

Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) con biomarcadores sanguíneos y de lana para identificar genes de tolerancia al estrés hídrico y térmico en ovejas de raza Rasa aragonesa

S. Pérez-Redondo^{1,2}, C. Calvete^{1,2}, M. Joy^{1,2}, A. Domínguez¹, S. Lobón^{1,2}, M. Serrano³, J. Hugo Calvo^{1,2,4}

¹Centro de Investigación y Tecnología Agroalimentaria de Aragón (CITA), Avda. Montañana 930, 50059, Zaragoza, ²Instituto Agroalimentario de Aragón-IA2 (CITA-Universidad de Zaragoza), C/de Miguel Servet 177, 50013, Zaragoza, ³Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA-CSIC), Ctra. De la Coruña, km 7,5, 28040, Madrid, ⁴ARAID, Av. De Ranillas 1-D, 50018, Zaragoza.

* Corresponding autor: sperezr@cita-aragon.es

Resumen

Los sistemas ganaderos semiáridos de la cuenca Mediterránea se enfrentan a desafíos considerables debido al estrés hídrico y térmico durante los meses de verano. En Aragón, la raza predominante es la Rasa Aragonesa, que destaca por su rusticidad y su adaptación al entorno. El objetivo de este estudio es entender la base genética de la respuesta al estrés hídrico y térmico de las ovejas, mediante la realización de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) con biomarcadores sanguíneos y de lana.

Se llevó a cabo un ensayo de restricción hídrica total durante 5 días a 201 ovejas de la raza Rasa Aragonesa, registrándose diariamente temperatura, humedad ambiental, ingestión, peso vivo y condición corporal. Se tomaron muestras de sangre al inicio (d0), y al final del experimento (d5), para realizar análisis hematológicos (células blancas, rojas y plaquetas), y de metabolitos (proteínas totales, glucosa, ácidos grasos no esterificados (AGNEs), cortisol, dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S)). Además, se tomaron muestras de lana en el d0 y 28 días después (d28) para medir el cortisol, DHEA y DHEA-S. Se calcularon los incrementos entre el d0 y d5 en las muestras de sangre, y d0 y d28 en las de lana, para todos los biomarcadores. El genotipado se realizó utilizando el chip de alta densidad de Illumina Ovine600kBeadChip, y se estimaron las heredabilidades de cada fenotipo con el paquete AIREMLF90 de la familia de programas BLUPF90. Para el control de calidad de los genotipados se utilizó el software Plink1.9. El análisis GWAS se realizó con el programa GAPIT3 utilizando distintos modelos como el modelo mixto lineal (MLM), FarmCPU (Fixed and random model Circulating Probability Unification) y BLINK (Bayesian-information and Linkage-disequilibrium Iteratively Nested Keyway). Posteriormente, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional a nivel de gen con MAGMA para ver rutas y genes enriquecidos con cada uno de los fenotipos. Para este último análisis se utilizó el mapa de referencia ovino Rambouillet 2.0.

Los resultados indican que las ovejas experimentaron, además del estrés hídrico, estrés térmico durante el 55% del experimento, según la ecuación del índice THI de Marai et al., 2007. Se observaron cambios significativos en todas las concentraciones hematológicas y de metabolitos entre el inicio y el final del experimento, excepto en los basófilos, el cortisol y el ratio cortisol: DHEA-S en sangre. Se utilizaron un total de 558.263 SNPs para el estudio GWAS tras el control de calidad. En cuanto al GWAS, se encontraron 31 SNPs significativos a nivel genómico ($p_{\text{Benjamini-Hochberg}} < 0.05$) comunes entre los tres modelos. El análisis de enriquecimiento funcional mostró algunas rutas enriquecidas relacionadas con los fenotipos, como por ejemplo la organización de la unión célula-célula (GO:0045216) relacionado con el incremento del cortisol en lana, o la actividad hidrolasa (GO:0016814) y desaminasa (GO:0019239) relacionadas con el contenido de glucosa en el día 5 del experimento.

Keywords: oveja, estrés hídrico, estrés térmico, metabolitos, GWAS, SNPs, enriquecimiento funcional.