

HUELLAS DE SELECCIÓN EN UN EXPERIMENTO DE SELECCIÓN DIVERGENTE POR VARIANZA AMBIENTAL DEL TAMAÑO DE CAMADA EN CONEJO

Casto-Rebollo¹, C., Varona³, L., Argente², M.J., García², M.L., Sosa-Madrid¹, B.S., Blasco¹, A. y Ibáñez-Escriche¹, N.

¹Institute for Animal Science and Technology, Universitat Politècnica de València, València, Spain. ²Departamento de Tecnología Agroalimentaria, Universidad Miguel Hernández de Elche, Orihuela, España. ³Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Universidad de Zaragoza, 50013, Zaragoza, España, España
cricasre@posgrado.upv.es

INTRODUCCIÓN

En los últimos años han aparecido numerosas evidencias estadísticas del determinismo genético de la varianza ambiental de caracteres medidos en producción animal (Hill y Mulder, 2010; Vandenplas et al., 2013; Marjanovic et al., 2016). Recientemente, la Universidad Miguel Hernández de Elche llevó a cabo un experimento de selección divergente para alta y baja varianza ambiental del tamaño de camada (V_E) en conejos. La respuesta a la selección por generación fue del 4.5% de la media de V_E en la población base (Blasco et al., 2017). Estos resultados mostrarían, experimentalmente, la existencia del control genético de V_E . Además, estudios comparativos entre estas líneas para supervivencia (Argente et al., 2017) y biomarcadores asociados con la "fitness" y el estado fisiológico del animal (Cortisol, proteínas de fase aguda; CRP y SAA; y leucocitos) (García et al., 2012; Blasco et al., 2018; Argente et al., 2019) sugieren una relación entre la V_E y la resiliencia de los animales. Es decir, la selección por baja V_E podría haber modificado la capacidad de los individuos a adaptarse a cambios ambientales sin verse perjudicado su rendimiento productivo. El objetivo de este estudio fue identificar las regiones genómicas que han sido modificadas por la selección por V_E y que podrían afectar a la resiliencia de los animales. Para ello se utilizó el estadístico F_{ST} de Wright que se basa en la observación de la pérdida de heterocigosidad entre poblaciones divergentes (Wright, 1951).

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos pertenecen al experimento de selección divergente llevado a cabo por la Universidad Miguel Hernández de Elche. En este estudio se usaron 384 genotipos de animales procedentes de la población base (96) y las líneas seleccionadas por alta V_E (149) y por baja V_E (139) de las generaciones 11 y 12. Los genotipados se realizaron con el chip de Affymetrix Axiom OrcunSNP (199.692 SNPs). Los controles de calidad de los genotipos se realizaron con la plataforma Axiom Analysis Suite 3.1 de Thermo Fisher Scientific y el software PLINK v1.9 (Chang et al., 2015). Se incluyeron sólo SNPs (96 239) que tienen una posición conocida en el mapa físico o genómico, poseen una frecuencia del alelo minoritario > 5% y tienen <5% de valores faltantes. Igualmente, sólo se mantuvieron en el estudio aquellos animales que tuvieran <3% de SNPs faltantes (367). La detección de señales de selección se realizó mediante el cálculo del estadístico F_{ST} de Wright (Wright, 1951) que tiene en cuenta la pérdida de heterocigosidad que sufren las poblaciones en las regiones que están siendo seleccionadas. El valor del F_{ST} fue escalado según Beissinger et al. (2015) y se denominó W . El valor del W se promedió calculando ventanas deslizantes de un solo SNP con un tamaño de 0,5Mb y 1Mb. El umbral de relevancia se estableció en el percentil 99,9% calculado según los valores de W promediados por ventanas. La búsqueda de genes candidatos se realizó en la base de datos Ensembl (Zerbino et al., 2018). Las anotaciones de los procesos biológicos de los genes se verificaron en GeneCards (Rappaport et al., 2017).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los valores de W en el percentil 99,9% fueron 21,3 y 27,7 para las ventanas deslizantes de 0,5Mb y 1Mb, respectivamente. Ocho regiones genómicas localizadas en los cromosomas 2, 7, 9, 12, 18 y X del genoma *Oryctolagus Cuniculus* (Figura 1) superaron este umbral. Estos resultados sugerirían que estas regiones habrían sido modificadas por la selección divergente por V_E .

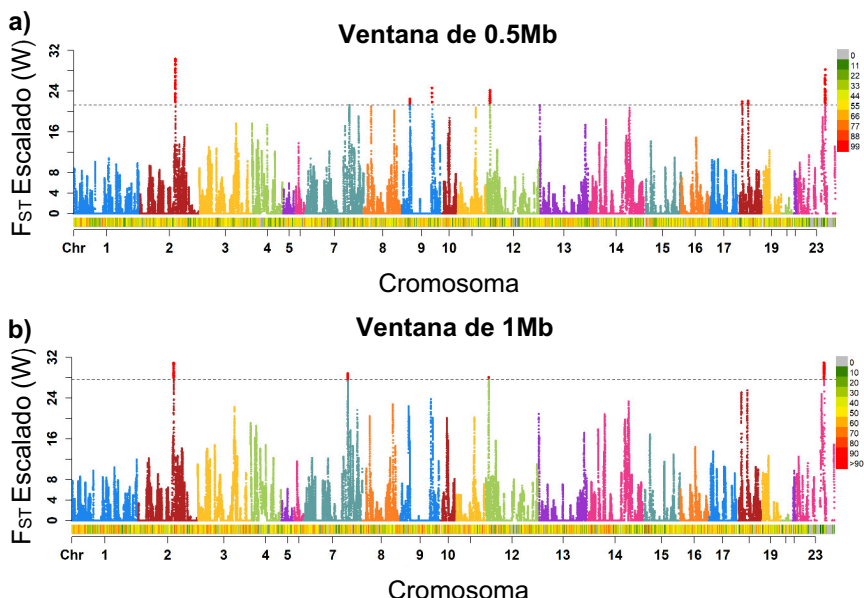


Figura 1. Gráfica de los valores de F_{ST} escalados (W). Se representan los valores de W promediados según ventanas de 0,5Mb (a) y 1Mb (b) a lo largo del genoma del *Oryctolagus Cuniculus*. La línea horizontal discontinua marca el umbral al percentil 99,9%. Las regiones relevantes se marcan como puntos rojos. La densidad de los marcadores a lo largo del genoma se representa con una barra con gradientes de colores desde el gris (0%) hasta el rojo (>90%). a) Regiones relevantes se identificaron en los cromosomas 2, 9, 12, 18 y 23 (corresponde al cromosoma X). b) Regiones relevantes se identificaron en los cromosomas 2, 7, 12 y 23.

Un total de 46 genes y 9 ncRNA fueron localizados dentro estas regiones. De ellos, 11 genes (*HESX1*, *SMAD2*, *ASB14*, *CTIF*, *SMAD7*, *JARID2*, *COMTD1*, *VDAC2*, *IL17RD*, *PDE12* y *ARF4*) fueron seleccionados como posibles genes candidatos debido a las funciones biológicas que pueden desarrollar. En estas líneas se han observado diferencias importantes en embriones implantados y supervivencia embrionaria (Argente et al., 2017). Por tanto, funciones biológicas implicadas en la fertilización, regulación hormonal y desarrollo del embrión podrían ser relevantes en este estudio. Genes como *VDAC2* (Fertilización), *HESX1* (Represor transcripcional de la hipófisis), *JARID2* (Represor transcripcional del desarrollo embrionario) y *SMAD2* (Desarrollo embrionario en el útero) cumplen funciones determinantes en el tamaño de camada. Por otra parte, la resiliencia de los animales tiene sus bases en la habilidad para percibir y responder a los estímulos ambientales. Concretamente, el sistema inmunitario es tanto un sensor como un tipo de reacción a los cambios en el ambiente (Colditz, y Hine, 2016). Los genes *PDE12*, *ARF4*, *SMAD7*, *ASB14*, *IL17RD* y *JARID2* (Regulador de la hematopoyesis) intervienen en procesos relacionados con el desarrollo de la respuesta del sistema inmunitario por lo que podrían estar implicados en las diferencias en resiliencia entre las líneas. Por otra parte, el gen *CTIF* es un gen implicado en la regulación del inicio de la transcripción, estabilizando el RNA y evitando su degradación y el gen *COMTD1* regula la

expresión génica a través de la metilación del DNA. Estas funciones son más generales ya que se llevan a cabo a nivel de todo el organismo, pero se han propuesto porque podrían estar afectando en mayor medida a la expresión de características importantes de V_E . Finalmente, todos estos genes presentan funciones acordes con las diferencias observadas entre las líneas de alta y baja V_E para parámetros reproductivos (Argente et al., 2017) y de resiliencia (Blasco et al., 2018). No obstante, son necesarios más estudios para poder validar estos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

•Argente, M.J, García, M.L., Zbynovska, K., Petruska, P., Capcarova, M. & Blasco, A. 2019. Animal, in press. • Beissinger, T.M., Rosa, G.J.M., Kaeppler, S.M., Gianola, D. & De Leon, N. 2015. Genet. Sel. Evol. 47: 30. • Blasco, A., Martínez-Álvaro, M., García, M.L., Ibáñez-Escriche, N. & Argente, M.J. 2017. Genet. Sel. Evol. 49, 48. • Blasco, A., Martínez-Álvaro, M., García, M.L., Capcarova, M., Zbynovska, K., Petruska, P., Ibáñez-Escriche, N. & Argente, M.J. 2018. Proc. World Congr. Genet. Appl. to Livest. Prod. 11.89. • Chang, C.C., Chow, C.C., Tellier, L.C.A.M., Vattikuti, S., Purcell, S.M. & Lee, J.J. 2015. Gigascience 4, 1–16. • Colditz, I.G. & Hine, B.C. 2016. Anim. Prod. Sci. 56: 1961-1983. • García, M.L., Argente, M.J., Muelas, R., Birlanga, V. & Blasco, A., 2012. Proc. 10th World Rabbit Congr. 103–106. • Hill, W.G., Mulder, H.A. 2010. Genet. Res. 92: 381–395. • Marjanovic, J., Mulder, H. A., Khaw, H. L. & Bijma, P. 2016. Genet. Sel. Evol. 48: 41. • Rappaport, N., Fishilevich, S., Nudel, R., Twik, M., Belinky, F., Plaschkes, I., Stein, T.I., Cohen, D., Oz-Levi, D., Safran, M. & Lancet, D. 2017. Biomed. Eng. Online 16, 72. • Vandenplas, J., Bastin, C., Gengler, N. & Mulder, H.A. 2013. J. Dairy Sci. 96, 5977-5990. • Wright, S. 1951. Ann. Eugen. 15:323-354. • Zerbino, D.R., Achuthan, P., Akanni, W., Amode, M.R., Barrell, D., Bhai, J., Billis, K., Cummins, C., Gall, A., Girón, C.G., Gil, L., Gordon, L., Haggerty, L., Haskell, E., Hourlier, T., Izuogu, O.G., Janacek, S.H. & Juettemann, T. 2018. Nucleic Acids Res. 46.

Agradecimientos: Esta investigación está financiada con cargo a los proyectos AGL2014-126 55921 y AGL2017-86083 del Plan Nacional de Investigación. Cristina Casto Rebollo agradece al Ministerio de Educación del Gobierno de España por la beca FPU17/01196.

SELECTION SIGNATURES IN A DIVERGENT SELECTION EXPERIMENT FOR ENVIRONMENTAL VARIANCE OF LITTER SIZE IN RABBITS

ABSTRACT: Genetic selection experiments of environmental variance (V_E) have shown that V_E is under genetic control. Additionally, a relationship between V_E and the ability of animals to cope with environmental changes maintenance their performances (resilience) has been suggested. A twelve-generation divergent selection experiment for V_E of litter size showed that the low V_E line tolerated external stressors more effectively than the high V_E line. The aim of this study was to identify selection signatures in these lines by calculating the Wright's statistic (F_{ST}). 384 rabbits does from base population (96) and high (149) and low (139) V_E line were genotyped with Affymetrix Axiom OrcunSNP. Results revealed eight regions in chromosomes 2, 7, 9, 12, 18 and X with selection signatures containing a total of 46 genes. From these, 11 genes (*HESX1*, *SMAD2*, *ASB14*, *CTIF*, *SMAD7*, *JARID2*, *COMTD1*, *VDAC2*, *IL17RD*, *PDE12* y *ARF4*) highlighted for their functions related to the immunology system, fertilization, embryo development, organ development and hormonal regulation. Functions involve in embryology are important to control litter size (used to calculate V_E) and functions related to immunology are needed to regulate animal resilience. Thus, regions identified in this study could explain the differences in V_E and resilience between lines.

Keywords: selection signatures, environmental variance, resilience, rabbits