v1 y v2). Se seleccionaron aquellos SNPs comunes a ambos chips (52.340), pero de éstos se excluyeron todos aquellos SNPs no mapeados (523) y todos aquellos mapeados en los cromosomas X e Y (1.056) según la versión UMD 3.0 del ensamblaje del genoma de vacuno. Por último, también fueron excluidos 14.068 SNPs y 566 animales por tener al menos un 5% de genotipos faltantes. Así, los datos que finalmente se emplearon en los análisis incluyeron un total de 36.693 SNPs y 10.569 animales nacidos entre 1960 y 2013.

De forma análoga a la definición de parentesco de Malécot (1948), el parentesco molecular entre dos individuos  $i$  y  $j$  ( $f_{Mij}$ ) es la probabilidad de que, dado un locus concreto, dos alelos tomados al azar (uno de cada individuo) sean iguales; es decir, idénticos en estado (IBS). El cociente  $f_{Mij}$  se calculó en nuestros datos como

$$f_{Mij} = (1/n_s) \sum_{s=1}^{n_s} \left[ \left( \sum_{k=1}^2 \sum_{m=1}^2 I_{s_{k,m}} \right) / 4 \right]$$

donde  $n_s$  es el número de SNPs incluidos en el análisis e  $I_{s_{k,m}}$  es la identidad del alelo  $k$  del individuo  $i$  con el alelo  $m$  del individuo  $j$  en el SNP  $s$ , y toma un valor igual a 1 si los alelos son idénticos, o igual a 0 en caso contrario. De manera análoga, la consanguinidad

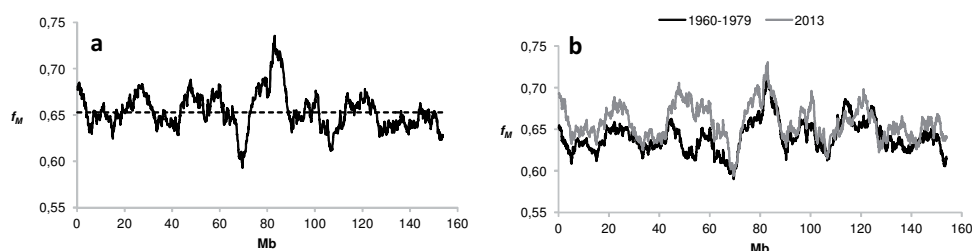
molecular del individuo  $i$  ( $F_{M_i}$ ) es la probabilidad de que, dado un locus concreto, los dos alelos portados por dicho individuo sean IBS. El coeficiente de consanguinidad del individuo  $i$  fue calculado como  $F_{M_i} = 2f_{M_i} - 1$ .

Con el fin de identificar patrones genómicos de  $F_M$  y  $f_M$  a lo largo del genoma, se dividió cada autosoma en ventanas deslizantes de aproximadamente 5 Mb, y se estimaron los  $F_M$  y  $f_M$  promedio considerando solo los SNPs localizados en cada ventana. Concretamente, para definir la primera ventana deslizante de cada cromosoma se tomaron todos los SNPs desde el extremo del mismo hasta el primero que sobrepasase los 5 Mb. A continuación, y manteniendo constante el número de SNPs de la ventana, ésta se fue desplazando un SNP hacia la derecha hasta alcanzar el extremo final del cromosoma. El promedio del número de SNPs por ventana y cromosoma fue 70,76.

El análisis de ventanas deslizantes se realizó con todos los individuos genotipados (10,569). Además, se compararon los patrones genómicos de  $F_M$  y  $f_M$  de 100 individuos nacidos entre el año 1960 y el año 1979 con 100 individuos nacidos en el año 2013 para evaluar la evolución de estos parámetros en esta raza altamente seleccionada.

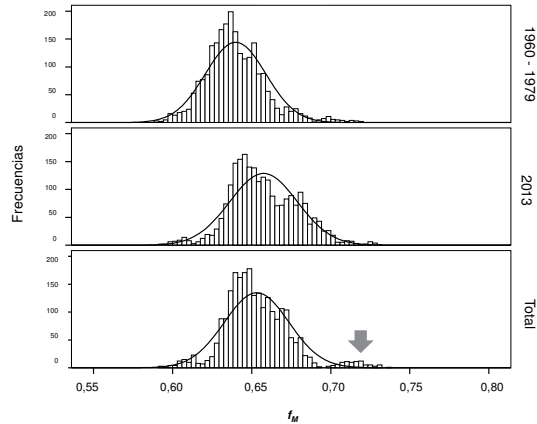
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Figura 1a representa el patrón de parentesco obtenido para el cromosoma 1. Se aprecia claramente que  $f_M$  no es uniforme a lo largo del cromosoma, sino que oscila ostensiblemente en torno a la media, distinguiéndose un pico con el parentesco más alto entre 80 y 90 Mb aproximadamente, y un valle con el parentesco más bajo entre 65 y 75 Mb. El patrón observado para  $F_M$  fue muy similar al observado para  $f_M$  tanto en el autosoma presentado como en los demás autosomas (resultados no mostrados). En la Figura 1b se muestran los patrones de parentesco en los 100 individuos nacidos entre 1960 y 1979 y en 100 animales nacidos en 2013 a lo largo del cromosoma 1. Las diferencias en parentesco en regiones cromosómicas específicas son claras. Distintas regiones genómicas muestran un mayor parentesco en los animales nacidos en el año 2013 que en los nacidos entre 1960 y 1979, lo cual podría indicar que estas regiones genómicas han sido sometidas a selección artificial.



**Figura 1.** (a) Patrón de parentesco a lo largo del cromosoma 1 en el total de individuos. La línea discontinua representa el parentesco promedio para este cromosoma ( $f_M = 0,653$ ). (b) Patrones de parentesco a lo largo del cromosoma 1 en 100 animales nacidos entre 1960 y 1979 (línea negra) y en 100 animales nacidos en 2013 (línea gris).

La Figura 2 representa la distribución de frecuencias de parentesco de los individuos analizados. Se observa que los individuos nacidos en 2013 presentan un parentesco medio mayor que los individuos nacidos entre 1960 y 1979. La naturaleza asimétrica de la distribución, sobre todo cuando se analizan todos los animales, pone de manifiesto regiones genómicas con mayor parentesco del esperado.



**Figura 2.** Distribución de frecuencias de los patrones de parentesco a lo largo del cromosoma 1. 1960 – 1979: 100 individuos nacidos entre 1960 y 1979. 2013: 100 individuos nacidos en 2013. Total: 10.569 animales nacidos entre 1960 y 2013.

Gracias a los paneles densos de SNPs se puede determinar qué regiones acumulan mayor o menor consanguinidad o parentesco. Se esperaría que regiones cercanas a QTLs que afectan a caracteres sometidos a selección direccional mostraran niveles de parentesco más altos que las regiones neutras. Además, las zonas genómicas con mayor parentesco en animales nacidos en 2013 que en los nacidos entre 1960 y 1979 pueden indicar regiones que han sido sometidas a selección.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

• Brotherstone & Goddard, 2005. *Phil. Trans. R. Soc. B* 360, 1479-1488. • Hill, 2010. *Philos. Trans. R. Soc. B* 365, 73-85. • Keller et al., 2011. *Genetics* 189, 237-249. • Malécot, 1948. Masson & Cie, Paris, Francia. • Rodríguez-Ramilo et al., 2014. 10<sup>th</sup> WCGALP, Vancouver, Canadá.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a EuroGenomics y a CONAFE los datos genotípicos que se han empleado en este estudio. Este trabajo estuvo integrado en un proyecto financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad (proyecto CGL2012-39861-C02-02).

#### INTRA-CHROMOSOMAL PATTERNS OF INBREEDING AND COANCESTRY IN THE SPANISH POPULATION OF DAIRY CATTLE

**ABSTRACT:** In this study, genomic patterns of inbreeding and coancestry across the genome were obtained for the Spanish Holstein population. Animals were genotyped with the Illumina BovineSNP50 BeadChip. After applying filtering criteria, the genomic dataset included 36,693 autosomal SNPs and 10,569 animals. SNP-based inbreeding and coancestry at intra-chromosomal level was calculated using 5 Mb sliding windows. SNP-based measures show different patterns of inbreeding and coancestry on specific chromosome regions. Also, there were clear differences in patterns of inbreeding and coancestry between individuals born in 1960-1979 and individuals born in 2013. These differences could be useful for detecting selection signatures.

**Keywords:** Genome-wide information, Holstein, coancestry, inbreeding