

# Capítulo IV

## **Marcadores moleculares de ADN**

Óscar Cortés Gardyn

Departamento de Producción Animal, Facultad Veterinaria,  
de la Universidad Complutense de Madrid, España.

Carlos Edmundo Lucero Casanova

Investigador PhD de AGROSAVIA. Centro de investigación Tibaitatá.



La diversidad entre individuos se debe a variaciones en las secuencias de ADN entre ellos y a factores ambientales. Estas variaciones de ADN son el resultado de mutaciones, inserciones, deleciones, duplicaciones o inversiones del material hereditario. Aunque en el pasado los estudios con polimorfismos bioquímicos fueron las herramientas de elección en el análisis de la variabilidad genética de las poblaciones, el gran desarrollo experimentado por la biología molecular en las últimas décadas ha permitido el desarrollo de nuevas herramientas en el estudio de la diversidad genética de las poblaciones y de las relaciones entre ellas. Con estas herramientas se ha logrado una visión mucho más profunda de la variabilidad genética, de cómo se distribuye y cómo le afectan los procesos que alteran las características genéticas de las poblaciones, por ejemplo, la migración, la selección, la mutación o la deriva genética.

Los marcadores moleculares de ADN permiten identificar el polimorfismo (las diferentes alternativas que puede presentar una secuencia de ADN) que diferencia a los individuos entre sí. Aunque el término marcador molecular para algunos autores incluye los polimorfismos bioquímicos o proteicos, su uso se generalizó a partir del desarrollo de las técnicas que permitían identificar los polimorfismos a nivel de ADN.

Desde finales del siglo xx se han identificado diferentes tipos de marcadores moleculares de ADN (algunos de los más importantes se describen en la tabla 2). A pesar de que existen numerosas definiciones de marcador molecular de ADN, una de las más extendidas lo define como un fragmento de ADN variable, fácilmente identificable en el laboratorio y que sigue un modelo de herencia conocida; por lo tanto, es posible seguir su herencia de generación en generación. En la descripción de los marcadores moleculares de ADN, es común que se definan, entre otras, dos importantes características:

1. **Marcador neutro/no neutro.** Es aquel que no está sujeto a selección, por lo que una variante u otra no implica una ventaja adicional en el individuo que la posee. Aunque existen excepciones, un marcador



## Recursos *zoogenéticos*

neutro se localiza en el ADN extragénico, mientras que el no neutro, en los genes.

2. Marcador dominante/codominante. Este permite diferenciar al individuo heterocigoto del homocigoto; el codominante, por el contrario, no los diferencia.

Además de estas dos características, la reproducibilidad, el coste de genotipado y la capacidad de automatización han influido en la difusión y utilización de los marcadores.

**Tabla 2.** Características de algunos de los marcadores moleculares de ADN más difundidos

Marcador	Dominancia	Reproducibilidad	Coste genotipado	Automatización
RFLP	Dominante	Alta	Alto	Baja
RAPDS	Codominante	Baja	Bajo	Media
AFLPS	Dominante	Alta	Medio	Media
STR	Codominante	Alta	Bajo	Alta
SNP	Codominante	Alta	Bajo	Alta

**Nota:** RFLP: polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción; RAPD: ADN polimórfico amplificado al azar; AFLP: polimorfismo de longitud de fragmento amplificado; STR: repeticiones en tándem cortas; SNP: polimorfismo de nucleótido simple.

Fuente: Elaboración propia

Otra característica importante de los marcadores moleculares es su capacidad de identificar polimorfismo. En el genoma de las especies domésticas, existen regiones donde la secuencia de ADN presenta diferencias entre los individuos; a cada una de esas alternativas se les llama alelos, que a su vez componen lo que se denomina regiones polimórficas. En términos genéticos, se asume que un polimorfismo, es decir, una diferencia en la secuencia de ADN entre individuos, se considera alelo si su frecuencia en la población es superior al 1%.



Aunque existe un gran número de marcadores moleculares de ADN que se han utilizado o siguen utilizándose en poblaciones de animales domésticos, por sus características muy pocos han sido ampliamente usados en el análisis de la diversidad genética de poblaciones de animales domésticos.

## Microsatélites

Los microsatélites, también llamados repeticiones en tándem cortas (STR, por sus siglas en inglés), o secuencias repetidas simples (SSR, por sus siglas en inglés), consisten en secuencias cortas, de 1 hasta 6 nucleótidos, que se repiten en tándem.

Estos marcadores fueron descubiertos a finales de los años ochenta (Tautz, 1989). Inicialmente, se llamaron *variable number of tandem repeats* (VNTR), pero este nombre se dejó para los minisatélites; por esta razón, se les denominó luego como STR. Su polimorfismo radica en el número de veces que se repite la secuencia corta y cada variante es un alelo. Por ejemplo, un microsatélite es una repetición de la secuencia GT y esta secuencia puede estar repetida de 17 a 22 veces (6 variantes o alelos); así, un individuo tendrá dos de esos alelos, uno en cada cromosoma donde se localice el microsatélite y, por tanto, habrá heredado uno vía paterna y el otro vía materna.

En los mamíferos, los microsatélites más comunes se corresponden con repeticiones (CA) $n$  y (AT) $n$ , siendo  $n$  el número de veces que se repite la secuencia corta (Ellegren, 2004). Estos se pueden encontrar en regiones codificantes, pero la mayoría de ellos se localiza en regiones no codificantes; además, en función del tamaño de la secuencia que se repite, existen pequeñas diferencias en su frecuencia. Las repeticiones del tipo mononucleótido son más comunes (cada 5-10 kb) que los dinucleótidos (cada 25-100 kb) y que los trinucleótidos (cada 300-500 kb). Hasta la aparición de los SNP, los



## Recursos *zoogenéticos*

microsatélites han sido los marcadores moleculares de ADN más utilizados, en especial, por su elevado polimorfismo.

El principal mecanismo que explica la alta tasa de mutación de los microsatélites ( $1 \times 10^{-3} - 1 \times 10^{-6}$ ), superior a la del resto del ADN nuclear (Weissenbach et al., 1992; Weber & Wong, 1993), es el deslizamiento de la polimerasa durante la replicación (del término en inglés *polymerase slippage*) (Levinson & Gutman, 1987). Durante la replicación, las dos hebras del ADN se separan, y de esta manera sirven de molde para generar la hebra complementaria. Cuando estas se vuelven a unir, en ocasiones se forma un *loop*, que genera un número diferente de repeticiones en la hebra molde o recién creada. Si dicho *loop* no es eliminado, en la siguiente replicación se formarán dos hebras de ADN, cada una con un número diferente de repeticiones.

Los microsatélites han sido ampliamente utilizados en estudios de genética de poblaciones, y para esto es importante establecer el modelo de mutación de los microsatélites. El modelo matemático que mejor se ajusta al modelo de evolución de los microsatélites es el *Stepwise Mutation Model* (SMM), el cual fue descrito originalmente por Otha y Kimura en 1973 para alozimas y, posteriormente, fue validado como microsatélite (Shriver et al., 1993; Valdés et al., 1993). Valdés et al. (1993) comprobaron de qué manera la distribución de la longitud de los alelos y las diferencias de las frecuencias alélicas de un centenar de microsatélites humanos no diferían mucho de las simuladas bajo un SMM, las cuales indican que:

- Las mutaciones son cambios de una unidad de repetición.
- No hay restricciones respecto a la longitud de los alelos.
- La pérdida o ganancia de una unidad de repetición tienen la misma probabilidad.
- La tasa de mutación es independiente del tamaño del alelo.

Este modelo se considera un SMM estricto. Posteriormente, Shriver et al. (1993) demostraron que la mayoría de los microsatélites se ajustan bastante bien a



este modelo. Di Rienzo et al. (1994) encontraron que el *two phase model* (TPM) se ajustaba mejor al proceso de mutación de los microsatélites que el SMM. La principal diferencia entre ambos modelos radica en que el TPM permite, con menor frecuencia, cambios de alelos de más de una unidad de repetición. Aunque posteriormente se han propuesto nuevas modificaciones al TPM, este es válido para la mayoría de los estudios de genética de poblaciones (Garza et al., 1995; Kimmel & Chakraborty, 1996; Nauta & Weissing, 1996; Feldman et al., 1997).

A finales del siglo xx surgió una iniciativa de colaboración entre la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la International Society of Animal Genetics (ISAG), con el objetivo de publicar recomendaciones para el análisis de la diversidad de los animales domésticos (Measurement of Domestic Animal Diversity [MoDAD]), en la cual se propone, entre otros aspectos, un conjunto de microsatélites para el análisis de la diversidad genética en las principales especies domésticas (vacas, ovejas, cabras, búfalos, caballos, burros, gallinas, cerdos y camélidos) (FAO, 2011). En cuanto a la elección de los microsatélites, se tienen las siguientes recomendaciones:

- La información de los microsatélites propuestos debe ser pública.
- En la medida de lo posible, los microsatélites deben estar mapeados y es importante evitar que estén ligados entre sí.
- Deben tener una herencia mendeliana.
- El número de alelos mínimo de un microsatélite tiene que ser de 4.
- Aquellos microsatélites válidos para especies próximas como bovinos, ovinos o caprinos deben ser priorizados.

Ante la elevada cantidad de microsatélites presentes en el genoma de las especies de animales domésticos, la elección de aquellos que se utilizan en estudios de genética de poblaciones depende de las consideraciones que se comentaron anteriormente y de lo informativo que sea el microsatélite. Su grado de información está directamente relacionado con el número de alelos



## Recursos *zoogenéticos*

del microsatélite y con sus frecuencias. De manera genérica, cuanto mayor sea el número de alelos y el equilibrio en sus frecuencias, más informativo será un microsatélite. El contenido en información polimórfica (PIC) y la heterocigosis son dos de los parámetros que se usan para analizar qué tan informativos son los microsatélites. Dentro de un conjunto de microsatélites, aquellos que muestren mayor PIC y heterocigosis serán más informativos y, por tanto, más útiles en los análisis de la diversidad genética de las poblaciones.

La heterocigosis se define como la frecuencia de los individuos heterocigotos y se calcula con la siguiente fórmula para un locus con varios alelos:

$$H_{ek} = 1 - \sum_i p_i^2$$

El PIC determina en qué medida somos capaces de identificar de qué progenitor proceden los dos alelos de un individuo. Para ello, es necesario que el individuo sea heterocigoto (entre otras características) y, por tanto, se calcula como la frecuencia de heterocigotos informativos.

$$PIC = 1 - \sum_i p_i^2 - \sum_{i,j} p_i^2 p_j^2$$

- En la tabla 3, se muestran los valores de heterocigosis y PIC para un locus con diferente número de alelos y frecuencias.

**Tabla 3.** Heterocigosis y PIC para un locus con diferente número de alelos y frecuencias

N.º alelos	Frecuencia	Heterocigosis	PIC
1	1	0	0
2	0,5 - 0,5	0,5	0,375
2	0,9 - 0,1	0,18	0,1638
4	0,25	0,75	0,7031
10	0,1	0,9	0,891

Fuente: Elaboración propia



Las aplicaciones de los microsatélites han sido múltiples, como el genotipado de los individuos para análisis de genética de poblaciones (Weber & May, 1989), genética forense (controles de filiación, diferenciación de especies, entre otros), desarrollo de mapas genéticos, identificación de *quantitative trait loci* (QTL) o de genes responsables de caracteres de interés y estudios evolutivos (Weber & May, 1989; Weissenbach et al., 1992; Bowcock et al., 1994; Kimpton et al., 1994; Goldstein et al., 1995a, 1995b; Shriver et al., 1995; Slatkin, 1995; Dib et al., 1996; Gill et al., 1996; Kimpton et al., 1996; Broman et al., 1998; Zhivotovsky, 1999).

Si bien el objetivo de este capítulo no es hacer una revisión actualizada de los análisis que se han realizado en animales domésticos con microsatélites (de hecho, en el párrafo anterior las referencias corresponden a los primeros trabajos que se han llevado a cabo en relación con estos en diferentes áreas), los microsatélites siguen siendo utilizados actualmente a pesar del desarrollo de nuevos marcadores moleculares como los SNP. En el caso de las razas criollas, se han publicado en los últimos años varios trabajos organizados por la Conservación de la Biodiversidad de los Animales Domésticos Locales para el Desarrollo Rural Sostenible (Red Conbiand) en las principales especies domésticas<sup>11</sup>.

## Polimorfismo de nucleótido simple

Un polimorfismo nucleotídico simple (SNP, por sus siglas en inglés) se define como un cambio en la secuencia de ADN de un nucleótido por otro. Dado que el ADN contiene cuatro nucleótidos (adenina, guanina, citosina y timina), un SNP como máximo tendrá cuatro alelos. No obstante, la mayoría de los SNP son bialélicos, y los más frecuentes son los que corresponden al cambio de una base púrica por otra púrica o de una pirimidínica por otra, A/G o C/T,

---

<sup>11</sup> Véase: <http://www.uco.es/conbiand/Bienvenida.html>



## Recursos *zoogenéticos*

respectivamente. Para considerar un SNP, es necesario que el alelo menos frecuente tenga aunque sea una frecuencia superior al 1% (Wang et al., 1998).

Los SNP son las variaciones más comunes en los genomas de los organismos eucariotas y se pueden localizar en genes, por lo tanto, están sujetos a selección (no neutro), como en las regiones intergénicas (neutros). Por término medio, el genoma de un organismo eucariota presenta un SNP cada 1000 bases (Venter et al., 2001). En comparación con los microsatélites, los SNP de manera individual son menos informativos. No obstante, el desarrollo de plataformas de genotipado permite genotipar simultáneamente desde decenas a cientos de miles de SNP en una sola reacción; esto aporta mucha más información que un conjunto de 15-20 microsatélites, que tradicionalmente se usan en el análisis de la diversidad genética de las poblaciones. El desarrollo de las técnicas de secuenciación de los genomas dio un gran impulso a la identificación de SNP en el genoma de las especies de los animales domésticos y el posterior desarrollo de plataformas de genotipado de alta densidad. Esta capacidad de automatización, el coste de genotipado que se ha ido reduciendo con el paso del tiempo y su elevada frecuencia en los genomas han favorecido su uso en los estudios de diversidad genética, de asociación o de identificación de huellas de selección, entre otros, en la última década (Eusebi et al., 2019). En la tabla 4, se describen las características de los genomas de referencia y algunas de las plataformas de genotipado más comunes en las principales especies de animales domésticos.



**Tabla 4.** Características de los genomas de referencia y principales plataformas de genotipado de SNP en las especies domésticas más representativas

Species	Assembly ID	Fold Coverage	Genome Length (bp)	Release Year	URL	Lates SNP Bead Chip Eersions
<b>Cow</b> ( <i>Bos Taurus</i> )	bosTau9	80.0x	2,715,853,792	2018	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_002263795.1/#/st">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_002263795.1/#/st</a>	<b>Illumina:</b> BovineSNP50 v 3 (53,714 SNPs) <b>Illumina:</b> BovineHD (<777,000 SNPs) <b>Affymetrix:</b> Axiom Genotyping Array (54,560)
<b>Sheep</b> ( <i>Ovis aries</i> )	oviAri4	166.0x	2,615,499,683	2015	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_00298735.2">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_00298735.2</a>	<b>Illumina:</b> OvineSNP50 (54,241 SNPs) <b>Affymetrix:</b> Axiom Genotyping array 54,236 SNPs
<b>Goat</b> ( <i>Capra hircus</i> )	ARS1	50.0x	2,922.813,246	2016	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_001704415.1">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_001704415.1</a>	<b>Affymetrix:</b> Axiom Genotyping array 60,034 SNPs <b>Illumina:</b> GoatSNP50 (50,000 SNPs)
<b>Pig</b> ( <i>Sus scrofa</i> )	susScr11	65.0x	2,501,912,388	2017	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000003025.6/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000003025.6/</a>	<b>Illumina:</b> PorcineSNP60 v2 (64,232 SNPs) <b>Affymetrix:</b> Axiom Genotyping array 658,692 SNPs
<b>Horse</b> ( <i>Equus caballus</i> )	equCab3	88.0x	2,506,966,125	2018	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_002863925.1/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_002863925.1/</a>	<b>Illumina:</b> EquineSNP50 (54,602 SNPs) <b>Affymetrix:</b> Axiom Equine HD Array (670,000SNPs)
<b>Chicken</b> ( <i>Gallus gallus</i> )	galGal6	82x	1,065,365,434	2018	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000002315.6">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/assembly/GCF_000002315.6</a>	<b>Illumina:</b> 60 k SNP BeadChip (57,636 SNPs) <b>Affymetrix:</b> 600 K (+/- 600,000SNPs)

Fuente: Elaboración propia, a partir de Eusebi et al. (2019)



## Recursos *zoogenéticos*

Numerosas investigaciones han comparado los resultados obtenidos con microsatélites y SNP en estudios de diversidad genética de poblaciones de animales domésticos y de las relaciones genéticas entre estas (Morin et al., 2012; Gärke et al., 2012; Cortés et al., 2019; Saint-Pé et al., 2019). Aunque los resultados obtenidos con ambos marcadores son similares, la densidad de marcadores en el caso de los SNP permite realizar estimaciones más precisas que en el caso de los microsatélites. A pesar de que muchos de los parámetros descritos en otros capítulos de este libro están relacionados con la diversidad genética de las poblaciones y de que las relaciones genéticas entre ellas se pueden estimar con la información obtenida por marcadores moleculares de tipo microsatélite y SNP, estos últimos permiten estimar parámetros adicionales que han supuesto grandes avances en los análisis genómicos de las especies de animales domésticos.

### Desequilibrio de ligamiento

Cuando dos alelos se encuentran próximos entre sí tienden a transmitirse conjuntamente y, por tanto, al no segregarse independientemente, generan lo que se denomina el desequilibrio de ligamiento (*Linkage disequilibrium* [LD]). A medida que se produzcan los eventos de recombinación, se alcanzará el equilibrio, y el tiempo para alcanzarlo depende fundamentalmente de la distancia entre los marcadores, del número de generaciones que transcurran y del censo de la población. La estimación del LD entre marcadores resulta fundamental para establecer el número de SNP necesarios para desarrollar estudios de asociación o de mapeo de enfermedades genéticas (Gurgul et al, 2014). Además, el LD de los marcadores genómicos es un reflejo de la historia de la raza; por ejemplo, depende de la selección natural o artificial de la raza, de su censo, de los cuellos de botella, entre otras.



Para estimar el LD, se utilizan fundamentalmente dos medidas con propiedades estadísticas diferentes:  $D'$  y  $r^2$ . En el caso de  $D'$ , los valores de LD pueden variar de -1 a +1. Valores de 1 indican que un alelo de un locus está completamente asociado a un alelo del otro locus, mientras que valores de 0 indican ausencia de desequilibrio de ligamiento. La estima del LD mediante  $D'$  es muy útil para analizar los patrones de recombinación a lo largo del tiempo; no obstante, son muy dependientes del tamaño de la muestra, de manera que tamaños muestrales pequeños y en presencia de alelos raros (frecuencias muy bajas) sobreestiman  $D'$ . La otra medida del LD,  $r^2$ , es muy útil en estudios de asociación, y mide la correlación entre dos alelos de dos loci. Este parámetro es muy dependiente de las frecuencias extremas, bajas o altas, de los alelos al dar valores muy altos de  $r^2$  (Du et al., 2007; Khatkar et al., 2008).

Con los estudios realizados en las principales especies domésticas se ha comprobado de qué manera los valores de LD difieren entre ellas, siendo menores en ovejas y cabras, posiblemente por la menor presión de selección de estas especies. No obstante, como se ha comentado, es importante destacar que los valores de LD son dependientes de la frecuencia de los alelos, de la presión de selección a lo largo de los años, del tamaño y de la estructura de la población, de la densidad de los marcadores y del parámetro utilizado en su estima; por lo tanto, la comparación entre estudios debe realizarse con cautela (Eusebi et al., 2019).

Otro aspecto que ha adquirido gran relevancia en los estudios de la diversidad genética de las poblaciones y de su conservación es la relación entre LD y el tamaño efectivo de la población ( $N_e$ ). En poblaciones más grandes, el LD decaerá más rápidamente que en poblaciones más pequeñas; por esta razón, el patrón del LD está relacionado con los procesos demográficos que ha sufrido la población y permite estimar el  $N_e$  a lo largo del tiempo (Hollenbeck et al., 2016).



### Runs of homozygosity

Los *runs of homozygosity* (ROH) se definen como segmentos del genoma, de mayor o menor longitud, en homocigosis. Estas regiones son consecuencia del cruce de animales emparentados entre sí al heredar dos haplotipos iguales de ambos progenitores. La longitud de los ROH irá disminuyendo con el paso de las generaciones, como consecuencia de los procesos de recombinación; por lo tanto, los segmentos de ROH más grandes se asocian a cruces consanguíneos recientes y viceversa (Kirin et al., 2010). El patrón de ROH, en cuanto a su número y longitud, es dependiente de la historia de la población, y respecto a cuellos de botella, deriva genética, endogamia o presión de selección (Falconer & Mackay, 1996), por lo que su uso en los análisis de diversidad genética de las poblaciones se extendió rápidamente con el desarrollo de las plataformas de genotipado de alta densidad que permitieron su estimación. El análisis conjunto de los patrones de LD y de ROH permite obtener una importante información para el manejo de las poblaciones de animales domésticos, como se ha demostrado, por ejemplo, en cerdos (Herrero-Medrano et al., 2013).

La distribución y longitud de los ROH es dependiente de los procesos de selección al generar una reducción de la diversidad haplotípica en las regiones adyacentes del genoma sujetas a selección. La identificación de dichas regiones mediante el análisis de la distribución de los ROH, junto con los estudios de ontología y enriquecimiento génico, es una de las metodologías de referencia en los estudios de identificación de genes responsables de caracteres de interés (Eusebi et al., 2019).

Uno de los aspectos para considerar en el cálculo de los ROH es el criterio para definirlos, ya que no existe un consenso global. El tamaño mínimo para definir un ROH, el número y la densidad mínima de SNP, y la distancia mínima entre dos SNP son los parámetros que más influencia tienen en la estima de los ROH (Rodríguez-Ramilo et al., 2016). Con el objetivo de disminuir los falsos ROH,



se han desarrollado diferentes metodologías basadas en la disponibilidad y densidad de los SNP (Lencz et al., 2007) o en la eliminación de los SNP en LD (Purcell et al., 2007).

En poblaciones de animales domésticos, el cálculo de los ROH se ha utilizado para estimar la consanguinidad de los individuos (coeficiente de consanguinidad, en adelante FROH: suma de la longitud de los ROH dividido entre el tamaño del genoma de la especie de estudio). Una de las formas clásicas de la estima de la consanguinidad han sido los registros genealógicos; no obstante, la profundidad del pedigrí o los posibles errores afectan a la fiabilidad de las estimas. Por tanto, el cálculo de la consanguinidad a partir de la estima de los ROH no precisa de información genealógica y permite su estima a lo largo del genoma, por ejemplo, en los diferentes cromosomas (Keller et al., 2011).

Las correlaciones entre FROH y los coeficientes de consanguinidad basados en el pedigrí (FPED) son de moderadas a altas y son mayores a medida que aumenta la longitud del segmento de ROH usado para su cálculo. Esto posiblemente se debe a que en la FPED la información se restringe a los ancestros registrados en el pedigrí, que son limitados en el tiempo, mientras que el FROH considera tanto los eventos recientes como los pasados que han originado los ROH (Peripolli et al., 2016).

## Referencias

- Bowcock, A. M., Ruiz-Linares, A., Tomfohrde, J., Minch, E., Kidd, J. R., & Cavalli-Sforza, L. L. (1994). High resolution of human evolutionary trees with polymorphic microsatellites. *Nature*, 368(6470), 455-457.
- Broman, K. W., Murray, J. C., Sheffield, V. C., White, R. L., & Weber, J. L. (1998). Comprehensive human genetic maps: individual and sex-specific variation in recombination. *American Journal of Human Genetics*, 63(3), 861-869.



## Recursos zoogenéticos

- Cortés, O., Eusebi, P., Dunner, S., Sevane, N., & Cañón, J. (2019). Comparison of diversity parameters from SNP, microsatellites and pedigree records in the Lidia cattle breed. *Livestock Science*, 219, 80-85.
- Di Rienzo, A., Peterson, A. C., Garza, J. C., Valdés, A. M. Slatkin, M., & Freimer, N. B. (1994). Mutational processes of simple-sequence repeat loci in human populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(8), 3166-3170.
- Dib, C., Faure, S. Fizames, C., Samson, D., Drouot, N., Vignal, A., Millasseau, P., Marc, S., Hazan, J., Seboun, E., Lathrop, M., Gyapay, G., Morissette, J., & Weissenbach, J. (1996). A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature*, 380(6570), 152-154.
- Du, F., Clutter, A. C., & Lohuis, M. (2007). Characterizing linkage disequilibrium in pig populations. *International Journal of Biological Sciences*, 3(3), 166-178.
- Ellegren, H. (2004). Microsatellites: simple sequences with complex evolution. *Nature Reviews Genetics*, 5(6), 435-45. 10.1038/nrg1348. PMID: 15153996.
- Eusebi, P. G., Martínez, A., & Cortés, O. (2019). Genomic tools for effective conservation of livestock breed diversity. *Diversity*, 12(1), 8. 10.3390/d12010008
- Falconer, D. S., & Mackay, T. F. C. (1996). *Introduction to Quantitative Genetics* (4.<sup>a</sup> ed.). Longman.
- Feldman, M. W., Bergman, A., Pollock, D. D., & Goldstein, D. B. (1997). Microsatellite genetic distances with range constraints: analytic description and problems of estimation. *Genetics*, 145(1), 207-216.
- Gärke, C., Ytournal, F., Bed'Hom, B., Gut, I., Lathrop, M., Weigend, S., & Simianer, H. (2012). Comparison of SNP and microsatellites for assessing the genetic structure of chicken populations. *Animal Genetics*, 43(4), 419-428.
- Garza, J. C., Slatkin, M., & Freimer, N. B. (1995). Microsatellite allele frequencies in humans and chimpanzees, with implications for constraints on allele size. *Molecular Biology and Evolution*, 12, 594-603.



- Gill, P., Urquhart, A., Millican, E., Oldroyd, N., Watson, S., Sparkes, R., & Kimpton, C. P. (1996). A new method of STR interpretation using inferential logic development of a criminal intelligence database. *International Journal of Legal Medicine*, 109(1), 14-22.
- Goldstein, D. B., Ruiz Linares, A., Cavalli-Sforza, L. L., & Feldman, M. W. (1995a). An evaluation of genetic distances for use with microsatellite loci. *Genetics*, 139(1), 463-471.
- Goldstein, D. B., Ruiz Linares, A., Cavalli-Sforza, L. L., & Feldman, M. W. (1995b). Genetic absolute dating based on microsatellites and the origin of modern humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(15), 6723-6727.
- Gurgul, A., Semik, E., Pawlina, K., Szmatoła, T., Jasielczuk, I., & Bugno-Poniewierska, P. (2014). The application of genome-wide SNP genotyping methods in studies on livestock genomes. *Journal of Applied Genetics*, 55(2), 197-208. <https://doi.org/10.1007/s13353-014-0202-4>
- Herrero-Medrano, J. M., Megens, H. J., Groenen, M. A. M., Ramis, G., Bosse, M., Pérez-Enciso, M., & Crooijmans, R. P. (2013). Conservation genomic analysis of domestic and wild pig populations from the Iberian Peninsula. *BMC Genet*, 14(1), 106.
- Hollenbeck, C. M., Portnoy, D. S., & Gold, J. R. (2016). A method for detecting recent changes in contemporary effective population size from linkage disequilibrium at linked and unlinked loci. *Heredity*, 117(4), 207-216.
- Keller, M., Visscher, P., & Goddard, M. (2011). Quantification of inbreeding due to distance ancestors and its detection using dense SNP data. *Genetics*, 189(1), 237-249.
- Khatkar, M. S., Nicholas, F. W., Collins, A. R., Zenger, K. R., Cavanagh, J. A. L., Barris, W., Schnabel, R. D., Taylor, J. F., & Raadsma, H. W. (2008). Extent of genome-wide linkage disequilibrium in Australian Holstein-Friesian cattle based on a high-density SNP panel. *BMC Genomics*, 9(1), 187.



## Recursos zoogenéticos

- Kimmel, M., & Chakraborty, R. (1996). Measures of variation at DNA repeat loci under a general stepwise mutation model. *Theoretical Population Biology*, 50(3), 345-367.
- Kimpton, C., Fisher, D., Watson, S., Adams, M., Urquhart, A., Lygo, J., & Gill, P. (1994). Evaluation of an automated DNA profiling system employing multiplex amplification of four tetrameric STR loci. *International Journal of Legal Medicine*, 106(6), 302-311.
- Kimpton, C. P., Oldroyd, J. N., Watson, S. K., Frazier, R. R., Johnson, P. E., Millican, E. S., Urquhart, A., Sparkes, B. L., & Gill, P. (1996). Validation of highly discriminating multiplex short tandem repeat amplification systems for individual identification. *Electrophoresis*, 17(8), 1283-1293.
- Kirin, M., McQuillan, R., Franklin, C. S., Campbell, H., McKeigue, P. M., & Wilson, J. F. (2010). Genomic runs of homozygosity record population history and consanguinity. *PLoS One*, 5(11), e13996.
- Lencz, T., Lambert, C., DeRosse, P., Burdick, K. E., Morgan, T. V., Kane, J. M., Kucherlapati, R., & Malhotra, A. K. (2007). Runs of homozygosity reveal highly penetrant recessive loci in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(50), 19942-19947.
- Levinson, G., & Gutman, G. A. (1987). High frequencies of short frameshifts in poly-CA/TG tandem repeats borne by bacteriophage M13 in *Escherichia coli* K-12. *Nucleic Acids Research*, 15(13), 5323-5338.
- Morin, P. A., Archer, F. I., Pease, V. L., Hancock-Hanser, B. L., Robertson, K. M., Huebinger, R. M., Martien, K. K., Bickham, J. W., George, J. C., Postma, L. D., & Taylor, B. (2012). Empirical comparison of single nucleotide polymorphisms and microsatellites for population and demographic analyses of bowhead whales. *Endanger Species Research*, 19(2), 129-147.
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). (2011). *Molecular genetic characterization of animal genetic resources*.
- Otha, T., & Kimura, M. (1973). The model of mutation appropriate to estimate the number of electrophoretically detectable alleles in a genetic population. *Genetics Research*, 22(2), 201-204.



- Nauta, M. J., & Weissing, F. J. (1996). Constraints on allele size at microsatellite loci: implications for genetic differentiation. *Genetics*, *143*(2), 1021-1032.
- Peripolli, E., Munari, D. P., Silva, M. V. G. B., Lima, A. L. F., Irgang, R., & Baldi, F. (2017). Runs of homozygosity: current knowledge and applications in livestock. *Animal Genetics*, *48*(3), 255-271.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., De Bakker, P. I., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK: A tool set for whole genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics*, *81*(3), 559-575.
- Rodríguez-Ramilo, S. T., & Fernández, F. (2016). What do we mean by runs of homozygosity? Assessing effect of parameters involved in their detection. En *Book of Abstracts of the 67th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science*. European Federation of Animal Science (EAAP).
- Saint-Pé, K., Leitwein, M., Tissot, L., Poulet, N., Guinand, B., Berrebi, P., Marselli, G., Lascaux, J.-M., Gagnaire, P.-A., & Blanchet, S. (2019). Development of a large SNP resource and a low-density SNP array for brown trout (*Salmo trutta*) population genetics. *BMC Genom*, *20*(1), 582.
- Shriver, M. D., Jin, L., Chakraborty, R., & Boerwinkle, E. (1993). VNTR allele frequency distributions under the stepwise mutation model: a computer simulation approach. *Genetics*, *134*(3), 983-993.
- Shriver, M. D., Jin, L., Boerwinkle, E., Deka, R., Ferrell, R. E., & Chakraborty, R. (1995). A novel measure of genetic distance for highly polymorphic tandem repeat loci. *Molecular Biology and Evolution*, *12*(5), 914-920.
- Slatkin, M. (1995). A measure of population subdivision based on microsatellite allele frequencies. *Genetics*, *139*(1), 457-462.
- Tautz, D. (1989). Hypervariability of simple sequences as a general source for polymorphic DNA markers. *Nucleic Acids Research*, *17*(16), 6463-6471. <https://doi.org/10.1093/nar/17.16.6463>
- Valdés, A. M., Slatkin, M., & Freimer, N. B. (1993). Allele frequencies at microsatellite loci: the stepwise mutation model revisited. *Genetics*, *133*(3), 737-749.



## Recursos zoogenéticos

- Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G., Smith, H. O., Yandell, M., Evans, Ch. A., Holt, R. A., Gocayne, J. D., Amanatides, P., Ballew, R. M., Huson, D. H., Russo Wortman, J., Zhang, Q., Kodira, Ch. D., Zheng, X. H., Chen, L., Skupski, M., Subramanian, G., Thomas, P. D., Zhang, J. ... Zhu, X. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304-1351.
- Wang, D. G., Fan, J., Siao, C., Berno, A., Young, P., Sapolsky, R., Ghandour, G., Perkins, N., Winchester, E., Spencer, J., Kruglyak, L., Stein, L., Hsie, L., Topaloglu, T., Hubbell, E., Robinson, E., Mittmann, M., Morris, M. S., Shen, N., Kilburn, D. Rioux, J., Nusbaum, Ch., ... Lander, E. S. (1998). Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science*, 280(5366), 1077-1082. 10.1126/science.280.5366.1077.
- Weber, J. L., & May, P. E. (1989). Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *American Journal of Human Genetics*, 44(3), 388-396.
- Weber, J. L., & Wong, C. (1993). Mutation of human short tandem repeats. *Human Molecular Genetics*, 2(8), 1123-1128.
- Weissenbach, J., Gyapay, G., Dib, C., Vignal, A., Morissette, J., Millasseau, P., Vaysseix, G., & Lathrop, M. (1992). A second-generation linkage map of the human genome. *Nature*, 359, 794-801.
- Zhivotovsky, L. A. (1999). A new genetic distance with application to constrained variation at microsatellite loci. *Molecular Biology and Evolution*, 16(4), 467-471.

