



Gratu Amaierako lana
Biologiako Gradua

Hautespena jasandako gune genomikoen analisia gene gakoaren identifikaziorako Latxa ardi arrazan

Egilea:
Aitana Arbizu Delgado
Zuzendariak:
Dr. Andone Estonba
Dr. Otsanda Ruiz

Aurkibidea

1. Sarrera.....	1-3
2. Materialak eta metodoak.....	3-4
2.1 Abiapuntu datuak.....	3-4
2.2 QTL eta geneen bilaketa.....	4
2.3 Bilaketa bibliografikoa.....	4
3. Emaitzak eta eztabaida.....	5-10
4. Ondorioak.....	11
5. Bibliografia.....	12-14

1. Sarrera

Neolitikoan gizakiak animalien etxekotze prozesua hasi zuen. Etxekotze prozesu honek, giza espeziea bizitza nomadatik sedentaria pasaztea ahalbidetu zuen. Horrela, gizartearen joeran aldaketa bortitza eman zen, biziraupenaren emendioa eta hazkunde eta hedapen demografikoa handituz (Rege and Gibson, 2003). Azken 10.000 urteotan 40 espezie baino gehiago etxekotu dira, haien artean behia, ardia, ahuntza eta txerria, ondoren, zaldia eta oiloa eta duela 1.500 urte untxia (Fay and Wu, 2000; Anderson, 2011).

Ardiaren etxekotzea, konkretuki, duela 8.000-9.000 urte eman zen (Legge, 1996) sedentarismoari, nekazaritzari eta animalien hazkuntzari lekua utziz eta janari ekoizpenaren sistema nagusia bihurtuz. Gizakiak ardiaren inposaturiko hautespenari buruzko lehen informazioa kristo aurreko 3.000. urteko denborakoak dira eta nagusiki aldaketa morfologikoak barneratzen ditu, hauen artean, hanken murrizpena, buztanaren luzapena, adarren formaren eraldaketa eta ilearen kolorean eman diren hautespenak (Maijala, 1997). Etxekotze prozesuaren hasieran, ardia haragiaren, esnearen eta larruaren produkzioarako erabiltzen zen. Evidentzia arkeologikoek iradokitzen dute kristo aurreko 6.000. urtean ardiak artilearen ekoizpenerako ere erabiltzen hasiko zirela (Chessa et al., 2009).

Gizakiak inposaturiko hautespen honek, hau da, hautespen artifiziala, dibertsifikazio fenotipiko oso bortitzak eragin ditu. Honen ondorioz baita hautespen naturalaren eraginez (baldintza geografiko eta klimatiko oso desberdinetara moldatzearen eraginez), fenotipikoki oso dibertsoak diren arrazak agertu dira (Rubin et al., 2010). Dibertsitate fenotipiko hau, arraza desberdinen genomak isladatzen da (Vitti et al., 2013). Izan ere, hautespen artifizialaren ondorioz, ezaugarri konkretu baten *locus* edo gene baten alelo onuragarriaren frekuentzia igotzen da populazio baten barnean, belaunaldiz-belaunaldi mantenduz, hautespen positiboa izango litzatekeena. Hautespen hau, partziala edo totala (alelo onuragarria populazioan fixatzen denean, hau da %100 frekuentzia izatera heltzen denean) izan daiteke. Aldi berean, hautatutako aleloaren eta hau inguratzen duten alelo "neutroen" arteko *linkage disequilibrium*-a (LD) dela eta, azken hauen frekuentzia ere aldatzen da. Guzti honen eraginez, gene genomiko horren dibertsitate genetikoaren edo heterozigotitatearen murrizpena gertatzen da populazio osoan, fenomeno honi *Hitchhiking* deitzen zaiolarik (Hedrick, 1989). Dibertsitate genetikoaren murrizpena pairatu duen gunea "*selective sweep*" bezala ezagutzen da. Aldi berean, gene genomiko baten hautaketa ematen denean, bai espezie baten, edo populazio baten, urrunketa genetiko bat ematen da beste

espezie edo populazioekiko, izan ere frekuentzia alelikoak desberdinak izango dira batan eta bestean. (Vitti et al., 2013).

Gau egungo teknologiari esker, espezieen eta espezie bereko populazioen genomatan zehar eman diren *selective sweep*-ak edo hautespen arrastoak detektatzeko gaitasuna dugu. Arrasto hauen detekzioarako hainbat metodo ezagutzen dira, orokorrean hiru taldetan sailkatuak: 1) frekuentzia alelikoen aldaketen detekzioan oinarritutako metodoak, 2) LD-an oinarrituriko metodoak eta 3) populazioen ezberdintzapenean oinarrituriko metodoak (Vitti et al., 2013).

Frekuentzia alelikoaren distortzioan oinarrituriko metodoak, hautatutako alelo edo polimorfismoen eta hauek inguratzen dituztenen frekuentzien distortzioaren bilaketan oinarritzen dira. Metodo hauek estatistiko desberdinak erabiltzen dituzte. Tajimaren D-a (D) (Tajima, 1989) analisi hauetarako erabili zen lehenengo estatistikoa izan zen. Parametro hau, gune genomiko konkretu baten ematen diren indibiduen arteko desberdintasun kopurua parekatzen du gune horretan aurkitzen den polimorfismo kopuruarekin. Parametro honen balio baxuak, negatiboak, aztertzen hari garen eskualdean hautespen positiboa eman denaren adierazleak izan daitezke (Vitti et al., 2013). Heterozigozitatea (H) ere mota honetako parametroa da. Kasu honetan, tarte genomiko batean kokatzen diren *loci*-entzako indibiduo homozigotoen kopurua heterozigotoen kopuruarekin alderatzen ditu. H-ren balio baxuak frekuentzia altuko alelo eratorrien gehiegikeria adierazten du, beraz gune genomiko jakin horretan dibertsitate baxua dugula esan dezakegu, hau *selective sweep* bat dagoela iradoki dezake, hau da hautespen positiboa eman da (Vitti et al., 2013).

LD-an oinarrituriko metodoei dagokiola, esan dugunez, polimorfismo konkretu baten aleloa hautatzen denean, honek inguratzen duten aleloekin LD bortitza sortzen da. Ondorioz, hautatutako aleloa eta berari loturiko aleloen konbinaketak eratzen duten haplotipoak frekuentzia altua izango du, efektu hau errekonbinazioaren ondorioz suntsitzen den arte (Smith and Haigh, 2009). Beraz, *selective sweep*-ak aztertzeke orduan LD altuko eskualde genomikoen bilaketan oinarritu gaitzke, hauek hautespenaren isla izango direlarik (Vitti et al., 2013).

Amaitzeko, populazioaren ezberdintzapenean oinarrituriko metodoak ditugu. Populazio desberdinek ingurune eta giza presio desberdinak pairatu ditzakete, horren eraginez bi populazioak konparatuz, hautatutako aleloen frekuentziak desberdinak izango dira. Metodo hauen artean gehien erabiltzen den parametroa Wright-en fixapen indizea (Fst) da (Holsinger and Weir, 2009). Honek, aleloen frekuentzien bariantzak konparatzen ditu populazioen artean.

Beraz, Fst balio altuak ditugunean, ezberdintasunak nabariak daudela esaten digu eta hau, hautespenaren adierazlea izango da (Vitti et al., 2013).

Latxa ardia Euskal Herrian ohikoa den arraza da. Bi azpiarrazak ditu, Latxa mutur beltza, buru beltzarekin (nabarmena Nafarroan eta Gipuzkoan) eta Latxa mutur-gorria, buru gorriarekin (nagusi Alaban). Orokorrean, ile luzea eta irekia eta artile zakarra eta adipotsua duen arraza da, honen ondorioz, euria ondo jasaten du baina hotza ez. Tamaina ertaineko espeziea da eta bere pisu normala 35-45 Kg-koa da emeen kasuan eta 45-70Kg bitartekoa arren kasuan. Arren ezaugarri bereizgarria belarrien inguruan hazten zaizkien adar kiribilduak dira, emeak ere izan dezakete adarrak, baina kasu honetan garapen maila txikiagoa da. Emeen kasuan, ugatz oso garatuak eta hanpatuak dituzte, erditze garaia azaro-urtarrila tartean daude kokatuak, erditze bat ariko eta emankortasuna %90-koa izan ohi da. Bazkatzera irteten da ia urteko egun guztietan, gune epeletan. Animalia ekoizpen garaian dagoenean altitude baxuko gunetan mantentzen da, ordea, hilabete beroetan, mendiko larretara igo egiten da. Hautespen bortizpean egon da azken 30 urteotan. Nagusiki bere esneagatik hazten da Idiazabal gaztaren produktiorako eta bere bildotsen salmentarako (<https://en.wikipedia.org/wiki/Latxa>, <http://feagas.com/index.php/es/razas/especie-ovina/latxa>)

Lan honen helburua aipaturiko proiektuaren barnean Latxa arrazaren genomak detektatu diren hautetsitako gune genomikoak sakonago aztertzea da. Horretarako, hautespena jasan duen gune genomiko bakoitzan agertzen diren geneak eta gune genomiko hauek barneratzen dituzten QTL-ak (*Quantitative Trait Locus*) edo gune barnean agertzen diren QTL-ak bilatu dira. Ondoren, hauek zer nolako fenotipoarekin lotu daitekeen aztertu da. Horrez gain, eskuratutako emaitzak gaiaren inguruan orain arte publikaturiko ikerketekin kontrastatu egin da.

2. Materialak eta metodoak

2.1 Abiapuntu datuak

Sarreran aipatu bezala, lan hau Sasi Ardi eta Latxa ardi arrazaren genomak hautespen aztarnak detektatzera zuzenduriko proiektu handiaren parte da, eta hola izanda, proiektu horretan burututako analisi estadistikoetan lortutako emaitzak dituzte abiapuntutzat, kasu honetan, Latxa arrazari dagozkionak.

Proiektuaren helburuak lortzeko Latxa arrazaren 25 indibiduen genoma osoa sekuentziatu egin zen (Whole Genome Resequencing) “pool” batean. Genomaren sekuentziazioa Illumina

teknologiarekin burutu egin zen (2x100 nt) 42,6 Gb datu lortu zirelarik. Behin genoma sekuentziatuta, sarrera atalean ere azaldu egin diren Tajimaren D-a (D) eta heterozigositatea (H) kalkulatu egin ziren genoman zehar, 50 kb-ka mugituriko 200kb-ko gune genomikoetan. Gune bakoitzeko D eta H balioak izanda, esangarriztat edo “Convergent Candidate Region”-tzat (CCR) jo ziren parametro bietarako balioa < -6 zeukaten guneak. Denetara, 27 CCR identifikatu ziren Latxa-ardi arrazaren genoman zehar, 1. taulan agertzen den modura. 27 CCR hauek dira lan honetan aztertu izan direnak.

2.2 QTL eta geneen bilaketa

Eskuratutako CCR-ak aztertu egin dira bi datu base erabiliz. Batetik, Sheep QTL datu basea erabili da (<http://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA/browse>). Datu base hauek, ardi espeziari dagozkion QTL ezberdinak biltzen ditu, baita QTL hauei buruzko informazioa, zein kromosomatan agertzen den, kromosoman duen kokapena, QTL ze ezaugarriekin lotzen den, zenbaitetan QTL-aren erantzulea izan daitekeen gene kandidatoa ere agertzen delarik. Kromosomaz-kromosoma gure CCRak barneratzen zuten QTLak bilatu dira, baita gure intereseko gunearen barnean egon zitezkeen QTLak. QTL hauei buruzko honako informazioa bildu da: identifikazio kodigoa, loturiko ezaugarria (esnea, artilea, kanpoaldeko ezaugarriak, ugalketa, ekoizpena, haragia) izena, QTL-aren koordinatuak eta egotekotan gene hautagaia.

Bestetik, Ensembl datu basean agertzen den Biomart baliabidea (<http://www.ensembl.org/biomart/>) erabili da gure CCR-tan agertzen diren geneak biltzeko. Horretarako, Biomart erremintan “Ensemble genes 80” datu basea hautatu da eta honen barnean *Ovis aries* espeziari dagozkion datu multzoa (Oar_v3.1). Ondoren, *Filters* atalaren barnean, *Region* azpiatalean kromosoma eta gunea espezifikatu ziren base paretan. *Attributes* delakoan, *Gene ID*, *Transcript ID*, *Description*, *Gene Start (bp)*, *Gene End (bp)* eta *Associated Gene Name* aukeratu ziren. Eta amaitzeko, *External* atalean gene ontologiaren kodigoa (*Go Term Accession*), izena (*Go Term Name*) eta describapen laburra (*Go Term Definition*).

2.4 Bilaketa bibliografikoa

Amaitzeko gure lanaren emaitzak gaiaren inguruan iadanik publikaturiko bibliografiarekin kontrastatu egin dira. Bibliografia hau bilatzeko orduan Pudmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) datu basea erabili da, honetan bilaketa egokia lortzeko hainbat hitz gako erabili dira, hala nola: *selective sweep in sheep*, *candidate gene genome*, *wide association analysis in sheep* eta abar.

3. Emaitzak eta eztabaida

Aurretik aipatu den moduan, guztira 27 eskualde edo CCR aztertu dira Latxa arrazaren genoma osoan zehar, OAR1, OAR2, OAR3, OAR5, OAR6, OAR7, OAR8, OAR10, OAR13, OAR18, OAR19, OAR20, OAR23 eta OAR24 kromosometan kokaturik (1. Taula). 27 eskualde hauetatik 24-tan QTL bat edo gehiago aurkitu izan dira (gune genomiko hauek barneratzen dituzten QTL-ak edo gune barnean agertzen diren QTL-ak). Gune hauetan mota askotariko QTL-ak agertu dira, esnearekin, haragiarekin, ekoizpenarekin, artilearekin, kanpoaldeko ezaugarriekin, ugalketarekin eta osasunarekin erlazionatuta daudenak hain zuzen ere, gehien agertzen direnak lehenengo biak direlarik. Esnari dagokiola, emaitza logikoa da, izan ere, lehen esan bezala, Latxa-ardiaren hazkuntzaren helburu nagusia Idiazabal gaztaren ekoizpena da. Haragiarekin erlazionaturiko hainbeste QTL agertzeak, aldiz, ez gaitu zertan harritu behar QTLak oso gune handiak baitira eta euren erantzulea gure CCR-etatik kanpo egon baitaiteke.

1. Taulan ere Biomart-en lortutako emaitzak agertzen dira. 27 CCR-tatik 22 eskualdetan identifikatu dira geneak, bakoitzan 0-13 bitarteko gene kopurua egonda eta 5 gune generik gabekoak izanda.

Lehen aipatu den moduan, lan honen abiapuntu izan diren CCR-ak proiektu handiago baten emaitzen parte dira eta proiektu horretan, Latxa arrazaz gain, Sasi Ardi arraza ere ikertu izan da. Honen harira aipatu beharrekoa da, 1. Taulan agertzen diren 27 CCR-tatik, 10 bi arrazetan adierazgarriak direla, konkretuki OAR2, OAR3, OAR5, OAR8, OAR10, OAR13, OAR18 eta OAR20 kromosometan kokatutakoak. Esan daiteke Sasi Ardi eta Latxa arrazetan amankomunak diren hautaturiko eskualde hauek, ardi espeziean orokorrean emandako etxekotze prozesuaren adierazle izan daitezkeela. Hauen artean esanguratsuenak CCR6 (OAR3), CCR16 (OAR8), CCR18 eta CCR19 (OAR13) eta CCR25 (OAR20) dira:

- CCR18 (OAR13: 48800-49000 kb) eta CCR19 (OAR13: 49700-49900kb): Gune hauek, ardi espeziean haragiarekin erlazionaturiko QTL baten barnean agertzen dira, QTL hau gorputzeko muskuluekin eta pisuarekin erlazionatzen da hain zuzen ere (Cavanagh et al., 2010). Aurretik burututako ikerketetan hautespen aztarnak ikusi dira gune hauetan (Kijas et al. 2012; Fariello et al., 2014). Autore hauek *BMP2* (*bone morphogenetic protein 2*) genea aipatzen dute gene kandidato bezala eta naiz eta

Biomart-en bidez ez detektatu, gure gunetik oso gertu kokatzen da, LD fenomenoak kontuan hartuta hautespen seinalearen erantzulea izan daiteke. *BMP2* genea ardi espeziean gorputzaren tamaina eta garapena eta hezurduraren morfologian eragina du (Kijas et al. 2012;Fariello et al., 2014). Beraz, genea QTL-aren erantzulea izan daiteke. Gainera, ikusi da *BMP2* *HAOI* (*Hydroxacid oxidase*) genearekin efektu pleiotropiko bat duela (Johnsson et al., 2012). Domestikazio prozesuaren bidez, gene hauen alelo pleiotropikoak hautatzen dira eta honek eragina izango du oiloaren ugaltza apaingarri batean.

- CCR6 (OAR3:44100-44500 kb): Kasu honetan, CCR hau aurkitu izan da ardi espeziean aurretiko ikerketetan eta bertan klimarekin erlazionatzen da (Lv et al., 2014), beraz CCR-a, lan honetan, klimara egokitzeko prozesuaren isla izan daiteke. Bestetik, Biomart bitartez, CCR honetan *UGP2* (*UDP-glukose pyrophosphorylase 2*) eta *WDPCP* (*WD repeat containing planar cell polarity effector*) geneak identifikatu dira. *WDPCP*-ri dagokiola jakina da bere funtzioa ziliogenesia eta zelulen polaritatean eragitea dela, baina ez da funtzio konkretua ezagutzen (Saari et al., 2015). Bestetik, *UGP2* daukagu, honek ugaztunetan karbohidratoen konbertsioaz arduratzen den entzima bat kodifikatzen du, konbertsio honetan, glukosa 1 fosfato eta UTP erreazionatzen dute eta UDP glukosa eta PPi eratzen dira. Giltzurrunetan eta muskulu ehunean (eskeletikoan batez ere) UDP glukosa glukogenoaren aitzindari zuzena da, beraz metabolismo energetikoarekin erlazio estua duen genea da. CCR-aren erlazioa klimara egokitzeko prozesuan eta genearen funtzioa metabolismo energetikoan estuki erlazionatu daitezke. Faktore klimatikoak bi motakoak dira, ardiaren gain eragin zuzena dituztenak, tenperatura, eguzki erradiazioa, UV izpiak... eta eragin ez zuzena dituztenak hala nola, bazkaren kalitatea, kantitatea eta liseriketa ahalmena zeinak eguzki izpien, prezipitazioen eta tenperaturaren menpe dudenak (McManus et al. 2011). Ardiaren gain eragin ez zuzena dituzten faktoreak aldaketak eragingo dituzte metabolismo energetikoan. Adibidez, ardiak estres termiko baten aurrean aurkitzen direnean aurkako efektuak minimizatzen dituzte elikagai kontsumoa, bai kantitatea zein mota, doitu eta horren eraginez prozesu metaboliko energetikoak doitu. Beraz, epe luzeko estres termikoarekiko esposizioa metabolismo energetikoaren moldaketan eragina izango du (Lv et al., 2014).

- CCR16 (OAR8: 62600-63150 kb): CCR hau osasun QTL baten barnean agertzen da eta Biomart bitartez *TNFAIP3* (*Tumor necrosis factor, alpha induced protein*) genea detektatu egin da. Gene honen adierazpena TNF (tumore nekrosi faktoreak) eragiten du, NF-kappaB-ren aktibazioa eta TNF bitarteko nekrosia inhibitzen den proteina ekoizten du. Kodifikatzen duen proteina bi funtzio ditu ubiquitin ligasa eta deubiktinasa eta hanturazko erantzunetan eta erantzun immunologikoetan inplikaturik dago (<http://www.genecards.org>). Beraz, aipaturiko osasun QTL-aren gene hautagaia izan daiteke.
- CCR25 (OAR20: 50100-50450 kb): Hautetsitako gune honetan Biomart-en bitartez eskuratutako *GMDS* (*GDP-manose 4,6 dehydratase*) genea aipagarria da. Gene honek GDP manosa 4,6 dehidratasa proteina kodetzen du. Proteina honen funtzioa GDP manosa, GDP-4-keto-6-deoximanosarako bidea katabolizatzea da, prozesu honek GDP-fukosa-ren sintesiaren lehenengo urratsa izanda (<http://www.genecards.org>). Fukosa erlazionatzen da hazkuntza faktoreen errezeptoreekin, beraz, genea ardiaren hazkuntza izango du eragina.

Beste aldetik, badaude Latxa arrazaren espezifikokoak diren 17 CCR (1.Taula). Hauek arraza honek modu espezifikoa pairatutako hautespen artifizialaren islada bezala jo daitezke. Aipagarrienak CCR12 eta CCR13, OAR6 kromosoman kokatzen direnak, eta CCR7 OAR3 kromosoman agertzen dena lirateke:

- CCR12 (OAR6: 35750- 37000 kb): CCR12-ak intereseko gene ugari barneratzen ditu, adibidez, *ABCG2* (*ATP binding cassette subfamily G member 2*), *IBSP* (*Integrin-binding sialoprotein*), *PKD2* (*Polycystic kidney disease 2*) eta *MEPE* (*Matrix extracellular phosphoglycoprotein*) geneak. *ABCG2* genea dugu, aurretik egindako lan ugarietan agertzen dena ardi espeziean eta behietan (Kijas et al., 2012; Fariello et al., 2014; Gutierrez Gil et al., 2014; Phua et al., 2014) hautespenaren gene hautagai moduan. Orokorrean, ardiak deskribatu den esne produkzioaren QTL batekin estuki erlazionatzen da eta honen gene kandidatoa izan daiteke (Kijas et al., 2012). Eskualde hau eta *ABCG2* genea behian deskribatu egin da baita, kasu honetan esnearen ekoizpenarekin eta konposizioarekin erlazio handia duen QTL-ak barnean hartzen duela (Cohen-Zinder et al., 2005). *IBSP* ardi espeziean hautespenaren gene adierazle bezala deskribatzen da beste ikerketa batean (Wei et al., 2015). Gene honek hezuraren

matrizearen proteina estrukturala ekoizten du. *PKD2* geneari dagokiola ere, aurretiko lanetan deskribatu egin da ardi espeziearen hautespenaren gene hautagai moduan (Kijas et al., 2012; Wei et al., 2015). Kaltzioaren garraioan inplikaturik dago, *PKDI*-ekin batera kaltzio katioiekiko iragazkorra den kanal baten moduan jokatzen du, horretaz gain kaltzioaren seinalizazioaz arduratzen da zelula epitelial renaletan. *MEPE* gainontzeko kasuetan bezala aurretiko lanean hautespenaren gene hautagai moduan eskuratu da (Wei et al., 2015) eta bere funtzioari dagokiola, sekretaturiko kaltzioarekin lotzen den fosfoproteina bat ekoizten du, zeina hezurren eta dentinaren matrize estrazelularren osagaia den. Azaldutako lau gene hauek eta gure gunearen barnean agertu ez den baina oso gertu kokaturik dagoen gene bat *SPP1* (*Secreted phosphoprotein 1*) behietan deskribaturiko esnearen produkzioarekin erlazioaturiko QTL batekin erlazioatzen dira (Weikard et al., 2011). Gene hau gure intereseko gunearen barnean agertzen ez den arren, oso gertu kokatzen da eta gerta daiteke LD fenomenoaren ondorioz, hautespen seinalea gauzatzea gainontzeko geneekin batera, izan ere, aurretik publikaturiko hainbat ikerketetan (Gutierrez Gil et al., 2014; Wei et al., 2015) ardi espeziearen gene hautagai moduan identifikatu da.

- CCR13 (OAR6: 37050-38600 kb): CCR honen barnean aipagarriak diren hiru gene agertzen dira *LAP3* (*Leucine aminopeptidase 3*), *NACPG* (*Non SMC condensin I complex, subunit G*) eta *LCORL* (*Ligand dependent nuclear receptor corepressor-like*) lehenengoa esnerarekin eta beste biak gorputzaren tamainarekin erlazioaturik. *LAP3* aurretiko ikerketa batean detektatu egin da hautespenaren gene hautagai moduan behietan (Flori et al., 2009) eta esne produkzioarekin erlazioatzen da. *LCORL* genea ere aztertu egin da aurretiko lanetan eta ikusi izan da gorputzaren tamaina kontrolatzen duela bestelako etxe-abetan, hala nola, zaldietan, txerrietan, txakurretan eta behietan (Makvandi-Nejad et al., 2012; Rubin et al., 2012). Amaitzeko *NACPG* dugu, ebidentzia nabariak daude honek pairatu duen hautespen positiboaren inguruan, hau *LCORL* bezala gorputzaren tamainaz arduratzen da (Xu et al., 2015).
- CCR7 (OAR3: 124800-125000 kb): gune honetan Biomart erabiltzean ez da agertu generik, baina *KITLG* (*KIT ligand*) genea gunetik oso hurbil kokatzen da eta LD fenomenoak kontuan hartuta, gerta daiteke gene honek hautespen seinalearen eragileak izatea. *KITLG* genearen funtzioa pigmentazioaren eragileak diren melanozitoen migrazioaz eta garapenez arduratzea da, estuki erlazioatuta dago ilearen kolorearekin (Fariello et al., 2014).

1.Taula. Azterturiko CCR-ak: haisera eta amaiera puntuak bp-tan, aurkituriko QTL-ak eta erlazonaturiko ezaugarriak, gene hautagaia egotekotan, eta Biomart baliabidea erabiliz identifikaturiko geneak eta *Go Term* kopurua. Urdinez adierazita agertzen dira Latxa Sasi Ardi arrazek amankomunean dituzten CCR-ak.

				QTL datu basea		Biomart datu basea	
CCR	OAR	Hasiera (kb)	Amaiera (kb)	QTL kop.	QTL-ren ezaugarriak	Geneen izenak	Go Term kop.
1	1	234750	235000	7	Haragia, osasuna, ugalketa	MED12L, P2RY13, GPR87, P2RY12, P2RY14, GPR171	47
2	2	28400	28600	7	Ekoizpena, haragia, esnea, kanpoaldea	BICD2, IPPK, CENPP	17
3	2	106400	106600	18	Ekoizpena, haragia, osasuna, esnea	GALNTL6	-
4	2	115000	115250	18	Ekoizpena, haragia, osasuna, esnea	-	-
5	2	159550	159750	16	Ekoizpena, haragia, esnea	KIF5C, EPC2	15
6	3	44100	44500	8	Ekoizpena, haragia, esnea, artilea	VPS54, UGP2, WDPCP	40
7	3	124800	125000	5	Haragia, artilea, osasuna	-	-
8	3	178450	178650	2	Haragia, artilea	HMGXB4, TOM1	13
9	5	51750	51950	2	Ekoizpena, haragia	NR3C1	35
10	5	107200	107450	0	-	WDR36	11
11	5	107550	107850	0	-	CAMK4, STARD4	26
12	6	35750	37000	16	Ekoizpena, haragia, osasuna, esnea,artilea	HERC3, NAP1L5, HERC5, HERC6, PPM1K, ABCG2, PKD2, OST, MEPE, IBSP	157
13	6	37050	38600	14	Ekoizpena, haragia, osasuna, artilea	DCAF16, LAP3, MED28, FAM184B,	34

						NACPG, LCORL	
14	7	72550	72750	2	Artilea	PPP2R5E	11
15	8	60700	60900	4	Osasuna, haragia, esnea	-	-
16	8	62600	63150	5	Osasuna, haragia, esnea	TNFAIP3, PERP, ARFGF3	64
17	10	42200	42850	8	Haragia, kanpoaldea, osasuna, ugalketa	-	-
18	13	48800	49000	1	Haragia	-	-
19	13	49700	49900	1	Haragia		4
20	13	50300	50700	1	Haragia	SMOX, RNF24, PANK2, MAVS	51
21	18	23600	23900	8	Haragia, ekoizpena, esnea, ugalketa, osasuna	MEX3B	7
22	18	32200	32400	9	Esnea, osasuna, haragia, ugalketa, ekoizpena	PTPN9, SIN3A, MAN2C1, NEIL1, COMMD4	78
23	19	43300	43500	0	-	SLMAP	9
24	20	18250	18700	9	Osasuna, haragia, esnea, ugalketa	SUPT3H	10
25	20	50100	50450	1	Esnea	GMDS	20
26	23	26000	26300	10	Haragia, osasuna, ekoizpena	DSG4, DSG1, DSC1	36
27	24	34650	34950	16	Ekoizpena, haragia, esnea	CUX1	14

4. Ondorioak

Lan hau Latxa ardi arrazaren genomaren etxekotze prozesuak sortarazitako eraginaren ikuspegi orokor bat ematen duen lehena da.

Latxa arrazak Sasi Ardi arrazarekin amankomunean dituen 10 CCR-en artean, indibiduen morfologia, osasuna eta metabolismoarekin erlazionatuta dauden guneak aurkitu dira, hauek geografia, klima, fauna eta abarrera moldatze prozesuaren adierazleak izan daitezke larrik.

Latxa arrazari dagokionez, espezifikoki, nabarmenak dira esnearen produkzioarekin erlazioa dituzten geneak barneratzen dituzten CCR-ak, hau logikoa izanik, sarrera atalean esan bezala ardi arraza honen ustiaketaren helburua esnearen eskurapena baita, eta esne honen gantzaren propietate bereziak direla eta Idiazabal bezala ezagutzen den gazta ekoiztea. Aipagarria da ere CCR7-tik gertu agertzen den *KITLG* genea, honen funtzioa pigmentazioa baita eta hau izan daiteke Latxa-arrazaren pigmentazio bereziaren eragilea.

Azalpenik gabe gelditu diren CCR guneak sakonago aztertu beharko lirateke, normala da arraza honen hautetsitako gune genomikoei buruzko alde aurretiko informazioa ez izatea, izan ere tokiko arraza denez ez da asko ikertu honen inguruan. Ezagutza falta hau osatzeko beharrezkoa izango litzateke aztertutako gune hauek kokatzen diren geneen azterketa sakonagoa burutzea eta asoziazio analisen bitartez geneak fenotipo posible batekin erlazionatzea.

Guzti hau kontuan izanda ere, gerta daiteke eskuratutako CCR guneen artean positibo faltsuak agertzea.

Oro har, lortutako informazioa, balio dezake etorkizunean hautespen artifiziala eta etxekotzearen eraginarekin erlazionaturiko beste ikerketa batzuentzako oinarri bezala eta baita arrazaren hobetze programetarako.

5. Bibliografia

- Andersson, L. (2011). How selective sweeps in domestic animals provide new insight into biological mechanisms. *Journal of Internal Medicine*, 271(1), 1–14. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02450.x.
- Cavanagh, C.R., Jonas, E., Hobbs, M., Thomson, P.C., Tammen, I., Raadsma, H.W. (2010). Mapping Quantitative Trait Loci (QTL) in sheep. III. QTL for carcass composition traits derived from CT scans and aligned with a meta-assembly for sheep and cattle carcass QTL. *Genetics, Selection, Evolution: GSE*, 42, 36.
- Chessa, B., Pereira, F., Arnaud, F., Amorim, A., Goyache, F., Mainland, I., Kao, R.R., Pemberton, J.M., Beraldi, D., Stear, M.J., Alberti, A., Pittau, M., Iannuzzi, L., Banabazi, M.H., Kazwala, R.R., Zhang, Y.P., Arranz, J.J., Ali, B.A., Wang, Z., Uzun, M., Dione, M.M., Olsaker, I., Holm, L.E., Saarma, U., Ahmad, S., Marzanov, N., Eythorsdottir, E., Holland, M.J., Ajmone-Marsan, P., Bruford, M.W., Kantanen, J., Spencer, T.E., Palmarini, M. (2009). Revealing the history of sheep domestication using retrovirus integrations. *Science* (New York, N.Y.), 324(5926), 532–6.
- Cohen-Zinder, M., Seroussi, E., Larkin, D.M., Looor, J.J., Everts-van der Wind, A. et al. (2005). Identification of a missense mutation in the bovine ABCG2 gene with a major effect on the QTL on chromosome 6 affecting milk yield and composition in Holstein cattle. *Genome Research*, 15: 936–44.
- Fariello, M.I., Servin, B., Tosser-Klopp, G., Rupp, R., Moreno, C., San Cristobal, M., Boitard, S. (2014). Selection signatures in worldwide sheep populations. *PLOS One*, 9(8), e103813. doi:10.1371/journal.pone.0103813.
- Flori, L., Fritz, S., Jaffrezic, F., Boussaha, M., Gut, I., Heath, S., Foulley, J.L., Gautier, M. (2009). The genome response to artificial selection: a case study in dairy cattle. *PLOS One*, 4:e6595.
- Fay, J.C., Wu, C.I. (2000). Hitchhiking under positive Darwinian selection. *Genetics*, 155(3):1405-13.
- Gutiérrez-Gil, B., Arranz, J.J., Pong-Wong, R., García-Gámez, E., Kijas, J., Wiener, P. (2014). Application of selection mapping to identify genomic regions associated with dairy production in sheep. *PLOS One*, 9(5), e94623. doi:10.1371/journal.pone.0094623.
- Hedrick, P.W. (1989). Hitchhiking: a comparison of linkage and partial selfing. *Genetics*, (3):791-808.

- Holsinger, K.E., Weir, B.S. (2009). Genetics in geographically structured populations: defining, estimating and interpreting F_{ST} . *Nature Reviews Genetics*, 10(9):639-50.
- Johnsson, M., Gustafson, I., Rubin, C.J., Sahlqvist, A.S., Jonsson, K.B., Kerje, S., Ekwall, O., Kampe, O., Andersson, L., Jensen, P., Wright, D. (2012). A Sexual Ornament in Chickens Is Affected by Pleiotropic Alleles at HAO1 and BMP2, Selected during Domestication. *PLOS Genetics*, Volume 8, Issue 8, e1002914.
- Kijas, J.W., Lenstra, J., Hayes, B., Boitard, S., Porto Neto, L.R., San Cristobal, M., Servin, B., McCulloch, R., Whan, V., Gietzen, K., Paiva, S., Barendse, W., Ciani, E., Raadsma, H., McEwan, J., Dalrymple, B., International Sheep Genomics Consortium Members. (2012). Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. *PLOS Biology*, 10(2), e1001258. doi:10.1371/journal.pbio.1001258.
- Legge, T. (1996). The beginning of caprine domestication. In: Harris DR, editor. The origins and spread of agriculture and pastoralism in Eurasia. *Smithsonian New York: Institution*, Press. pp. 238-262.
- Lv, F.H., Agha, S., Kantanen, J., Colli, L., Stucki, S., Kijas, J.W., Joost, S., Li, M.H., Ajmone Marsan, P. (2014). Adaptations to climate-mediated selective pressures in sheep. *Molecular Biology and Evolution*, 31(12), 3324–43. doi:10.1093/molbev/msu264.
- Maijala, K. (1997). Genetic aspects of domestication, common breeds and their origin. In: Piper L, Ruvinsky A, editors. The genetics of sheep. *Oxford: CAB, Int.* pp. 539-564.
- McManus, C., Louvandini, H., Gugel, R., Sasaki, L., Bianchini, E., Bernal, F., Paiva, S., Paim, T. (2011). Skin and coat traits in sheep in Brazil and their relation with heat tolerance. *Tropical Animal Health Production*, 43:121–126.
- Makvandi-Nejad, S., Hoffman, G.E., Allen, J.J., Chu, E., Gu, E., Chandler, A.M., et al. (2012). Four loci explain 83% of size variation in the horse. *PLOS ONE*, 7(7): e39929. doi:10.1371/journal.pone.0039929. PMID:22808074.
- Phua, S.H., Brauning, R., Baird, H.J., Dodds, K.G. (2014). Identifying chromosomal Selectionsweep regions in facial eczema selection-line animals using an ovine 50K SNP array. *Animal Genetics*, 45(2), 240–7. doi:10.1111/age.12122.
- Rege, J.E.O., Gibson, J.P. (2003). Animal genetic resources and economic development: issues in relation to economic valuation. *Ecological Economics*, 45 (3):319-330.
- Rubin, C.J., Zody, M.C., Erikson, J., Meadows, J.R., Sherwood, E., Webster, M.T., Jiang, L., Ingman, M., Sharpe, T., Ka, S., Hallbook, F., Besnier, F., Carlborg, O., Bed'hom, B., Tixier-Boichard, M., Jensen, P., Siegel, P., Lindblad-Toh, K., Anderson, L. (2010).

- Whole-genome resequencing reveals loci under selection during chicken domestication. *Nature*, 464(7288):587-91.
- Rubin, C.J., Megens, H.J., Martinez Barrio, A., Maqbool, K., Sayyab, S., Schwochow, D., Wang, C., Carlborg, Ö., Jern, P., Jørgensen, C.B., Archibald, A.L., Fredholm, M., Groenen, M.A., Andersson, L. (2012). Strong signatures of selection in the domestic pig genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(48), 19529–36. doi:10.1073/pnas.1217149109.
- Saari, J., Lovell, M.A., Yu, H.C., Bellus, G.A. (2015). Compound heterozygosity for a frame shift mutation and a likely pathogenic sequence variant in the planar cell polarity—ciliogenesis gene *WDPCP* in a girl with polysyndactyly, coarctation of the aorta, and tongue hamartomas. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 167A(2), 421–7.
- Smith, J.M., Haigh, J. (2009). The hitch-hiking effect of a favourable gene. *Genetical Research*, 23(01), 23.
- Tajima, F. (1989). Statistical method for testing the neutral mutation hypothesis by DNA polymorphism. *Genetics*, 123(3), 585–95. 14.
- Vitti, J.J., Grossman, S.R., Sabeti, P.C. (2013). Detecting natural selection in genomic data. *Annual Review of Genetics*, 47, 97–120. doi:10.1146/annurev-genet-111212-133526.
- Wei, C., Wang, H., Liu, G., Wu, M., Cao, J., Liu, Z., Liu, R., Zhao, F., Zhang, L., Lu, J., Liu, C., Du, L. (2015). Genome-wide analysis reveals population structure and selection in Chinese indigenous sheep breeds. *BioMed Central Genomics*, 16(1), 194. doi:10.1186/s12864-015-1384-9.
- Weikard, R., Widmann, P., Buitkamp, J., Emmerling, R., Kuehn, C. (2011). Revisiting the Quantitative trait loci for milk production traits on BTA6. *Animal Genetics*, 2012;43(3):318–23.
- Xu, L., Bickhart, D.M., Cole, J.B., Schroeder, G.S., Song, J., Van Tassell, C.P., Sonstegard, T.S., Liu, G.E. (2015). Genomic Signatures Reveal New Evidences for Selection of Important Traits in Domestic Cattle. *Molecular Biology Evolution*, 32(3):711–725 doi:10.1093/molbev/msu333.
- .