



UNIVERSITAT  
POLITÈCNICA  
DE VALÈNCIA

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

Dpto. de Ciencia Animal

INTEGRACIÓN DE DATOS DE SELECCIÓN Y DEL  
TRANSCRIPTOMA PARA IDENTIFICAR LA HUELLA DE  
LA DOMESTICACIÓN EN EL GENOMA PORCINO

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Mejora Genética Animal y Biotecnología de  
la Reproducción

AUTOR/A: Vargas Donayre, Diego Alonso

Tutor/a: Marco Jiménez, Francisco

Cotutor/a externo: Amills Eras, Marcel

Director/a Experimental: Ramos Onsins, Sebastián

CURSO ACADÉMICO: 2023/2024

## MÁSTER INTERUNIVERSITARIO EN MEJORA GENÉTICA ANIMAL Y BIOTECNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

### INTEGRACIÓN DE DATOS DE SELECCIÓN Y DEL TRANSCRIPTOMA PARA IDENTIFICAR LA HUELLA DE LA DOMESTICACIÓN EN EL GENOMA PORCINO

Trabajo de fin de Máster

Septiembre, 2024

**Diego Alonso Vargas Donayre**

Directores:

**Dr. Marcel Amills Eras**

**Dr. Sebastián Ramos Onsins**

# AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Gloria y Carlos, porque absolutamente nada hubiera sido posible sin su apoyo y amor incondicional. Estando a 10.000 Km de casa, es cuando más falta me hacen y más valoró todo el sacrificio que han hecho, y siguen haciendo, por mí. Gracias papás, los amo.

A mi supervisor, el Dr. Marcel Amills, por brindarme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación. Le agradezco sinceramente su guía, sus consejos, su apoyo, su tiempo y dedicación durante todo el desarrollo de este trabajo.

A mi supervisor, el Dr. Sebastián Ramos, que siempre estuvo dispuesto a ayudarme cuando tenía alguna duda y hacía un espacio en su pizarra llena de fórmulas para explicarme todo paso a paso, gracias por tanta paciencia.

A la Dra. Antonia Noce, por enseñarme mis primeros pasos en la bioinformática, por siempre resolver mis dudas con una sonrisa, por darme palabras de aliento y siempre decirme Dieguito con tanto cariño.

A mis compañeros del CRAG, Kostas, Miao, Yuxi, Hadrien y Martha, una gente maravillosa que hizo cada día sea más llevadero. A Ferran, por ser un gran compañero de despacho, por siempre estar cuando lo necesitaba y soportarme todo este tiempo, espero ser tan buen amigo como él lo es para mí (pero sin tantos emojis). A Yeli, por todas las risas que compartimos, por todos los momentos vividos, y que viviremos, fuera y dentro del CRAG, que felicidad es haber coincidido con una persona tan hermosa, y sobre todo le agradezco que saque lo mejor de mí.

A los grandes amigos que hice en el Máster. A Alba, mi valenciana favorita. A Julia, por todos los *brunchs* y momentos de desahogo tan necesarios para continuar. A Jose, vaya hombre, pero como lo quiero. Y a Santi, mi hermano en estas tierras tan lejanas de casa.

A toda mi familia, en especial a mis tíos Chango, Julio y Lili, a mi hermosa abuela Gloria, y, como no, a mi perrito Tony. Me hacen muchísima falta.

A mis mejores amigos, Sebastián, Nathaly, Brian y Jean, por ser mi otra familia. Su falta me duele cada día.

Al Instituto Agronómico Mediterráneo de Zaragoza (CIHEAM-ZARAGOZA) por concederme la beca que me llevo a cumplir un gran paso en mi vida profesional.

# Índice

1. Summary .....	8
2. Resumen.....	10
3. Introducción .....	12
3.1. La Domesticación .....	12
3.1.1. Historia de la domesticación.....	12
3.1.2. Mecanismos de la domesticación animal.....	13
3.2. Variación genética de las poblaciones domésticas .....	17
3.2.1. Genética de los caracteres fenotípicos influidos por la domesticación.....	17
3.2.2. Fuerzas evolutivas implicadas en la domesticación.....	18
3.2.3. Metodologías para el estudio genómico de la domesticación .....	20
3.2.4. La huella de la selección.....	22
3.2.5. Métodos para la detección de barridos selectivos fuertes .....	24
3.3. El proceso de domesticación del cerdo .....	26
3.3.1. Origen evolutivo del jabalí ( <i>Sus scrofa</i> ) .....	26
3.3.2. La domesticación del cerdo.....	27
3.4. Genómica porcina y su aplicación al estudio de la domesticación .....	29
3.4.1. Análisis del genoma porcino .....	29
3.4.2. Estudio de la huella de la selección en el genoma porcino .....	30
3.4.3. Transcriptómica porcina.....	33
4. Objetivos .....	34
4.1. Objetivo general.....	34
4.2. Objetivos específicos .....	34
5. Materiales y métodos .....	35
5.1. Datos genómicos: Obtención de secuencias de genoma completo de cerdo.....	35
5.1.1. Procesamiento de las muestras .....	35
5.1.2. Estructuración poblacional .....	36
5.2. Detección de la huella de la selección.....	37
5.3. Datos transcriptómicos: cálculo de la especificidad de la expresión tisular .....	38
5.4. Integración de datos transcriptómicos y genómicos: Asignación y recuento de genes candidatos a la selección y patrón de expresión restringido a tejidos .....	39
5.5. Estudio del gen candidato a la selección: <i>GRM7</i> .....	42
6. Resultados .....	43
6.1. Estructuración poblacional .....	43
6.2. Detección de la huella de la selección en poblaciones europeas y asiáticas.....	46

6.3. Patrón de expresión tisular de los genes porcinos .....	51
6.4. Identificación de genes candidatos a la selección en Asia y Europa que poseen un perfil de expresión restringido.....	53
6.5. Niveles de expresión tisular de los genes candidatos a la selección y con un patrón de expresión restringido.....	59
6.6. Análisis específico del gen candidato a la selección <i>GRM7</i> .....	62
7. Discusión .....	65
7.1. Diferenciación genética de <i>Sus scrofa</i> .....	65
7.2. Genes candidatos a la selección .....	66
7.2.1. Comportamiento .....	67
7.2.2. Reproducción.....	68
7.2.3. Crecimiento .....	69
7.3. Patrones de expresión del transcriptoma porcino.....	70
7.4. Patrones de expresión de los genes candidatos a la selección .....	71
7.5. Tejidos enriquecidos en genes candidatos a la selección y con expresión restringida....	72
7.6. Genes candidatos a la selección con expresión restringida relacionados al proceso de domesticación porcina .....	75
8. Conclusiones .....	79
9. Referencias Bibliográficas .....	80
10. Anexos .....	110
10.1. Muestras de datos genómicos .....	110
10.2. Genes candidatos a la selección con expresión restringida en Europa.....	113
10.3. Genes candidatos a la selección con expresión restringida en Asia.....	115
10.4. Distribución tisular.....	117

# Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> La domesticación se considera como la última fase en la intensificación de la relación entre el animal y el ser humano. Extraído de Vigne (2011). .....	14
<b>Figura 2.</b> Las 3 vías de domesticación descritas por Zeder (2012): (a) vía comensalista, (b) vía de presa y (c) vía directa. ....	16
<b>Figura 3.</b> Los tipos de barridos selectivo. A) Barrido fuerte o clásico: una única mutación se fija en la población luego del proceso selectivo, B) y C) Barridos selectivos suaves: múltiples haplotipos son co-seleccionados y se conserva una mayor diversidad genética. Extraído de Saravanan et al. (2020). ....	24
<b>Figura 4.</b> Tejidos de cerdo doméstico a partir de los cuales se ha extraído y secuenciado ARN en el contexto del proyecto PigGTEx. Entre paréntesis se señala el número de muestras por tejido. Esta información se ha obtenido a partir del trabajo de Teng et al. (2024). ....	38
<b>Figura 5.</b> Ejemplo práctico para explicar la asignación y recuento de genes candidatos a la selección y con patrón de expresión restringido a los distintos tejidos porcinos .....	40
<b>Figura 6.</b> Análisis de componentes principales de 103 cerdos y jabalíes asiáticos y europeos realizado a partir de 61.706.958 SNPs. ....	43
<b>Figura 7.</b> Análisis Admixture de 103 cerdos y jabalíes asiáticos y europeos. ASD: cerdo asiático, ASJ: jabalí asiático, EUD: cerdo europeo, EUJ: jabalí europeo. Las flechas indican los dos cerdos Duroc descartados por tener un fondo genético esencialmente asiático.....	44
<b>Figura 8.</b> Error de validación cruzada para el análisis de Admixture. Puede verse que dicho error es mínimo cuando el número de grupos/clústeres = 2 .....	45
<b>Figura 9.</b> Distribución de $F_{ST}$ por continente. ....	46
<b>Figura 10.</b> Gráfico de Manhattan para los valores de $F_{ST}$ (eje de ordenadas) obtenidos al comparar cerdos y jabalíes asiáticos. Las posiciones cromosómicas se indican en abscisas.....	47
<b>Figura 11.</b> Gráfico de Manhattan para los valores de $F_{ST}$ en obtenidos al comparar cerdos y jabalíes europeos. Las posiciones cromosómicas se indican en abscisas. ....	47
<b>Figura 12.</b> Diagrama de Venn de la distribución de genes candidatos a la selección por continente. ....	48
<b>Figura 13.</b> Distribución del índice de tau ( $\tau$ ) para los 29.000 genes autosómicos en <i>Sus scrofa</i> . 51	
<b>Figura 14.</b> Distribución tisular de los 7544 genes con expresión restringida ( $\tau \geq 0.85$ ). En el eje de abscisas se indica el número de genes y en el de ordenadas los distintos tejidos porcinos.....	52
<b>Figura 15.</b> Diagrama de Venn que refleja la distribución de genes candidatos a la selección y con un patrón de expresión restringida (ER, $\tau > 0.85$ ) en cada población <i>Sus scrofa</i> asiática y europea. ....	53

<b>Figura 16.</b> Distribución del índice de tau ( $\tau$ ) para los genes candidatos a la selección en: A) Europa y B) Asia. ....	54
<b>Figura 17.</b> Distribución tisular de genes candidatos a la selección y con un patrón de expresión restringida en Asia y en Europa. El eje de abscisas indica el número de genes asignado a cada tejido .....	56
<b>Figura 18.</b> Distribución tisular de genes candidatos a la selección y con expresión tisular restringida en Asia y Europa, corrigiendo el número de genes asignado a cada tejido y que cumplen ambas condiciones por el número de genes con expresión restringida para dicho tejido. ....	57
<b>Figura 19.</b> Z-score de la distribución tisular corregida de genes candidatos a la selección y con expresión tisular restringida en Asia y Europa. ....	58
<b>Figura 20.</b> Niveles de expresión (en TPM) de genes codificantes de proteínas candidatos a la selección y con expresión restringida en la población <i>Sus scrofa</i> de Asia. ....	60
<b>Figura 21.</b> Niveles de expresión (en TPM) de genes codificantes de proteínas candidatos a la selección y con expresión restringida en la población <i>Sus scrofa</i> de Europa.....	61
<b>Figura 22.</b> Distribución de $F_{ST}$ SNP por SNP del gen <i>GRM7</i> en Asia y Europa .....	63

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Análisis de enriquecimiento funcional por ontología génica (proceso biológico) de genes candidatos a la selección en Europa. ....	48
<b>Tabla 2.</b> Genes candidatos a la selección en Europa e implicados en la determinación de caracteres de comportamiento, reproducción y crecimiento. ....	49
<b>Tabla 3.</b> Análisis de enriquecimiento funcional por ontología génica (proceso biológico) de genes candidatos a la selección en Asia. ....	49
<b>Tabla 4.</b> Genes candidatos a la selección en Asia e implicados en caracteres de comportamiento y reproductivos.....	50
<b>Tabla 5.</b> Caracterización del total de variantes con mayor diferenciación genética (percentil 99) entre cerdo y jabalí (tanto en Europa como en Asia) del gen <i>GRM7</i> .....	64
<b>Tabla 6.</b> Frecuencias alélicas de las 5 variantes no-sinónimas del gen <i>GRM7</i> en poblaciones <i>Sus scrofa</i> de Asia y Europa .....	64
<b>Tabla 7.</b> Análisis de genes candidatos a la selección con un patrón de expresión restringido. Se detalla el contraste en el cual se ha encontrado el gen candidato a selección (europeo o asiático), los tejidos donde se expresa el gen y la posible función fisiológica.....	78



# 1. Summary

The domestication of pigs (*Sus scrofa*) has involved the selection of different traits related to reproduction, morphology, physiology and behavior. Although the footprint of selection associated to domestication on the pig genome has been investigated in several studies, many aspects about the genetic basis underlying this process are still unknown. Herewith, we aimed to identify the footprint of selection in the pig genome associated to domestication, and to complement such information with gene expression data in order to shed light on the biological mechanisms that regulated the phenotypic transformation of wild boars into domestic pigs. For this purpose, 103 whole-genomes of *Sus scrofa* from Europe and Asia (EUD=domestic pig from Europe, EUJ= wild boar from Europe, ASD=domestic pig from Asia and ASJ= wild boar from Asia) were obtained, and single nucleotide polymorphisms (SNPs) were identified with the bioinformatics tool GATK. The analysis of the selection was performed by calculating the  $F_{ST}$  differentiation coefficient in 40 kb genomic windows and a 20 kb sliding window with VCFtools, considering two comparisons: (i) EUD vs. EUJ and (ii) ASD vs. ASJ. Those genomic windows whose  $F_{ST}$  value was within the 99th percentile were considered as candidate regions for selection. Using BiomaRt, genes within candidate regions under selection were identified with the Ensembl Genes v100 annotation database of *Sus scrofa*, and the main biological processes of these genes were also evaluated by functional enrichment with DAVID. On the other hand, transcriptomic data were obtained from 26 domestic pig tissues from the Pig Genotype-Tissue Expression (PigGTEx) project, from which tissue specificity for the 29,000 annotated autosomal genes was calculated with the tau ( $\tau$ ) index. Genes were considered to have a restricted expression (ER) pattern when  $\tau \geq 0.85$  and ubiquitous expression if  $\tau \leq 0.25$ . Integration of the selection data and gene expression data was performed to obtain the expression pattern of candidate genes for the selection and their tissue distribution in the 26 porcine tissues studied.

Candidate genes for selection were enriched in biological processes related to reproduction, behavior and growth. The calculation of the  $\tau$  index revealed that the porcine transcriptome presents a substantial fraction of genes with ubiquitous expression and another fraction, also substantial, encompassing genes with a more restricted expression (bimodal behavior). By complementing genomic with transcriptomic data, we found that candidate selected genes in European and Asian contrasts had the same bimodal pattern of expression described before. Besides, our results indicate that out of the 610 candidate genes for the selection in the Asian contrast, 118 had an ER pattern and 81 had a ubiquitous profile. While in the European contrast, of the 537 candidate selected genes, 132 had ER and 56 had an ubiquitous expression. Of the total number of candidate selected genes, 23 were shared in both European and Asian contrasts,

and only 3 of them had an ER pattern. The tissue distribution of candidate selected genes with ER is quite uniform, suggesting that many tissues and organs were targeted by selection. However, certain tissues (neural tissues, testis, muscle, adipose tissue, synovial membrane and digestive tract) had a higher number of candidate genes for selection. We conclude that the vast majority of candidate selected genes are continent-specific, with a few being shared between the two Asian and European contrasts. Moreover, the porcine transcriptome follows a bimodal expression pattern. In addition, domestication has probably affected genes with ubiquitous and restricted expression equally. Candidate genes for the selection with restricted expression are associated with male fertility, energy balance, neural development and behavior. It is suggested that the *GRM7* gene, a candidate selected gene with restricted expression, plays a key role in the process of pig domestication.

**Keywords:** domestication, *Sus scrofa*, selection footprint, tissue expression.

## 2. Resumen

La domesticación del cerdo (*Sus scrofa*) ha implicado la selección de diferentes caracteres relacionados con la reproducción, morfología, fisiología y comportamiento. Aún se desconoce diversos aspectos sobre la domesticación porcina y la base genética que subyace a tal proceso. Diversos estudios se han centrado en el análisis de la huella de la selección para hallar regiones seleccionadas durante el proceso de domesticación, con el objetivo de hallar genes candidatos que expliquen los cambios fenotípicos que observamos en el cerdo doméstico. El presente trabajo tuvo como objetivo identificar la huella de la selección asociada al proceso de domesticación en el genoma porcino mediante la estimación de la diferenciación genética entre el cerdo y el jabalí, complementando dicha información con datos de expresión génica con el fin de arrojar luz sobre los mecanismos biológicos que regularon la transformación fenotípica del jabalí en el cerdo doméstico. Para ello, se obtuvieron 103 genomas completos de *Sus scrofa* de Europa y Asia (EUD=cerdo doméstico proveniente de Europa, EUJ=jabalí proveniente de Europa, ASD=cerdo doméstico proveniente de Asia y ASJ= jabalí proveniente de Asia), y se identificó la totalidad de polimorfismos nucleotídicos sencillos (SNPs) que segregaban en dichas poblaciones con la herramienta bioinformática GATK. El análisis de la selección se realizó mediante el cálculo del coeficiente de diferenciación  $F_{ST}$  en ventanas genómicas de 40 kb y un deslizamiento de 20 kb con VCFtools, tomando en cuenta dos comparaciones: (i) EUD vs. EUJ y (ii) ASD vs. ASJ. Aquellas ventanas genómicas cuyo valor de  $F_{ST}$  se encontraba englobado dentro del percentil 99 se clasificaron como regiones candidatas a la selección. Con el uso de BiomaRt, se identificaron los genes dentro de las regiones candidatas a la selección con la anotación Ensembl Genes v100 de *Sus scrofa*, y también se evaluó los principales procesos biológicos regulados por estos genes mediante un estudio de enriquecimiento funcional con el programa DAVID. Los datos transcriptómicos fueron obtenidos de 26 tejidos de cerdo doméstico provenientes del proyecto *Pig Genotype-Tissue Expression* (PigGTEx), de los cuales se calculó, para los 29.000 genes autosómicos anotados, su especificidad tisular con el índice de tau ( $\tau$ ). Se consideró que un gen tenía un patrón de expresión restringido (ER) cuando  $\tau \geq 0.85$ , y, en cambio, presentaba una expresión ubicua cuando  $\tau \leq 0.25$ . Se realizó la complementación de los datos de la selección y datos de expresión génica para obtener el patrón de expresión de los genes candidatos a la selección y su distribución tisular en los 26 tejidos porcinos estudiados.

Se determinó que los genes candidatos a la selección están enriquecidos en procesos biológicos relacionados con la reproducción, el comportamiento y el crecimiento. El cálculo del índice de  $\tau$  reveló que el transcriptoma porcino presenta una fracción de genes con expresión ubicua y otra fracción, igualmente significativa, que observa una expresión más restringida (comportamiento

bimodal). Mediante la complementación de datos genómicos y transcriptómicos, hallamos que los genes candidatos a la selección en los contrastes de Europa y Asia tenían un patrón de expresión bimodal en cuanto a su especificidad tisular, tal como se había observado previamente para el total de genes porcinos. Concretamente, de los 610 genes candidatos a la selección en el contraste de Asia, 118 tenían un patrón de ER y 81 de perfil ubicuo. Por otra parte, en el contraste europeo, de los 537 genes candidatos a la selección, 132 tenían ER y 56 presentaban una expresión ubicua. De los genes candidatos a la selección, 23 eran compartidos en ambos contrastes, y solo 3 de ellos tenían un patrón de ER. La distribución tisular de los genes candidatos a la selección con ER es bastante similar entre los distintos tejidos si se consideran los dos contrastes europeo y asiático conjuntamente, aunque ciertos tejidos (tejidos neuronales, el testículo, el músculo, el tejido adiposo, la membrana sinovial y el tracto digestivo) presentaron un mayor número de estos genes. Cabe concluir que los genes candidatos a la selección son, en su mayoría, específicos de continente, siendo unos cuantos compartidos entre ambos contrastes. Asimismo, cuando se considera la especificidad tisular de la expresión génica puede observarse un patrón de expresión bimodal con proporciones similares de genes ER vs. expresión ubicua. Ello indica que, muy probablemente la domesticación haya afectado por igual a los genes con expresión ubicua y expresión restringida. También hemos observado que los genes candidatos a la selección con expresión restringida están asociados a la fertilidad del macho, el balance energético, el desarrollo neuronal y el comportamiento. Se sugiere que el gen *GRM7*, candidato a la selección con expresión restringida, tiene un papel clave en el proceso de domesticación porcina.

**Palabras clave:** domesticación, *Sus scrofa*, huella de la selección, expresión tisular.

## 3. Introducción

### 3.1. La Domesticación

#### 3.1.1. Historia de la domesticación

Hace aproximadamente 10 000 años, durante el Holoceno, tuvo lugar un profundo cambio que hizo que las sociedades humanas dejaran de ser nómadas y cazadoras/recolectoras para convertirse en sedentarias y obtener alimento a través del cultivo de plantas y la crianza de animales. Ello conllevó a la domesticación de distintas especies vegetales y animales, siendo este proceso uno de los pilares del establecimiento de las primeras urbes y del desarrollo de nuevas tecnologías como por ejemplo la metalurgia (Larson et al., 2014; Purugganan, 2022). La domesticación podría definirse como un proceso coevolutivo y basado en el mutualismo, a través del cual una especie domesticadora construye un medio destinado a proteger y asegurar la reproducción de la especie domesticada con la finalidad de obtener un beneficio, siendo el resultado final de este proceso un aumento de la eficacia biológica de ambas especies. Purugganan (2022) señala que la especie domesticadora puede ser distinta de la humana, poniendo como ejemplo el cultivo de hongos por parte de hormigas y termitas. En cuanto a la domesticación animal ejercida por los seres humanos, se han seleccionado especialmente aquellas características de comportamiento y fisiológicas (por ejemplo la docilidad y la ausencia de temor o estrés ante la presencia humana) que aseguren que el vínculo con el animal domesticado perdure a través de las generaciones (Ahmad et al., 2020; Purugganan, 2022).

La revolución Neolítica permitió el surgimiento de un modelo económico basado en la agricultura y la ganadería que tuvo lugar, de modo independiente y a menudo involucrando a distintas especies, en diversas partes del mundo, principalmente en Oriente Medio, y más concretamente en el denominado Creciente Fértil (Levante Mediterráneo y Mesopotamia), en los valles del Nilo y del Indo, en el este asiático y en los Andes (Scanes, 2018). Las poblaciones neolíticas, más sedentarias que sus predecesoras, iniciaron la domesticación de cereales y legumbres, para luego criar animales. Posiblemente factores tales como un clima impredecible a finales del Pleistoceno, una disminución en el número de las principales presas de caza (megafauna), la ocupación de nuevos hábitats y una mayor demanda de alimento asociada al crecimiento de las poblaciones humanas contribuyeron al desarrollo de la agricultura y la ganadería con el fin de mantener una fuente de alimento constante (Diamond, 2002).

Aunque hoy en día es indiscutible la importancia de las actividades agropecuarias, existen evidencias de que en las fases iniciales de la Revolución Neolítica este nuevo modelo económico agrícola y ganadero, más laborioso que el basado en la caza y la recolección, impactó negativamente en la salud humana (deficiencias nutricionales, disminución de la estatura, estrés musculoesquelético). Posteriormente, las ventajas de este sistema productivo como por ejemplo una mayor disponibilidad y control de los alimentos y el desarrollo de nuevas tecnologías, favorecieron cambios demográficos producto de una mayor fertilidad y un aumento de la esperanza de vida, lo que se tradujo en un incremento de la densidad poblacional (Diamond, 2002; Scanes, 2018).

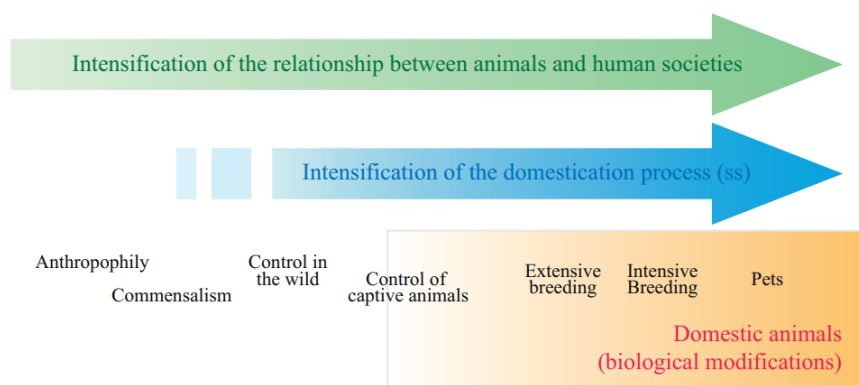
Numerosas especies vegetales y animales fueron domesticadas por el ser humano, ofreciendo no solo alimento, sino también productos textiles (lana, algodón), transporte de mercancías y personas, control de plagas de roedores, pastoreo, vigilancia, etc. (Meyer et al., 2012; Ahmad et al., 2020; Purugganan, 2022). Sin embargo, a pesar de la trascendencia de la domesticación en el desarrollo de la especie humana, aún son muchos los aspectos que se desconocen sobre la naturaleza biológica de dicho proceso. Es por ello que hoy en día su estudio requiere de una aproximación multidisciplinaria, incluyendo ramas como la arqueología, la antropología, la paleontología, la zoología, la botánica y la genética.

### 3.1.2. Mecanismos de la domesticación animal

Durante el proceso de domesticación se seleccionaron, directa o indirectamente, ciertas características morfológicas y de comportamiento como: (i) reducción de la capacidad craneal, del tamaño corporal y de la mandíbula, (ii) diversificación del color y tipo del pelaje, (iii) aumento de la prolificidad, así como mayor número de partos y del tamaño de camada, (iv) mayor precocidad, menor tiempo para llegar a la madurez sexual, (v) disminución de la agresión intraespecífica, (vi) mayor docilidad y (vii) un aumento de las aptitudes y capacidades fisiológicas como por ejemplo la producción de leche o el crecimiento (Leach, 2003; Lord et al., 2020). Según Mignon-Grasteau et al. (2005) ciertas características facilitaron la domesticación animal, teniendo una especial importancia el gregarismo, la adaptación a dietas poco exigentes y fáciles de suministrar por el ser humano, una estructura social jerárquica donde el ser humano podía adoptar el papel dominante, la capacidad de reproducirse en cautiverio y cuidar de la descendencia, la plasticidad para adaptarse a ambientes cambiantes y la baja reactividad a la presencia humana. Un claro ejemplo de todo ello lo constituye la domesticación del perro (*Canis familiaris*), el cual divergió del lobo (*Canis lupus*) hace más de 18 000 años (Thalmann et al., 2013), mucho antes del inicio de la domesticación del ganado.

Cabe destacar que, además de las características mencionadas anteriormente, existen ciertas rasgos que comparten los animales domesticados y que los diferencian de sus ancestros salvajes, englobándose en el llamado “síndrome de la domesticación”: orejas caídas, hocicos más cortos, dientes más pequeños, reducción del tamaño craneal, etc. (Wilkins et al., 2014). Los experimentos de Belyaev et al. (1985) en el zorro plateado sugieren que estos rasgos pudieron aparecer indirectamente al seleccionar por docilidad, aunque publicaciones recientes cuestionan los resultados obtenidos por este genetista soviético (Lord et al., 2020). Ello sugiere que durante la domesticación tuvo lugar el establecimiento de ciertas características propias del síndrome de la domesticación sin que existiera una selección directa de las mismas (Larson y Burger, 2013).

Aunque se compartan ciertos caracteres fenotípicos entre los animales domésticos no necesariamente existe una sola vía o camino para domesticar una especie. Actualmente, se describen 2 modelos para explicar el proceso de domesticación animal. El primero, propuesto por Vigne (2011), establece que la relación entre el animal en vías de ser domesticado y el ser humano pasa por diversas fases: comienza con la antropofilia, el comensalismo o el control de los animales en su hábitat natural, es seguido por el control de los animales en cautiverio, y luego de este paso es cuando hay una intensificación de la relación mutualista entre la especie domesticada y domesticadora (Figura 1). En resumen, este modelo se caracteriza por presentar diversas interacciones, cada vez más intensas, entre el ser humano y la especie animal sujeta a domesticación. Además, se establece que la domesticación no es un proceso que exija continuidad: así pues, no todo animal que comienza a ser domesticado tiene que seguir la misma trayectoria y llegar a la etapa final donde la relación es más intensa, pues ello depende de factores biológicos y del contexto cultural.



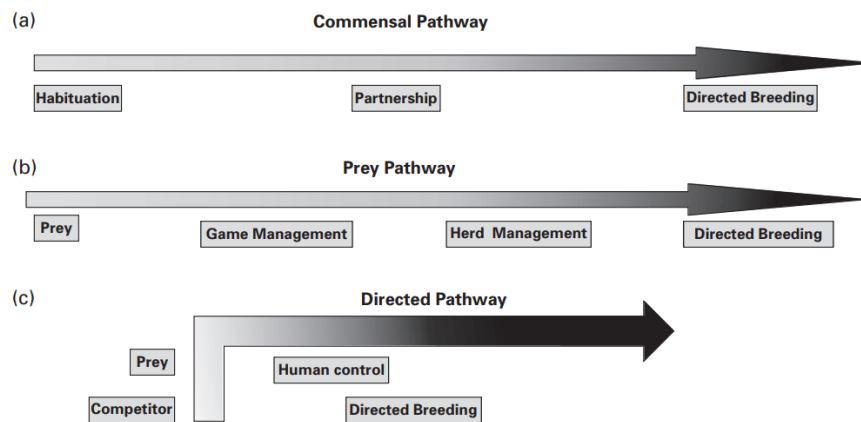
**Figura 1.** La domesticación se considera como la última fase en la intensificación de la relación entre el animal y el ser humano. Extraído de Vigne (2011).

La segunda hipótesis, propuesta por Zeder (2012), señala que el aspecto más importante, y que comparte todo animal domesticado, es la reducción de la reactividad (agresión, huida) y menor temor y estrés a la presencia humana, siendo los caracteres de comportamiento los objetivos fundamentales del proceso selectivo neolítico mientras que los cambios fisiológicos y morfológicos serían consecuencia de la selección indirecta. Si bien Zeder (2012) reconoce la existencia de caracteres universales entre las especies animales domésticas, también señala que hay variables que definen sus trayectorias evolutivas y propone 3 posibles escenarios según las circunstancias en las que se produce la domesticación (Figura 2):

- Vía comensalista: esta ruta la siguen aquellos animales que comenzaron el contacto voluntariamente con el ser humano (antropofilia) al sentirse atraídos por residuos de la actividad ganadera o agrícola. En todo caso, el acercamiento entre el animal y el humano no fue planificado, sino que más bien fue consecuencia de la manipulación del entorno por parte del ser humano. A medida que este proceso de creciente acercamiento avanzó, los animales se habituaron a los seres humanos y terminaron por ser criados en cautividad. El perro, el cerdo, el gato, la cobaya y la gallina son ejemplos de animales que pasaron por esta vía de domesticación. (Zeder, 2012; Larson y Fuller, 2014; Irving-Pease et al., 2018).
- Vía de presa: en un inicio los animales destinados a ser domesticados fueron presas de caza, pero al disminuir la población en ciertos espacios geográficos, los humanos llevaron a cabo estrategias para incrementar el número de individuos disponibles para la caza (translocación de animales a nuevos hábitats, modificar el ambiente para mejorar las condiciones de crecimiento, sacrificio o retirada selectiva de los machos, etc.). Con el tiempo, estas estrategias acabaron implicando el manejo y cría controlada de los animales que habían sido presa de caza. Al igual que la anterior vía, esta se caracteriza por no ser intencional, es decir, la domesticación no fue el propósito inicial que llevó a su domesticación, sino mejorar la disponibilidad de recursos/presas, y abarca en su mayoría a animales herbívoros como la cabra, la oveja, la vaca y los camélidos del Nuevo Mundo (alpaca y llama) (Zeder, 2012; Teletchea, 2019; Price y Hongo, 2020)
- Vía directa: en esta trayectoria sí que existe una intención inicial de domesticar una especie, pues los humanos ya habrían convivido con otros ejemplares domésticos durante milenios. Al existir modelos previos de domesticación, no se llevarían a la práctica las fases iniciales de habituación y manejo, y directamente se comenzaría con la captura y cría del animal. Por esta vía han pasado la mayoría de animales



domesticados recientemente, como por ejemplo el conejo y la chinchilla (Larson y Burger, 2013).



**Figura 2.** Las 3 vías de domesticación descritas por Zeder (2012): (a) vía comensalista, (b) vía de presa y (c) vía directa.

Puede observarse que existen diversas rutas para alcanzar un mismo objetivo de domesticación, pero la evolución de cada animal domesticado varía de acuerdo a coordenadas temporales, geográficas y socioeconómicas. Por ejemplo, el tiempo que demoró una especie en ser domesticado por la vía del comensalismo fue mucho mayor que el transcurrido cuando dicho proceso tuvo lugar a través de la vía directa, no obstante, las especies que pasaron por esta última ruta de domesticación tuvieron que sobrepasar barreras biológicas y conductuales más restrictivas que aquellas que iniciaron su relación con el humano a través de un proceso de antropofilia (Zeder, 2012).

Por último, es interesante mencionar que la domesticación animal ocurrió principalmente en el Oriente Próximo, China Central, y más tardíamente en los Andes, en regiones coincidentes con la distribución geográfica del ancestro salvaje. (Larson y Fuller, 2014). En ciertas especies, es posible definir el origen geográfico de la domesticación ya que la distribución del ancestro salvaje es limitada (p.e. cabras y ovejas) o provienen de centros de domesticación definidos como el Creciente Fértil en los que abunda la evidencia arqueológica que demuestra la existencia de un proceso de domesticación (*Bos taurus*), mientras que para otras especies (como el perro) con una amplia distribución, es complicado conocer su origen exacto (Frantz et al., 2020). Esto se agudiza más, cuando existen casos de distintos eventos de domesticación independientes, como p.e. en el caso del cerdo (Larson y Burger, 2013).

## 3.2. Variación genética de las poblaciones domésticas

### 3.2.1. Genética de los caracteres fenotípicos influidos por la domesticación

Hasta la fecha, se han descrito la geografía y la historia de la domesticación, pero la base biológica que subyace a tal fenómeno todavía se desconoce en su mayor parte. Indudablemente, el proceso de domesticación impuso una cierta presión evolutiva sobre las poblaciones domésticas, implicando la selección de variantes ya existentes en el ancestro salvaje así como la aparición de otras nuevas y específicas de la población doméstica.

En cuanto a caracteres morfológicos y productivos, se han producido avances en la identificación de genes candidatos a regular dichas características. Para el color del pelaje, se ha identificado una gama de mutaciones (polimorfismos nucleotídicos sencillos, inserciones, deleciones) en las regiones codificantes de diversos genes (*KIT*, *TYR*, *MC1R*, *ASIP*) y sus secuencias reguladoras (Cieslak et al., 2011). Por ejemplo, se han identificado mutaciones en el gen *KIT*, que codifica un receptor tirosina quinasa crucial para la supervivencia de los melanoblastos durante el desarrollo embrionario, que afectan a la pigmentación en cerdo, caballo y otros animales domésticos (Pielberg et al., 2002; Haase et al., 2007; Johnson et al., 2015).

Por otra parte, los estudios de genes relacionados con caracteres complejos son aún más escasos. En la oveja, por ejemplo, se ha descrito que ciertas mutaciones en el gen *Bone Morphogenetic Protein 15 (BMP15)*, un factor paracrino que estimula el crecimiento folicular, conlleva un incremento de la prolificidad (Demars et al., 2013). También, se ha descrito que la domesticación ha ejercido una selección positiva en el desarrollo del sistema inmune. Por ejemplo, el estudio del transcriptoma de la corteza prefrontal del cerdo vs. jabalí reveló que 604 genes eran expresados únicamente en cerdo doméstico y estaban enriquecidos en vías relacionadas a la respuesta inmune, metabolismo de fármacos y regulación de la respuesta a estímulos bióticos (Long et al., 2018).

En cambio, la base genética del comportamiento animal aún sigue siendo muy poco conocida, aunque el perro ha probado ser un modelo interesante para estudiar los cambios comportamentales asociados a la domesticación. Cagan y Blass (2016) encontraron variantes funcionales en genes involucrados en el desarrollo del cerebro, migración neuronal y mielinización de las neuronas, que podrían haber sido objeto de selección durante la domesticación temprana de esta especie. Estos autores describen variantes alternativas fijadas

en el perro y el lobo en genes como por ejemplo el gen *Fibroblast Growth Factor 13 (FGF13)*, cuya sobreexpresión está relacionada con el incremento del ácido  $\gamma$ -aminobutírico en neuronas, y con ello a la regulación del temor y la agresión. Además, este mismo estudio halló mediante un análisis de enriquecimiento funcional de los genes con una alta diferenciación genética entre perro y lobo, posibles genes candidatos a la selección involucrados en la biosíntesis de adrenalina y noradrenalina, que a su vez regulan la reacción de lucha-huida y el mantenimiento de la atención/vigilancia, respectivamente. Otra aproximación para desvelar los cambios genéticos relacionados con el comportamiento durante la domesticación, lo ofrecen los estudios de Bélteky et al. (2016) en el gallo silvestre, ancestro salvaje del gallo y la gallina domésticos. En este trabajo se seleccionó durante 5 generaciones una población de gallo silvestre según su nivel de temor hacia el ser humano (medido mediante una prueba en la que el gallo es sometido a la presencia humana y se evalúan sus reacciones de acuerdo a criterios como por ejemplo el nivel de vocalización, la postura corporal y el intento de huir), obteniendo una línea de alto temor y otra de bajo temor hacia el ser humano. Para comprender la base genética de este carácter, se evaluó la expresión génica del hipotálamo y se encontró 33 genes expresados diferencialmente entre ambas líneas, implicados principalmente la fisiología reproductiva del macho, funciones inmunológicas y el comportamiento. En este último grupo, destacó al gen *Double PHD Fingers 3 (DPF3)* que codifica una proteína que forma parte de un complejo regulador de la transcripción relacionado con los niveles de estrés, al gen *Prolactin (PRL)*, proteína implicada en el comportamiento materno y la sociabilidad, y el gen que codifica al receptor del ácido  $\gamma$ -aminobutírico, con un papel clave en el sistema nervioso central.

### 3.2.2. Fuerzas evolutivas implicadas en la domesticación

Los procesos evolutivos que afectan a las frecuencias alélicas en las poblaciones domésticas son los mismos que encontramos en las poblaciones salvajes, aunque la fuerza o intensidad con la que actúan no sea necesariamente la misma (Jensen y Wright, 2022). Una forma de clasificar las fuerzas evolutivas que modulan las frecuencias alélicas poblacionales consistiría en dividir las en dos categorías principales, esto es en procesos sistemáticos y procesos dispersivos (Jensen y Wright, 2022). En el primer grupo encontramos aquellas fuerzas evolutivas que influyen sobre las frecuencias alélicas con una magnitud y dirección predecibles, es decir, la migración, la mutación y la selección. En el segundo, encontramos la deriva génica, es decir, los cambios estocásticos de las frecuencias alélicas cuyos efectos son especialmente intensos en las poblaciones pequeñas y que resultan predecibles en cuanto a su magnitud, pero no en lo que

respecta a su dirección. Otro factor a tener en cuenta es la endogamia, que no altera las frecuencias alélicas, pero sí las genotípicas (aumento de la homocigosidad). La selección, la endogamia y la deriva génica han tenido un efecto marcado sobre la composición del acervo genético de las poblaciones domésticas (Jensen y Wright, 2022).

En cuanto a la selección, cabe distinguir aquella que deriva de la acción intencionada de los humanos (selección artificial) respecto de la natural. Indudablemente, la selección artificial fue aquella que intervino con mayor intensidad en el proceso de domesticación, pues mediante dicha estrategia el ser humano escogió deliberadamente aquellos individuos que debían ser preservados y también los caracteres que debían ser mejorados (Gregory, 2009). No obstante, la selección natural también ha actuado sobre los animales domésticos, ya que no todos los individuos tienen la misma capacidad para adaptarse a la cautividad y poder reproducirse, debiéndose, dichas diferencias, a factores sociales, enfermedades, deficiencias alimentarias y parasitismo (Jensen y Wright, 2022). Por otro lado, durante y después de la domesticación se produjo una “relajación” de la selección natural para ciertos caracteres, puesto que en cautividad la presión selectiva sobre ciertos caracteres que afectan a la supervivencia de los individuos en estado salvaje puede disminuir de forma sustancial (Jensen y Wright, 2022). Por ejemplo, las poblaciones domésticas suelen exhibir una disminución de las reacciones para evitar la depredación o un menor comportamiento exploratorio y una mayor diversidad de color de plumaje/pelaje respecto al ancestro salvaje (Mignon-Grasteau et al., 2005).

La deriva génica también juega un papel importante en el proceso de domesticación. Si el número de animales que formaron parte de la población ancestral a domesticar es bajo o bien se usó un número limitado de individuos como reproductores, la diversidad genética inicial sería reducida o previsiblemente disminuiría durante el proceso de domesticación (Jensen y Wright, 2022). Por su parte, la endogamia es un proceso por el cual individuos emparentados se reproducen entre sí, lo cual conlleva un aumento de la homocigosidad. La práctica de cruzar individuos emparentados ha sido, desde un punto de vista histórico, bastante común en la ganadería ya que habitualmente solo un pequeño número de individuos (particularmente machos) son escogidos como progenitores de la siguiente generación. En general el uso de un número restringido de reproductores tiene un impacto negativo en la salud y la reproducción de las poblaciones (depresión endogámica), principalmente por el aumento de la homocigosis y la acumulación de mutaciones perjudiciales en el genoma debido a la menor efectividad de la selección purificadora en cuanto a eliminar mutaciones deletéreas en las poblaciones de censo reducido (Bosse et al., 2019; Jensen y Wright, 2022).

### 3.2.3. Metodologías para el estudio genómico de la domesticación

Una gran cantidad de estudios referentes a la domesticación animal se centran en el cuándo y dónde de dicho proceso para cada especie. Mediante la realización de estudios arqueológicos, morfológicos y filogenéticos, ha sido posible identificar los ancestros salvajes de las especies domésticas y el tiempo de divergencia entre ambos grupos, así como los posibles centros de domesticación y eventos de introgresión (Wang et al., 2014). El ADN mitocondrial ha sido uno de los marcadores más usados en los estudios de domesticación, ya que presenta herencia materna y no recombina (Bruford et al., 2003). No obstante, es importante señalar que la utilidad de este marcador se halla limitada, precisamente, por su herencia matrilineal por lo que no resulta posible reconstruir la historia paterna de las poblaciones bajo estudio (Wang et al., 2014).

La integración de datos mitocondriales y del cromosoma Y ha sido útil para afinar el conocimiento de ciertos aspectos relativos a la domesticación animal. Por ejemplo, en los camélidos sudamericanos se ha podido corroborar que el guanaco y la vicuña son los ancestros salvajes de la llama y la alpaca, respectivamente (Marín et al., 2017). En el ganado caprino, el estudio del cromosoma Y sugiere una clara discrepancia entre las historias demográficas materna y paterna: mientras que el linaje paterno sufrió un cuello de botella durante el inicio de la domesticación hace 10 000 años, el linaje materno experimentó un evento similar hace 2 000 años (Xiao et al., 2021). Ello tuvo lugar durante épocas de intercambio de ganado, en el cual fueron las hembras con mejores aptitudes productivas las que aportaron una mayor contribución genética (Xiao et al., 2021). Aunque ambos marcadores han aportado información sobre la domesticación, tienen características diferentes: mientras que el ADN mitocondrial no es representativo de la diversidad genómica total y tiene dinámicas evolutivas que difieren del material genético nuclear, el cromosoma Y no tiene tanta variación como el resto del genoma lo cual limita su resolución en el contexto del análisis filogenético (Bruford et al., 2003).

Los microsatélites, repeticiones cortas en tándem del ADN, son un tipo de marcador nuclear altamente polimórfico que han sido usados en estudios de caracterización de la diversidad genética poblacional o entre razas, en estudios de *admixture* o mezcla genética, así como en la asignación de individuos a grupos poblacionales como p.e. subespecie o raza (Bruford et al., 2003). Sin embargo, su genotipado es laborioso y caro, por lo cual ya no se utilizan tan extensamente en la caracterización de la diversidad genética animal.

Los polimorfismos nucleotídicos sencillos (*single nucleotide polymorphisms* o SNPs) son marcadores genéticos (generalmente bialélicos) muy abundantes en el genoma, fáciles de genotipar y que, aun siendo menos informativos que otros marcadores moleculares (como p.e. los microsatélites), pueden ser caracterizados a gran escala mediante técnicas de secuenciación (Al-Samarai y Al-Kazaz, 2015). A su vez, estos marcadores se pueden encontrar en las regiones codificantes del ADN y tener efectos funcionales, con lo cual en algunas ocasiones resulta posible anticipar su efecto fenotípico (Koopae y Koshkoiyeh, 2014). En las últimas décadas, con la rápida evolución y mayor accesibilidad de las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) se ha logrado el ensamblado de *novo* de los genomas de diversas especies domésticas y el estudio de su variabilidad, logrando detectar millones de SNPs que han sido empleados para el diseño chips de alta densidad que permiten el genotipado automatizado y simultáneo de millares o incluso millones de SNPs (Jiang et al., 2022). Dichos chips tienen múltiples aplicaciones prácticas, entre las cuales cabe destacar: (i) la selección genómica en programas de mejora genética animal, (ii) los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para la identificación de variantes relacionadas con caracteres de interés en producción, y (iii) la genética de poblaciones para el estudio de la variabilidad genética y la huella que en la misma han dejado eventos históricos como la domesticación y la creación de razas (Fan et al., 2010). Así pues, mediante técnicas de genotipado masivo resulta posible identificar las señales que los procesos de selección han ejercido sobre la variabilidad del genoma (Fan et al., 2010). No obstante, los SNPs usados en los chips de genotipado suelen derivar de un número limitado de individuos de poblaciones específicas dentro de una especie, por lo que puede generarse un sesgo en el espectro de las frecuencias alélicas (los alelos comunes están sobrerrepresentados respecto a los que tienen frecuencias bajas o muy bajas) y se obtienen estimaciones sesgadas de la variabilidad genética, subdivisión poblacional y recombinación genética (Albrechtsen et al., 2010). Por otro lado, la moderada densidad de los SNPs en estos paneles de genotipado puede ser un factor limitante en lo que respecta a identificar las mutaciones causales responsables de la variación fenotípica observada. Hoy en día, son cada vez más los estudios que optan por resecuenciar genomas completos en animales domésticos para evitar los sesgos anteriormente mencionados (Wang et al., 2014). Este enfoque ha sido útil para detectar la huella genómica de la selección e identificar genes candidatos relacionados con caracteres productivos (Nosrati et al., 2019; Wang et al., 2021), así como para llevar a cabo estudios de estructura poblacional y estima de la diversidad genética (Qiu et al., 2015; Cheng et al., 2020).

La caracterización del transcriptoma es una fuente de información muy relevante para complementar los estudios genómicos y comprender mejor el fenómeno de la domesticación.

Por ejemplo, la secuenciación masiva de ARN (*RNA-seq*) ha sido aplicada para comparar los niveles de expresión génica en el cerebro de animales domésticos respecto a sus ancestros salvajes (Hekman et al., 2015). En dicho trabajo, se examinó el transcriptoma de la corteza cerebral considerando tres contrastes, esto es perro/lobo, cerdo/jabalí y conejo domestico/salvaje, encontrando que el estado de domesticación explicaba entre un 12 a 18% de la variación en la expresión génica cerebral. Otra investigación en cerdos indicó que, ciertos ARNs largos no codificantes (*long non-coding RNAs*) expresados en la corteza cerebral frontal podrían haber tenido algún rol en el proceso de domesticación de esta especie (Zhou et al., 2014). Finalmente, se están haciendo esfuerzos para caracterizar la expresión génica, en forma de atlas del transcriptoma, en diversos animales domésticos con la finalidad identificar patrones de expresión tejido-específicos, mecanismos reguladores, el descubrimiento de nuevas variantes y estudios de asociación con caracteres de interés económico (Liu et al., 2022; Guan et al., 2023; Teng et al., 2024). En cerdo se ha logrado caracterizar 21 subpoblaciones celulares pertenecientes a 5 regiones cerebrales (hipotálamo, lóbulo frontal, lóbulo parietal, lóbulo temporal y lóbulo occipital) a través de la secuenciación de células individuales (*single-cell sequencing*) con el fin de dilucidar los intrincados mecanismos reguladores y el espectro funcional de este órgano.

### 3.2.4. La huella de la selección

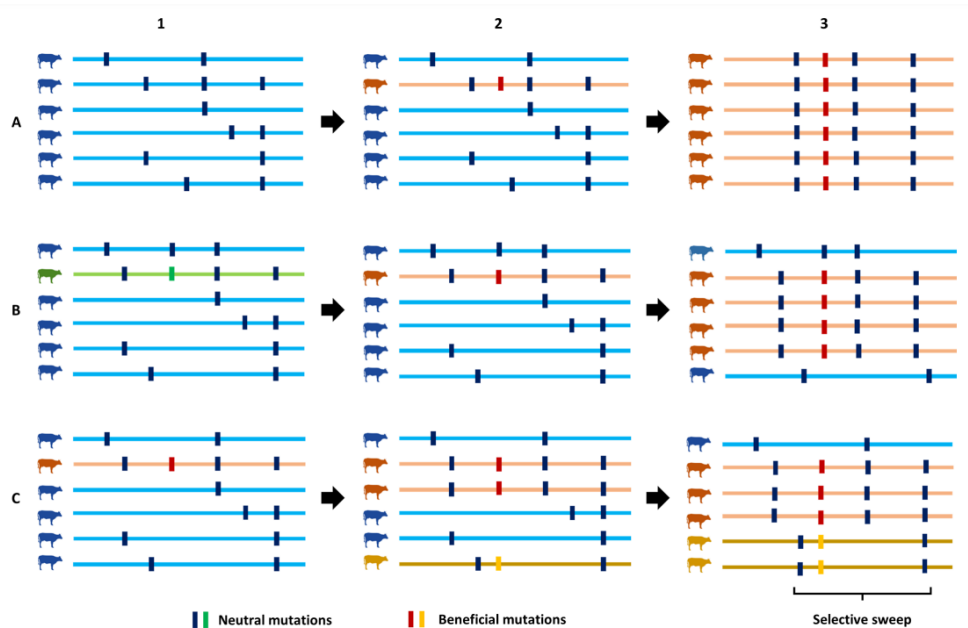
La selección ha dado lugar a importantes cambios en la morfología, productividad, reproducción, comportamiento y adaptabilidad de las especies domésticas. Dicho proceso ha dejado huellas o señales en la regiones genómicas bajo selección, así como en aquellas situadas en su proximidad (Gouveia et al., 2014; Panigrahi et al., 2023). Se habla de selección positiva para referirse a aquel evento evolutivo en el que una determinada mutación, nueva o existente, tiene efectos beneficiosos sobre el carácter seleccionado, por lo que su frecuencia aumenta a nivel poblacional. Llamamos selección positiva direccional a este tipo de fenómeno direccional y continuo a lo largo de las generaciones, hasta que dicha mutación se fija en la población (Stephan, 2016). La huella que este proceso deja en el genoma, llamada barrido selectivo, se caracteriza por una reducción de la heterocigosidad del locus bajo selección y de las regiones cercanas al mismo por el efecto de “arrastre” del desequilibrio de ligamiento (Gouveia et al., 2014). También, se observa un incremento en el desequilibrio de ligamiento, lo que resulta en la formación de grandes bloques haplotípicos en la región seleccionada junto con un incremento en el número de alelos con alta frecuencia (Biswas y Akey, 2006; Gouveia et al., 2014). Además, la selección positiva aumenta la diferenciación genética entre las poblaciones que tengan la variante seleccionada y otras poblaciones no seleccionadas, ya sea porque la variante no está

presente en las mismas o bien porque no produce una ventaja selectiva (Harris y Meyer, 2006; Panigrahi et al., 2023). En cambio, la selección negativa tiende a eliminar las mutaciones con efectos deletéreos, incluso antes de que éstas alcancen frecuencias alélicas detectables (Panigrahi et al., 2023). Así pues, las variantes deletéreas son purgadas, junto con aquellas que se encuentren en desequilibrio de ligamiento con ellas (Gouveia et al., 2014). La reducción de la variabilidad genética dependerá de la tasa de recombinación, así como de los niveles de consanguinidad (Gouveia et al., 2014; Innan y Stephan, 2003). Finalmente, en la selección balanceante o equilibradora se selecciona un conjunto de alelos a frecuencias intermedias, promoviendo así el aumento de la variabilidad genética en el locus bajo selección y los loci ligados a este (Panigrahi et al., 2023). A largo plazo, la diversidad dentro de la población se incrementa mientras que la diferenciación genética entre poblaciones disminuye (Gouveia et al., 2014).

Como ya se mencionó anteriormente, la selección positiva deja una impronta genómica que recibe el nombre de barrido selectivo (Figura 3). El estudio de este fenómeno es de principal interés en animales domésticos para dilucidar sobre qué genes actuó la selección durante y después de la domesticación. Los barridos selectivos pueden clasificarse del siguiente modo:

- Barrido selectivo “fuerte” o clásico: en este caso, una única mutación beneficiosa incrementa su frecuencia rápidamente hasta que se fija en toda la población (Saravanan et al., 2020). En este tipo de barrido, cada mutación beneficiosa tiene un único origen, existe una marcada reducción de la variabilidad en la región bajo selección y un importante aumento del desequilibrio de ligamiento (Messer y Petrov, 2013).
- Barrido selectivo “suave”: así como en el barrido selectivo fuerte un único haplotipo que contiene la mutación ventajosa es seleccionado, en el barrido selectivo suave múltiples haplotipos que contienen la mutación ventajosa son co-seleccionados, por lo que no se observa una reducción tan marcada de la diversidad o un aumento tan pronunciado del desequilibrio de ligamiento (Garud, 2023).





**Figura 3.** Los tipos de barridos selectivo. A) **Barrido fuerte o clásico:** una única mutación se fija en la población luego del proceso selectivo, B) y C) **Barridos selectivos suaves:** múltiples haplotipos son co-seleccionados y se conserva una mayor diversidad genética. Extraído de Saravanan et al. (2020).

### 3.2.5. Métodos para la detección de barridos selectivos fuertes

Para la detección los barridos selectivos a partir de datos de secuenciación o paneles de SNPs se han propuesto diversas aproximaciones metodológicas:

- **Análisis del espectro de frecuencias alélicas:** se puede definir como la distribución de las frecuencias alélicas de un conjunto de polimorfismos en una muestra finita (Panigrahi et al., 2023), proporcionando así información evolutiva (migración, selección etc.) y demográfica (cuellos de botella, efecto fundador, etc.). En base a esto se han desarrollado diferentes estadísticos que analizan el sesgo que la selección produce sobre el espectro de frecuencias alélicas. Se han puesto a punto una serie de pruebas como la D de Tajima (Tajima, 1989), la D y F de Fu y Li (Fu y Li, 1993), la H de Fay y Wu (Fay y Wu, 2000) y la Fs de Fu (Fu, 1997), las cuales no requieren clasificar las regiones analizadas en base a su funcionalidad, es decir, son apropiadas para detectar la huella de la selección tanto en regiones codificantes como no codificantes del genoma (Ronald y Akey, 2005). Por otra parte, algunas de estas pruebas (D de Tajima y la D y F de Fu y Li) solo son útiles para detectar barridos selectivos que han ocurrido dentro de un intervalo crítico de tiempo relativamente reciente, y solo son capaces de detectar selección

balanceante si esta ha actuado durante un largo periodo de tiempo en la región bajo selección (Ronald y Akey, 2005). Por ejemplo, la  $D$  de Tajima compara la diferencia entre el número promedio de diferencias entre pares de secuencias y el número de sitios polimórficos. Bajo el supuesto de neutralidad estas estimas son iguales y el valor de esta prueba es cercano a cero, mientras que un valor negativo producto de una reducción de la variabilidad es signo de selección positiva y valores positivos, en cambio, indican un aumento de la diversidad alrededor del locus debido a selección balanceante (Gouveia et al., 2014). Es importante aclarar que hay que ser precavido cuando se interpreta los resultados de la  $D$  de Tajima, pues las desviaciones del supuesto de neutralidad también pueden ser explicadas por eventos demográficos, como por ejemplo la expansión o estructuración poblacional.

- **Divergencia genética entre poblaciones:** dado que la selección puede aumentar la diferenciación genética en regiones específicas del genoma entre la población seleccionada y otra que no lo esté (o lo esté en dirección opuesta), se han diseñado métodos basados en la cuantificación de la divergencia génica entre poblaciones (Panigrahi et al., 2023). El índice de fijación ( $F_{ST}$ ) es uno de los estadísticos más usados para identificar la huella de la selección y se calcula en función de la diferencia de las frecuencias alélicas entre las poblaciones seleccionadas divergentemente comparándola con los valores esperados bajo neutralidad: valores altos indican una alta diferenciación genética entre poblaciones en un locus específico, lo que sugiere un posible evento de selección positiva, mientras que valores inferiores a lo esperado son compatibles con la selección balanceante (Gouveia et al., 2014; Ronald y Akey, 2005). Bajo el supuesto de neutralidad, los valores de  $F_{ST}$  están determinados principalmente por la deriva génica, mientras que la selección ejercida en un locus causa desviaciones de los valores de este estadístico en el gen bajo selección y las regiones cercanas (Ronald y Akey, 2005). Además, la diferenciación genética entre poblaciones es sensible a factores demográficos, tales como el flujo génico entre las poblaciones analizadas o la deriva génica (Harris y Meyer, 2006). Por esta razón, un enfoque para distinguir si la diferenciación genética ha sido producida por la selección o bien por algún evento demográfico consiste en obtener los genotipos de un número suficiente de marcadores genéticos, de modo que sea posible construir una distribución de los valores de  $F_{ST}$  a través de todo el genoma que pueda ser usada como marco de referencia para detectar diferencias significativas (Panigrahi et al., 2023).
- **Magnitud del desequilibrio de ligamiento:** como se describió anteriormente, la selección positiva implica el aumento en los niveles de desequilibrio de ligamiento en

las regiones bajo selección (Harris y Meyer, 2006). Sin embargo, estas señales de la selección suelen ser transitorias, ya que la recombinación rompe rápidamente estas asociaciones una vez el locus bajo selección se fija en la población (Gouveia et al., 2014). Los estadísticos desarrollados para detectar un aumento del desequilibrio de ligamiento suelen medir la frecuencia y la diversidad haplotípica así como el nivel de desequilibrio de ligamiento entre pares de SNPs (Panigrahi et al., 2023). Al cuantificar la diversidad del haplotipo que tiene la variante seleccionada, se espera encontrar menores niveles de diversidad genética en los haplotipos que tengan la supuesta variante favorable en comparación con aquellos haplotipos que carecen de tal alelo (Harris y Meyer, 2006). Por ejemplo, la prueba LRH (de “*Long-range haplotype*”) desarrollada para detectar eventos de selección recientes se basa en la relación entre la frecuencia alélica y el nivel de asociación entre el alelo de interés en un locus dado con múltiples genes situados a cierta distancia del locus seleccionado (Sabeti et al., 2002). Bajo el modelo de evolución neutra, una nueva variante requiere un tiempo significativo hasta alcanzar altas frecuencias en la población y el desequilibrio de ligamiento decae rápidamente alrededor de la nueva variante producto de la recombinación (Sabeti et al., 2002). Por lo general, un alelo tendrá un estrecho rango de desequilibrio de ligamiento, pero en caso de un evento de selección, la frecuencia alélica aumentará drásticamente, la recombinación no será capaz de romper la asociación del haplotipo que contenga el alelo bajo selección y el alelo tendrá un amplio rango de desequilibrio de ligamiento (Sabeti et al., 2002). Con este método la disminución del desequilibrio de ligamiento alrededor del locus estudiado, dependiente de la recombinación, se usa para detectar huellas de la selección.

### 3.3. El proceso de domesticación del cerdo

#### 3.3.1. Origen evolutivo del jabalí (*Sus scrofa*)

Los suidos (*Suidae*) son una familia de mamíferos, del orden Cetartiodactyla, cuyo origen se remonta al menos a unos 20 millones de años (Ma). Esta familia incluye 5 géneros y 17 especies que han logrado colonizar una diversa gama de hábitats en África, Asia y Europa, y que además han interactuado con la especie humana hasta la domesticación de uno de sus miembros, *Sus scrofa*, el jabalí y cerdo doméstico (Frantz et al., 2016).

Dentro de esta familia, encontramos al género *Sus* compuesto por diversas especies que surgieron hace 3 a 5 millones de años en el Sudeste Asiático Insular (Malasia, Sumatra, Java,

Borneo y Filipinas) durante los inicios del Plioceno (Frantz et al., 2013; Wehr, 2021). Entre dichas especies cabe destacar *Sus scrofa*, de la cual descende el cerdo doméstico, así como *Sus celebensis*, *Sus verrucosus*, *Sus cebifrons*, *Sus philippensis* y *Sus barbatus* (Ramos-Onsins et al., 2014). A comienzos del Pleistoceno, aproximadamente hace 1-2 millones de años, el jabalí (*Sus scrofa*) comenzó su expansión fuera del Sudeste Asiático Insular, extendiéndose por el continente Euroasiático y también el Norte de África, a la vez que sustituía a otras especies de suidos (Liu et al., 2019). Poco después de esta gran expansión poblacional, se forman los linajes europeos y asiáticos de jabalí hace 1 Ma, lo cual es evidente al observar la elevada divergencia genética entre los ejemplares europeos y asiáticos (Groenen, 2016). Posiblemente, la separación de ambos linajes fue producto de la disminución de la temperatura durante el periodo Calabriense, lo que provocó el aislamiento de las poblaciones de jabalí a lo largo de Eurasia (Frantz et al., 2013).

Según Frantz et al. (2013), esta división poblacional entre jabalíes asiáticos y europeos se produjo durante el período Plio-Pleistoceno hace 0.6 millones de años, en un periodo de largos intervalos glaciales y cortos periodos interglaciares que obligaron a las poblaciones de *Sus scrofa* a permanecer en pequeños refugios aislados. En el contexto asiático hay una clara diferencia en la estructura genética entre los jabalíes del norte de Asia (Norte de China, Tíbet y Japón) y del sur de Asia. En Europa, las regiones peninsulares del sur del continente (Península Balcánica, Península Ibérica, Península Itálica) sirvieron de refugio para el jabalí y otras especies durante las glaciaciones del cuaternario, produciéndose la recolonización de Eurasia una vez el clima fue más cálido (Célio-Alves et al., 2010; Niedziałkowska et al., 2021).

### 3.3.2. La domesticación del cerdo

Es evidente que *Sus scrofa* tuvo un notable éxito evolutivo, probablemente debido a su gran capacidad reproductiva, plasticidad para adaptarse a diversas condiciones ambientales, dieta poca exigente y escasez de depredadores (Barrios-García y Ballari, 2012). Estos rasgos, junto a una estructura social gregaria matrilineal y un temperamento generalmente poco agresivo, facilitaron la domesticación de la especie (Wehr, 2021). Se dice que el jabalí fue domesticado principalmente por la vía comensalista, cuando este invadió los nichos antropogénicos, aunque también es posible un escenario de domesticación por la vía de presa o una combinación de ambas vías (Price y Hongo, 2020). Además, se señala que la amplia distribución geográfica del jabalí, la fácil adaptación a múltiples ambientes y su atracción por los asentamientos humanos contribuyeron a que se produjeran eventos de hibridación con el cerdo doméstico, aumentando así la diversidad de las poblaciones porcinas (Price y Hongo, 2020).

Muchos autores señalan que *Sus scrofa* fue domesticado de forma independiente hace 9.000 mil años en al menos dos centros de domesticación en Oriente Próximo y China (Giuffra et al., 2000; Groenen et al., 2012; Larson et al., 2005). La población domestica habría llegado a Europa desde el Creciente Fértil durante el Neolítico (Larson et al., 2007), y por procesos de hibridación posteriores con la población salvaje local, este linaje oriental habría sido reemplazado rápidamente por el europeo (Larson et al., 2007; Ottoni et al., 2013; Ramos-Onsins et al., 2014; Caliebe et al., 2017; Frantz et al., 2019).

En el Este Asiático, algunos autores han descrito la posible existencia de múltiples centros de domesticación p.e. en los valles del río Mekong y del Rio Yangtze, y en el norte de China en la meseta Tibetana-Qinghai, sin que se descarten posibles eventos de domesticación independientes en la India y la península del Sudeste Asiático (Wu et al., 2007; Larson et al., 2010; Cai et al., 2019).

Tras su domesticación, las prácticas del manejo y cría moldearon el fenotipo del cerdo tanto en Asia como en África y Europa. Por ejemplo, mientras que en Europa se practicaba un sistema de explotación bastante extensivo que permitía el desarrollo de unas extremidades de mayor longitud, los sistemas más intensivos usados en Asia (p.e. uso de jaulas) limitaron dicho carácter (Wehr, 2021). Sin duda, el contexto de cría de cada continente afectó diferencialmente a la selección de ciertos caracteres, aunque es indudable que existen similitudes, entre poblaciones europeas y asiáticas, en cuanto a la selección de fenotipos como el color del pelaje o la docilidad (Groenen, 2016).

No es hasta finales siglo XVIII que el aumento de la demanda de carne llevó a la adopción de estrategias para el desarrollo de razas porcinas más productivas (crecimiento rápido, prolificidad, maduración precoz, etc.), especialmente en Gran Bretaña durante el inicio de la Revolución Industrial (Wilkinson et al., 2013). En Gran Bretaña, aparte de practicarse una intensa selección para caracteres productivos, hubo una importación masiva de razas porcinas chinas para mejorar las capacidades maternas, el engrasamiento, la prolificidad y una mejor adaptación al confinamiento, lo que dio origen a diversas razas con fenotipos que se ajustaban satisfactoriamente a la demanda productiva existente (Wilkinson et al., 2013; Bosse et al., 2014; Teletchea, 2019).

## 3.4. Genómica porcina y su aplicación al estudio de la domesticación

### 3.4.1. Análisis del genoma porcino

Los esfuerzos del Consorcio de Secuenciación del Genoma Porcino (de “*Swine Genome Sequencing Consortium*”) permitió, inicialmente a través de la secuenciación Sanger de cromosomas artificiales bacterianos y, en etapas posteriores del proyecto, mediante la secuenciación de nueva generación, la obtención de un genoma de referencia a partir de una hembra de raza Duroc (Groenen et al., 2012). El ensamblaje del genoma porcino reveló que la tasa de mutación de los genes codificantes de proteínas era similar a la encontrada en otros mamíferos (humano, perro, caballo, bovino), y que aquellos genes que han evolucionado más rápido están implicados en la percepción sensorial y procesos inmunológicos y defensa del huésped (Groenen et al., 2012). Groenen et al. (2012) también estudiaron la historia evolutiva de *Sus scrofa* mediante la secuenciación del genoma de jabalíes y cerdos domésticos de diferentes áreas geográficas localizadas en Eurasia. Estos autores indicaron que existía una mayor diversidad nucleotídica en los individuos provenientes de Asia y los estudios filogenómicos revelaron la separación entre los linajes europeo y asiático.

A partir de la publicación del genoma de referencia de *Sus scrofa*, múltiples individuos han sido secuenciados. Ello ha permitido estudiar la variación y evolución del genoma de esta especie así como la identificación de regiones genómicas con huellas de la selección (Groenen, 2016). Cabe destacar que se han detectado barridos selectivos dentro de regiones sin genes anotados, ya sea por una anotación incompleta del genoma porcino o porque estas regiones candidatas a la selección contengan elementos funcionales (p.e. enhancers) intergénicos (Groenen, 2016). Sin duda, la anotación funcional de elementos reguladores del genoma porcino enriquecería los estudios de selección y posibilitaría la identificación de variantes causales asociadas a caracteres complejos relacionados con la domesticación porcina o fenotipos de interés económico (Pan et al., 2021). Pan et al. (2021) encontraron señales de selección en los promotores de genes específicos de la corteza cerebral, y sugieren que estas huellas de la selección en los promotores de genes estarían relacionadas con la modulación del comportamiento.

Estos nuevos enfoques complementan los análisis de selección tradicionales, con el fin de obtener un mayor conocimiento de la domesticación porcina.

### 3.4.2. Estudio de la huella de la selección en el genoma porcino

A nivel genético, muchos estudios se han concentrado en identificar huellas de la selección en el genoma del cerdo que expliquen la gran diversidad fenotípica de esta especie, así como las marcadas diferencias fenotípicas entre el cerdo y el jabalí:

- **Tamaño corporal:** un estudio de genotipado comparando poblaciones de cerdos y jabalíes de origen europeo y asiático reveló fuertes señales de la selección en las razas europeas, las cuales afectaban a 3 genes asociados al tamaño corporal, y además la mayoría de estas razas fueron homocigotas para el mismo haplotipo (Rubin et al., 2012). En este mismo trabajo se indicó que el gen *PLAG1 Zinc Finger (PLAG1)* y el gen *ligand dependent nuclear receptor corepressor like (LCORL)*, relacionados con el tamaño corporal en humano y otras especies domésticas, explicaban un 18.4% de la variación de la longitud corporal del cerdo. También se encontró una fuerte señal de la selección en el gen *Nuclear Receptor Subfamily 6 Group A Member 1 (NR6A1)*, en el cual se ha identificado una posible mutación con efectos causales sobre el aumento de vertebras en ejemplares domésticos. Para entender mejor la base genética del proceso selectivo sobre el tamaño corporal, Kim et al., (2015) realizaron estudios en el cerdo miniatura de Yucatán, raza seleccionada para un tamaño pequeño, con el fin de tolerar temperaturas elevadas y para su uso en el laboratorio. Estos autores indicaron que al comparar esta población con cerdos de razas comerciales (Duroc, Landrace y Yorkshire), se encontraron barridos selectivos que afectaban a genes asociados a la proliferación celular, regulación de la migración celular, ciclo celular, y otros procesos biológicos. Ejemplos de algunos genes co-localizados con señales de selección que se han descrito en el estudio de estos autores son el gen *Transforming Growth Factor  $\beta_2$  (TGFB2)* implicado en la regulación del crecimiento y el desarrollo, y el gen *Amyloid Beta Precursor Protein (APP)*, que codifica un receptor de superficie de membrana relacionado con el peso corporal en ratones. También, se ha descrito barridos selectivos en genes que codifican las *ADAM Metallopeptidase With Thrombospondin Type 1 Motif 3 y 12 (ADAMTS3 y ADAMTS12)* asociadas al tamaño corporal en razas europeas (Wilkinson et al., 2013; Ma et al., 2015). Otra investigación en razas domésticas asiáticas, halló la huella de la selección en el gen *Vasorin (VASN)*, modulador de la respuesta arterial y cuya función podría modular indirectamente el tamaño corporal durante el desarrollo embrionario (Fu et al., 2016).

- Coloración de la capa:** se ha detectado la huella de la selección en regiones implicadas en la determinación de los patrones de pigmentación. Entre los genes afectados, cabe destacar el gen *KIT* (Wilkinson et al., 2013; Ma et al., 2015) cuya variación estructural está asociada al color blanco característico de ciertas razas porcinas. El gen *Melanocortin 1 Receptor (MC1R)*, proteína que regula la síntesis de feomelanina/eumelanina, también presenta huellas de la selección en ciertas razas asiáticas, puesto que la pigmentación negra se debe a cambios en la secuencia de aminoácidos de esta proteína (Li et al., 2010; Ma et al., 2015).
- Reproducción:** También hay evidencias de señales de la selección en genes relacionados con la fertilidad, la calidad seminal, la tasa de ovulación, la implantación del embrión, el desarrollo de la placenta y la respuesta a los estrógenos y la progesterona (Xu et al., 2020; Wang et al., 2021). Por ejemplo, Fu et al. (2016) en un trabajo en el que se analizaba la huella de la selección en cerdos de la raza Black Enshi, describió señales de la selección en el gen *Insulin-like 6 (INSL6)*, expresado principalmente en el testículo por su rol fundamental en la progresión de la espermatogénesis, y cuya deficiencia produce diferentes grados de infertilidad masculina. Además, se encontraron en razas domesticas chinas, barridos selectivos en los genes que codifican las protaminas (*PRM1* y *PRM2*), necesarias para la condensación de la cromatina en espermatozoides, y en el receptor de estrógenos (*ESR1*), asociado al tamaño de camada (Wang C. et al., 2015). Otro estudio, con el objetivo de comprender la base genética de la fisiología reproductiva del cerdo durante la domesticación, abordó el análisis de 30 razas domesticas con diversos niveles de prolificidad y encontró 32 barridos selectivos que coincidían con loci de caracteres cuantitativos (QTLs) relacionados con fenotipos reproductivos en cerdos. Entre los genes candidatos a haber estado sometidos a la selección, se encontraban los genes *Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 1B (BMPR1B)* y *Bone Morphogenetic Protein 15 (BMP15)* que afectan a la fecundidad en ganado ovino (Li et al., 2017).
- Inmunidad:** como parte del proceso de domesticación, diversos genes implicados en la respuesta inmune han sido sometidos a la selección. Por ejemplo, el gen *MARCH1*, que codifica una ligasa, tiene una clara huella de la selección en cerdos domésticos asiáticos por su papel regulador en la presentación de antígenos (Zhu et al., 2017). Un estudio en el que se comparaba la raza asiática Wannan y el jabalí permitió detectar 105 genes presentes en regiones bajo selección, de los cuales la mayoría estaban relacionados con el sistema inmune, la adaptación al medio ambiente y la transducción de señales como aquellas que regulan la activación de los linfocitos T (Zhang et al., 2020). Entre los genes bajo selección que se identificaron en esta investigación se puede mencionar el gen *Zinc*



*Finger Protein 366 (ZNF366)*, que codifica una proteína de unión a ARN viral para la producción de interferón  $\gamma$  por los linfocitos T CD8<sup>+</sup>. En otro estudio, se detectó la huella de la selección en genes que intervienen en la respuesta inmune humoral así como la anti-inflamatoria, el sistema de complemento y la coagulación. Ello se hizo analizando los patrones de diferenciación genética entre razas europeas y la raza asiática Jinhua, la cual presenta una gran resistencia a enfermedades (Li et al., 2016).

**Comportamiento:** Rubin et al. (2012) hallaron huellas de la selección en los genes de las semaforinas *SEMA3D* y *SEMA3E*, proteínas reguladoras del desarrollo del axón y que podrían influenciar el comportamiento del cerdo doméstico. Amaral et al., (2011) estudiaron las huellas de la selección en razas comerciales (Landrace, Large White, Peitrain y Duroc) y encontraron barridos selectivos en regiones correspondientes a genes implicados en el desarrollo del cerebro y funciones neuronales como el gen *Protein Phosphatase 1 Regulatory Inhibitor Subunit 1B (PPP1R1B)*, que codifica una molécula de transducción regulada por dopamina que cumple funciones relacionadas con el aprendizaje y la memoria. Asimismo, un estudio más reciente ha identificado señales de selección positiva en genes posiblemente relacionados con la agresividad y el estado de vigilancia, como el gen *Kinesin Family Member 5C (KIF5C)*, una molécula implicada en el transporte de orgánulos (p.e. mitocondrias, vesículas gránulos etc.) en las neuronas, y *COQ6* que es una coenzima Q relacionado con la pérdida auditiva neurosensorial (Gong et al., 2022). Chen et al. (2017) en un trabajo centrado en el estudio de la raza asiática Rongchang encontró 449 regiones genómicas bajo selección, de las cuales 10 coincidían con genes que afectan el desarrollo cerebral, neurogénesis, diferenciación neuronal y respuesta a estímulos hormonales. Un mayor conocimiento de las funciones de estos genes podría ser clave para comprender los cambios de comportamiento que se produjeron durante la domesticación. También se ha encontrado barridos selectivos en los genes que codifican los receptores metabotrópicos del glutamato (*GRM5*, *GRM7* y *GRM8*), los cuales tienen una importante función neurotransmisora, y que podrían haber sido sometidos a la selección durante la domesticación del cerdo (Kim et al., 2015; Moon et al., 2015). De hecho, este tipo de receptores, que pertenecen a la familia mGlu III, regulan el temor y la ansiedad, por lo que podrían haber jugado un importante papel en la transición de aquellos comportamientos agresivos derivados del temor al ser humano, propios de las poblaciones salvajes, hacia una mayor docilidad (Moon et al., 2015).

### 3.4.3. Transcriptómica porcina

Con los recientes avances en la secuenciación masiva, ha sido posible caracterizar el transcriptoma de diversos tejidos en el cerdo doméstico. El proyecto PigGTEX (de “*Pig Genotype-Tissue Expression*”, <https://piggtex.farmgtex.org/>) ha desarrollado un atlas de variantes reguladoras que tiene como objetivo identificar los mecanismos moleculares que subyacen a los caracteres complejos de interés económicos que permitan la selección dirigida en programas de mejora de animales de granja (Teng et al., 2024). Este proyecto abarca una colección de 5457 muestras de ARN-seq de 34 tejidos porcinos, con al menos 40 muestras para cada uno de ellos, que están disponibles públicamente. Este catálogo de variantes genéticas extraído de datos *RNA-Seq* ha revelado, mediante la comparación con datos de la especie humana, la gran similitud en la expresión y regulación génica y la genética de caracteres complejos entre ambas especies. A su vez, el proyecto PigGTEX muestra que una parte importante de los genes no tienen una anotación funcional (13.266), y justamente estos genes sin anotación presentan un menor grado de conservación de la secuencia de ADN, menores niveles de expresión y una mayor tejido-especificidad (lo cual sugiere que codifican *long non-coding RNAs*). También, este proyecto revela que una fracción sustancial de elementos reguladores son compartidos entre tejidos, pero algunos tejidos como el testículo tienen elementos específicos. Asimismo, los datos de este proyecto han permitido identificar variantes significativamente asociadas con la expresión de genes codificantes de proteínas, la expresión exónica, la expresión de ARNs largos no codificantes y con el *splicing* alternativo.

Por otra parte, cabe destacar el *Pig Atlas* (<https://www.rnaatlas.org/>), un proyecto que se centra en la caracterización transcriptómica de los genes codificantes de proteínas en 44 tejidos porcinos a partir de 350 muestras procedentes de la raza Bama (Karlsson et al., 2022). Mediante este atlas, se han clasificado 22.342 genes codificantes de proteína de acuerdo con la distribución de su expresión y su abundancia en cada tejido. Este estudio permitió encontrar genes con expresión en un único tejido y aquellos enriquecidos en unos pocos, lo que asegura una anotación más completa de los genes porcinos. También se averiguó que los perfiles transcriptómicos del testículo y tejidos neuronales divergían de forma importante al compararlos con lo del resto de los tejidos estudiados.

La integración de estos datos transcriptómicos, junto a los análisis de selección derivados de datos genómicos permitiría, entre otros aspectos, arrojar luz sobre los mecanismos moleculares que favorecieron la domesticación en *Sus scrofa*.

## 4. Objetivos

### 4.1. Objetivo general

El objetivo general de este trabajo consiste en identificar la huella de la selección asociada al proceso de domesticación en el genoma porcino mediante la estimación de la diferenciación genética entre cerdos domésticos y jabalíes europeos y asiáticos y la complementación de dicha información con datos de expresión génica. Así pues, la huella de la selección se analizaría desde una doble perspectiva genómica y transcriptómica

### 4.2. Objetivos específicos

- Identificar genes candidatos a haber sido sometidos a un proceso selectivo potencialmente asociado al fenómeno de la domesticación mediante el estudio de la diferenciación genética entre cerdos domésticos y jabalíes procedentes tanto de Europa como de Asia.
- Caracterizar la especificidad de los patrones de expresión de los genes porcinos mediante el estudio de datos obtenidos a partir de la secuenciación masiva de ARN.
- Mediante la integración de señales selectivas y datos transcriptómicos, inferir los mecanismos biológicos que regularon el proceso de transformación fenotípica asociado a la domesticación porcina.

## 5. Materiales y métodos

### 5.1. Datos genómicos: Obtención de secuencias de genoma completo de cerdo

Se construyó un panel de 103 secuencias de genoma completo representativas de *Sus scrofa* y distribuidas en 4 grupos: EUD=cerdo doméstico proveniente de Europa, EUJ=jabalí proveniente de Europa, ASD=cerdo doméstico proveniente de Asia y ASJ= jabalí proveniente de Asia (Anexo 10.1). Dichos genomas se obtuvieron a través del cribado de las bases de datos públicas *Sequence Read Archive* (SRA, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sra>) y *European Nucleotide Archive* (ENA, <http://www.ebi.ac.uk/ena>). Para asegurar la homogeneidad del estudio, solo se usaron ficheros FASTQ con lecturas *paired-end* secuenciados mediante la tecnología *short-read* de *Illumina*.

#### 5.1.1. Procesamiento de las muestras

Los ficheros FASTQ fueron sometidos a un control de calidad usando la herramienta FastQC v.0.11.9 (Andrews S., 2010), evaluándose la calidad de la secuencia por base (*Phred score* >20), la calidad global de las secuencias (*Per Sequence Quality Scores*), el contenido de cada base en las secuencias (*Per base sequence quality*), la distribución del tamaño de las secuencias, el nivel de duplicación de las secuencias, la existencia de secuencias sobrerrepresentadas, y la contaminación por adaptadores. Para eliminar los adaptadores de las lecturas de secuenciación, se empleó el programa TrimGalore v.0.6.6 (Krueger et al., 2023). Para comprobar que los adaptadores fueron eliminados satisfactoriamente, se realizó un análisis posterior con FastQC.

El mapeo de las secuencias se realizó tomando como referencia el genoma de *Sus scrofa* (Scrofa11.1) mediante la herramienta *Burrow-Wheeler Aligner Maximal Exact Match* (BWA-MEM) v.0.7.15 (Li, 2013). El archivo SAM producto del mapeo se convirtió al formato binario BAM (*SortSam*). A continuación, se asignaron los ReadGroups (*AddOrReplaceReadGroups*), se hizo un “*sorting*” (*SortSam*) del archivo y se marcó los duplicados (*MarkDuplicates*) mediante las herramientas de Picard v.3.1.0 (<https://broadinstitute.github.io/picard/>). Por último, se volvió a hacer un *sorting* previo al análisis de variantes.

La identificación de variantes (“*SNP calling*”) se ejecutó con la herramienta informática *Genome Analysis Toolkit* (GATK) v4.1.6 (McKenna et al., 2010) con el comando *Haplotypecaller*, y usando los parámetros por defecto se generó para cada genoma el archivo con todas las posiciones genómicas gVCF. Posteriormente, se usó la herramienta *CombineGVCFs* para juntar toda la

información de los distintos genomas en un único archivo con el fin de hacer el genotipado conjunto (*joint genotyping*) de las variantes con el programa *GenotypeGVCFs*. Una vez obtenida la totalidad de las variantes, se seleccionaron para los análisis posteriores solo los polimorfismos de tipo SNP con la función *SelectVariants*, y para obtener variantes de alta calidad se usó *VariantFiltration* según los siguientes criterios: Qual (Quality) > 20, DP (Depth) > 8, MQ.

La anotación de las variantes se hizo con el programa *snpEff* v5.2c (Cingolani et al., 2012). Para construir la base de datos necesaria para la anotación génica mediante *snpEff*, se descargó el genoma de referencia de *Sus scrofa* (Sscrofa11.1) y el archivo GTF (*Gene transfer format*) con la anotación de genes Ensembl Genes v100. Una vez obtenido esto, se llevó a cabo la anotación de los SNPs y se predijo el tipo de variante genética, así como, su impacto potencial sobre la función génica.

### 5.1.2. Estructuración poblacional

Con PLINK v1.90b7.1 (Purcell et al., 2007) se realizó el análisis de componentes principales (PCA). Para ello, se convirtió el archivo VCF, con las variantes filtradas, en archivos binarios en formato PLINK con la función “-make-bed”. Además, se definió el número de cromosomas (n=19) en cerdo con la opción “-chr-set”. Esta versión de PLINK permite realizar un análisis de estructura poblacional basado en la matriz de relación estandarizada por la varianza con la opción “-pca”. Se visualizaron los datos del análisis a partir del archivo *eigenvectors* (con las coordenadas de cada individuo en cada componente principal) en RStudio v4.2.2 (RStudio Team, 2022) y mediante la utilización del paquete *ggplot2* (Villanueva y Chen, 2019).

La estructura poblacional también fue evaluada con el software ADMIXTURE v.1.3.0 (Alexander et al., 2009). Los archivos binarios en formato PLINK generados previamente fueron recodificados para asignar los alelos de cada locus a los números 1 y 2 (“-recode12”). ADMIXTURE permite estimar, mediante la aproximación de máxima verosimilitud, los distintos componentes genéticos ancestrales (K = 2,3, 4...) de un individuo a partir de datos de la variabilidad de múltiples loci. Para la visualización de los resultados se usó el paquete *Pophelper* (Francis, 2017) implementado en RStudio. Además, usando el comando `—cv ADMIXTURE`, se calculó el error de validación cruzada con el objetivo de elegir el valor de K que mejor se ajuste a nuestros datos. Con el paquete *ggplot2* en RStudio se realizó un gráfico con los datos del error de validación cruzada.

## 5.2. Detección de la huella de la selección

El archivo de variantes con los SNPs filtrados fue utilizado para calcular el índice de fijación  $F_{ST}$  de Weir and Cockerham (Weir y Cockerham, 1984). Se optó por un enfoque de ventanas deslizantes con un tamaño de 40 kb y un “deslizamiento” de 20 kb y se calculó el  $F_{ST}$  promedio con VCFtools v0.1.16 (Danecek et al., 2011). Se realizaron dos comparaciones: (i) EUD vs. EUJ y (ii) ASD vs. ASJ. La distribución de este parámetro se visualizó como un gráfico de densidad diseñado en RStudio con el paquete ggplot2.

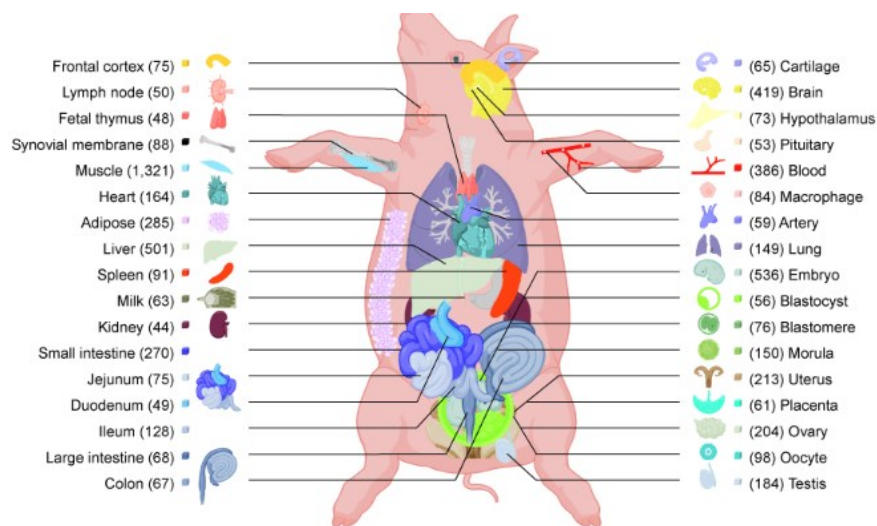
En primer lugar, se filtraron las ventanas que tenían menos de 10 SNPs, y solo se conservaron aquellas ventanas que pertenecían a cromosomas autosómicos. Se consideró que una región o ventana genómica era candidata a haber sido sometida a la selección si su valor de  $F_{ST}$  quedaba englobado en el percentil 99. Este criterio es similar al que se ha utilizado en otros trabajos parecidos (Li et al., 2014; Wang C. et al., 2015; Leno-Colorado et al., 2017), y, aunque no se basa en la significación estadística de los datos, sí que resulta útil para identificar resultados potencialmente relevantes (regiones candidatas) que merezcan ser estudiados con mayor detenimiento. Teniendo en cuenta las coordenadas posicionales de las ventanas así como el valor medio de  $F_{ST}$ , se hicieron gráficos Manhatthan con el programa RStudio y el paquete CMplot (Yin et al., 2021).

Para identificar los genes que se encontraban en las regiones genómicas candidatas a la selección, se usó el paquete biomaRt de Ensembl en RStudio (Durinck et al., 2009). Se utilizó la base de datos Ensembl Genes v100 de *Sus scrofa* (Pig Genes – Sscrofa11.1), con la opción “getBM” y tomando en consideración las posiciones de inicio y fin de cada ventana genómica, para anotar los genes contenidos en las mismas: ID de Ensembl y nombre del gen. Para visualizar el número de genes candidatos a la selección y compartidos en ambas comparaciones europea y asiática, se realizó un diagrama de Venn en <https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>.

Con los datos de los genes candidatos a la selección se realizó un estudio de sobrerrepresentación de términos de Ontología Génica (GO) por procesos biológicos en el *Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery* (DAVID) v6.8 (Sherman et al., 2022). Esta herramienta usa una prueba exacta de Fisher modificada para medir el enriquecimiento de términos anotados. Los *P-valores* obtenidos de esta prueba son ajustados (*P-ajustados*) mediante una prueba de “false discovery rate” (Benjamini y Hochberg, 1995).

### 5.3. Datos transcriptómicos: cálculo de la especificidad de la expresión tisular

A partir de los datos del proyecto *Pig Genotype-Tissue Expression* (PigGTE<sub>x</sub>) se obtuvo la matriz de expresión génica de 26 tejidos porcinos: corteza cerebral prefrontal, ganglio linfático, timo, membrana sinovial, músculo, corazón, tejido adiposo, hígado, bazo, riñón, intestino delgado, duodeno, íleon, yeyuno, intestino grueso, colon, cartílago, cerebro, hipotálamo, pituitaria, sangre, arteria, pulmón, útero, ovario y testículo (Figura 4). La base de datos PigGTE<sub>x</sub> contiene medidas de la expresión génica en transcritos por millón (TPM) y los genes, en el momento de realizar nuestro estudio, estaban anotados según el ID de Ensembl Genes v100. Así pues, se calculó la expresión media en TPM para los 31.908 genes anotados. Para ello, se usó la herramienta RStudio, con la cual se importó la matriz de expresión de cada tejido, y con la función *rowMeans* se calculó la expresión media de cada gen. Luego, se obtuvo una sola matriz con la totalidad de los tejidos, que se usó para los análisis transcriptómicos. Mediante el paquete *biomaRt* de Ensembl en RStudio (Durinck et al., 2009), con la opción “getBM”, se obtuvo para cada gen información relativa a su posición cromosómica, la posición de inicio, la posición final y el nombre del gen. Dado que la base de datos transcriptómica obtenida a partir de PigGTE<sub>x</sub> tenía la anotación de datos de Ensembl Genes v100 de *Sus scrofa* (Pig Genes – Sscrofa11.1), se usó este mismo *mart* para obtener la información mencionada anteriormente para cada gen en la base de datos de PigGTE<sub>x</sub>. Para análisis posteriores, solo se usaron aquellos genes localizados en los cromosomas autosómicos (29.000 genes).



**Figura 4.** Tejidos de cerdo doméstico a partir de los cuales se ha extraído y secuenciado ARN en el contexto del proyecto PigGTE<sub>x</sub>. Entre paréntesis se señala el número de muestras por tejido. Esta información se ha obtenido a partir del trabajo de Teng et al. (2024).

La matriz de expresión de los 26 tejidos se usó para medir la expresión tejido-específica de cada gen mediante el índice tau ( $\tau$ ), el cual se calculó con el paquete `tspex` v.0.6.1 (Camargo et al., 2020).

$$\tau = \frac{\sum_{i=1}^n (1 - x_i)}{n - 1}$$

Este índice se evaluó usando el número de tejidos analizados ( $n$ ) y la expresión  $x_i$  de cada gen en cada tejido normalizada de acuerdo a la expresión del gen en el tejido en el que más se expresa. (Yanai et al., 2005). Los valores de este índice van de 0 (genes con una expresión tisular ubicua) a 1 (expresión en un solo tejido). Se visualizó la distribución de  $\tau$  para los 29.000 genes con un histograma construido con el programa `ggplot2` en RStudio. Para valores de  $\tau$  mayores o iguales a 0.85 ( $\tau \geq 0.85$ ) se categorizó la expresión de los genes como **expresión restringida** (ER), es decir, que el gen se expresa en un número reducido de tejidos, mientras que aquellos genes con un  $\tau$  menor o igual a 0.25 ( $\tau \leq 0.25$ ), se consideraron que presentaban una expresión ubicua.

#### 5.4. Integración de datos transcriptómicos y genómicos: Asignación y recuento de genes candidatos a la selección y patrón de expresión restringido a tejidos

Para la identificación de genes candidatos a la selección y con un patrón de expresión ER, se hizo una referencia cruzada entre la base de datos con los genes localizados en las regiones genómicas candidatas a la selección (tanto en Asia como en Europa) y la base de datos con los genes con ER obtenidos a partir del cálculo del índice de  $\tau$ . Mediante el programa RStudio, se llevó a cabo un proceso de agregación (*merge*) basado en el ID de Ensembl, y se unificó la información de las 2 bases de datos mencionadas anteriormente, para asignar el valor de  $\tau$  a cada uno de los genes candidatos a la selección, así como el valor de  $F_{ST}$  de la ventana genómica en la cual se encontraba cada uno de los genes candidatos. En caso de haberse detectado el gen en más de una ventana, se usó el  $F_{ST}$  promedio. Se construyó un diagrama de Venn para visualizar qué genes candidatos a la selección y con patrón de expresión ER eran específicos de continente o bien compartidos por las dos poblaciones europea y asiática.

Un aspecto importante del trabajo consiste, en la medida de lo posible, en asignar genes candidatos a la selección que presenten un patrón ER a tejidos. Ello nos permitiría inferir si determinados tejidos están especialmente enriquecidos en el conjunto de genes ER y candidatos a la selección. Por ejemplo, si un gen candidato a la selección se expresara en un solo tejido, es decir  $\tau = 1$ , cabría asumir que el potencial evento selectivo, en caso de haberse producido, habría



actuado sobre ese tejido. Este tipo de inferencia es más complejo que lo explicado anteriormente puesto que un gen con  $\tau = 0.85$  puede expresarse en varios tejidos a la vez. Nótese, por otra parte, que los genes con expresión ubicua no aportan información útil, ya que se expresan en la mayor parte de tejidos. La asignación de genes candidatos a la selección y ER a tejidos puede hacerse de dos maneras. La más simple, consiste en asignar cada gen al tejido en el que más se expresa. Para simplificar, se supone la existencia de 3 genes con ER y 5 tejidos. En las celdas se indican valores de expresión ficticios (Figura 5).

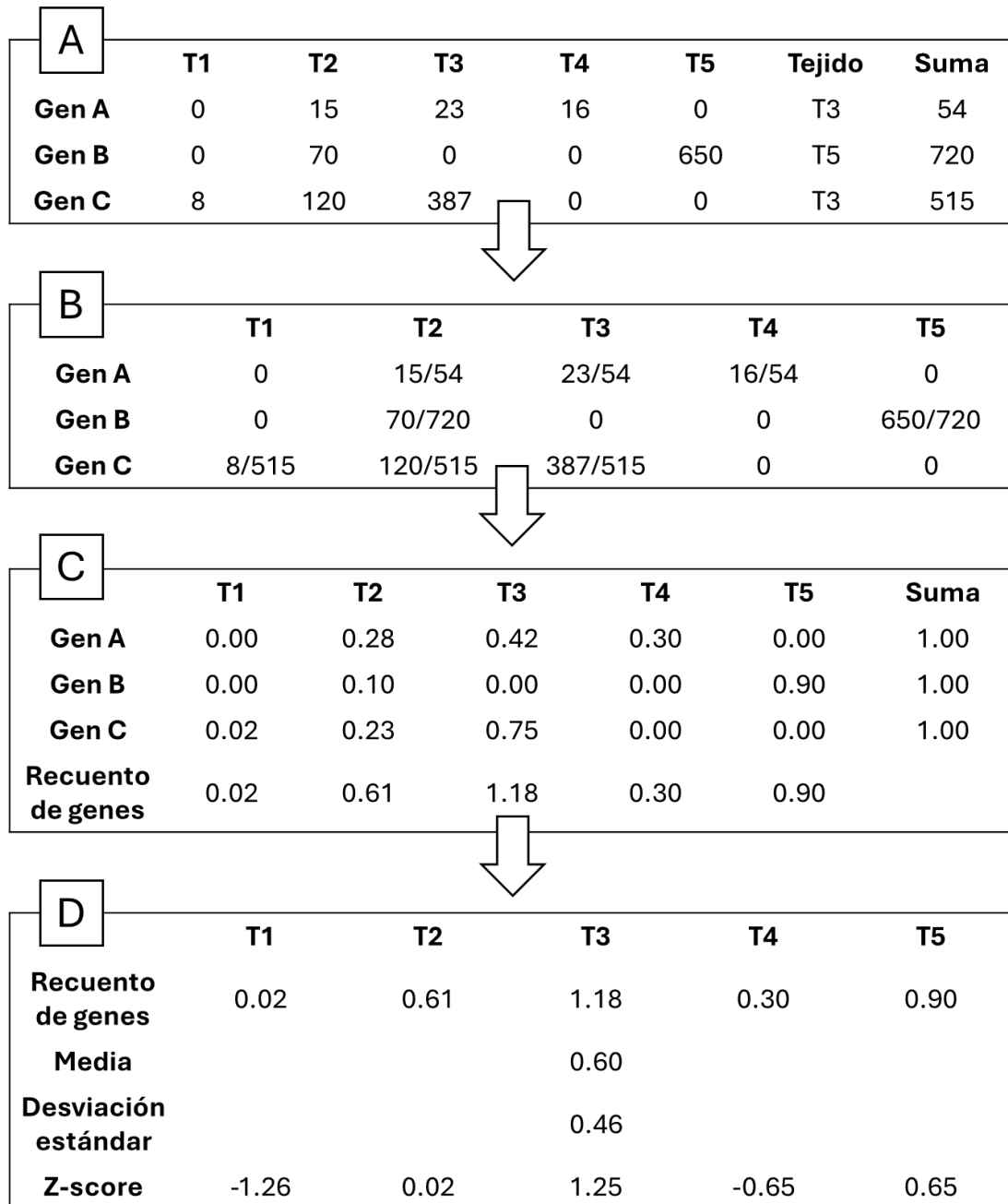


Figura 5. Ejemplo práctico para explicar la asignación y recuento de genes candidatos a la selección y con patrón de expresión restringido a los distintos tejidos porcinos

Con el procedimiento simplificado los genes A y C los asignaríamos al tejido T3, mientras que el B correspondería al tejido T5. Por tanto, T1 = T2 = T4 = 0 genes; T3 = 2 genes y T5 = 1 gen (Figura 5A).

Otra forma más equilibrada de llevar a cabo el recuento de los genes candidatos a la selección con ER asignados a cada tejido consiste en dividir el valor de expresión de cada celda por el valor SUMA, calculando por tanto el porcentaje de la expresión total del gen en cada tejido (Figura 5B). Obsérvese que ahora el valor SUMA equivale siempre a 1, ya que refleja una suma de porcentajes y no de valores absolutos. En la Figura 5C, en la parte inferior puede verse que el recuento de genes asignado a cada tejido ha cambiado. Ahora, el número de genes asignados a T3 ya no es 2, sino 1.18, y el número de genes que corresponden a T5 es 0.90. Por otra parte, los tejidos T1, T2 y T4 ya no tienen valores nulos. Este modelo de recuento es el que hemos usado en este trabajo dado que consideramos que es más adecuado que el modelo simplificado. También, se calculó el *Z-score* con los datos del recuento de genes candidatos a la selección y con patrón ER corregidos, para visualizar de manera cuantitativa el número de desviaciones respecto del recuento de cada tejido, en ambos contrastes (europeo y asiático).

$$Z - score = \frac{(Recuento\ de\ genes - media)}{Desviación\ estándar}$$

Una vez realizado el recuento de genes candidatos a la selección y con patrón ER que se asignan a cada tejido, la distribución tisular resultante se visualizó como un histograma usando el paquete ggplot2 en RStudio. De igual manera, se graficó el *Z-score* de la distribución tisular (5D).

Por otra parte, el sistema de recuento explicado anteriormente también se empleó para cuantificar el número de genes totales (candidatos a la selección + no candidatos a la selección) con patrón de expresión ER que corresponden a cada tejido. Ello se hizo para corregir el número de genes candidatos a la selección con ER asignados a un determinado tejido por el número de genes total con expresión ER para dicho tejido. El motivo de realizar esta corrección es que algunos tejidos, como por ejemplo el testículo, presentan un número muy elevado de genes con patrón de expresión ER, estén o no bajo la selección.

También, se construyó un *heatmap* que refleja los niveles de expresión de los genes candidatos a la selección y con patrón de expresión ER, que codifican proteínas y están debidamente anotados. Los niveles de expresión en TPM se clasificaron arbitrariamente en 6 categorías: "0-4", "4-20", "20-100", "100-200", "200-400", ">400". Los datos fueron representados gráficamente con el paquete ggplot2 en RStudio.

## 5.5. Estudio del gen candidato a la selección: *GRM7*

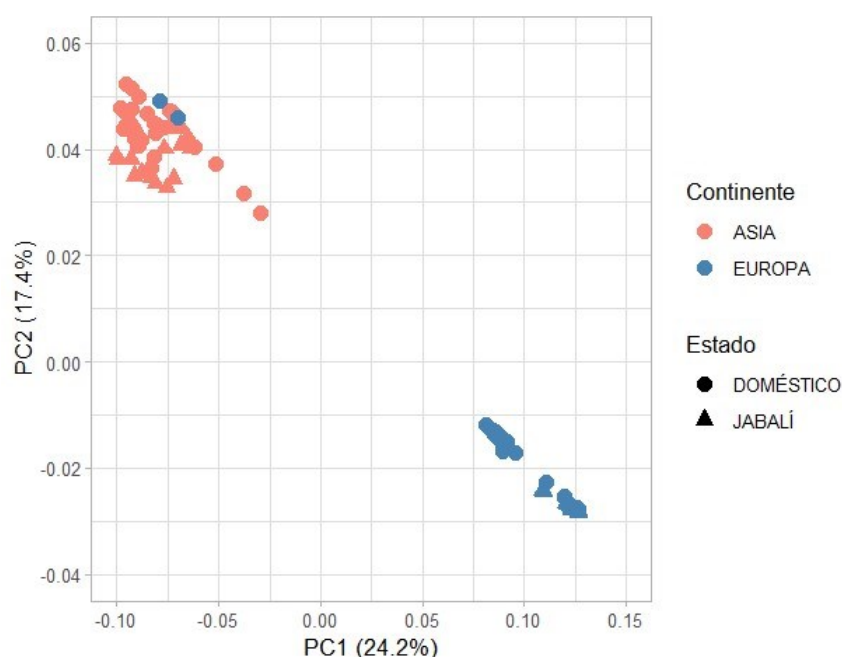
Este gen se estudió con particular detalle ya que fue detectado como gen candidato a la selección no solo en nuestro trabajo, sino también en otros estudios anteriores. Para ubicar SNPs con alta diferenciación genética entre jabalí y cerdo doméstico en el gen *GRM7*, se calculó el  $F_{ST}$  de Weir and Cockerham (Weir y Cockerham, 1984) con PLINK para cada SNP localizado dentro de dicho gen. Así pues, se realizaron dos comparaciones: (i) cerdo europeo (EUD) vs. jabalí europeo (EUJ) y (ii) cerdo asiático (ASD) vs. jabalí asiático (ASJ). El estudio se centró en las variantes con valores de  $F_{ST}$  dentro del percentil 99, ya que este es el umbral que se ha tomado en cuenta para definir las regiones genómicas candidatas a la selección. De la anotación realizada con snpEff, se obtuvo el tipo de variante y su impacto potencial sobre la función génica. Por último, para ver si alguna variante con impacto potencial en la función de este gen era exclusiva de alguna de las 4 poblaciones estudiadas, se calculó la frecuencia alélica de dichas variantes con PLINK usando el comando --freq.

## 6. Resultados

A partir de las 103 secuencias de genoma completo de *Sus scrofa*, se detectaron 61.710.727 SNPs. Luego del filtrado por calidad, se obtuvieron 61.706.958 SNPs que fueron usados en los análisis posteriores.

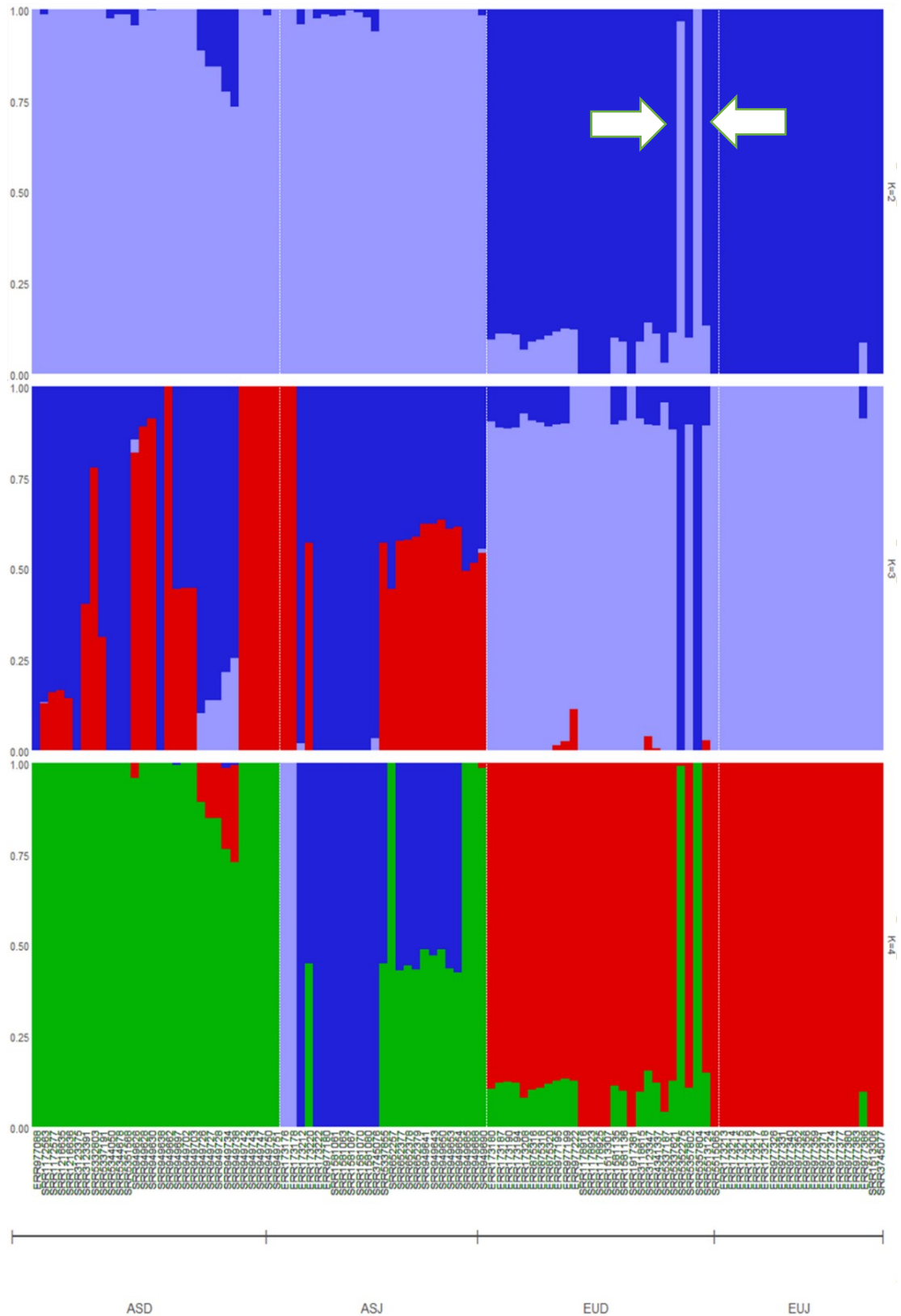
### 6.1. Estructuración poblacional

El análisis de componentes principales muestra que existe una clara divergencia genética entre los ejemplares de *Sus scrofa* de Asia y Europa. Por otra parte, la diferenciación genética entre el cerdo doméstico y el jabalí es baja, tanto en Asia como en Europa (Figura 6).

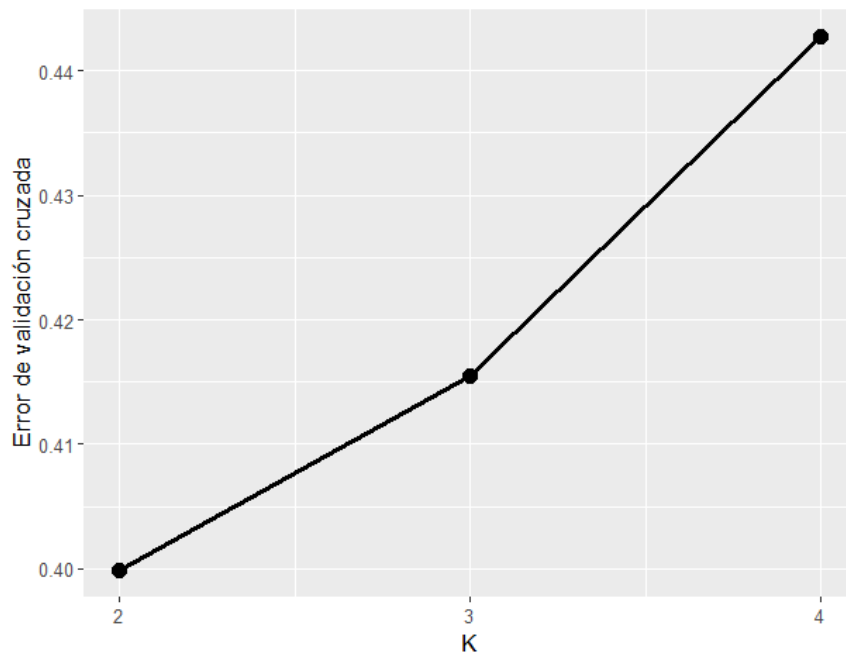


**Figura 6.** Análisis de componentes principales de 103 cerdos y jabalíes asiáticos y europeos realizado a partir de 61.706.958 SNPs.

El estudio realizado con *Admixture* para  $K = 2$  también muestra una clara diferenciación genética entre los individuos *Sus scrofa* de Asia y Europa, formando dos linajes definidos que engloban, cada uno de ellos, a jabalíes y cerdos domésticos. Para  $K = 3$  y  $K = 4$ , se observa un cierto grado de subdivisión poblacional para *Sus scrofa* asiático (Figura 7). No obstante, el número de clústeres  $K=2$  es el que se ajusta mejor a nuestros datos, dado que tiene un menor error de validación cruzada (Figura 8). A su vez, se observa que 2 cerdos domésticos de origen europeo (genomas SRR5352275 y SRR5357804) tienen un fondo genético sustancialmente asiático, por lo que fueron eliminados de los análisis posteriores. En el Anexo 10.1 puede comprobarse que estos individuos son de raza Duroc.



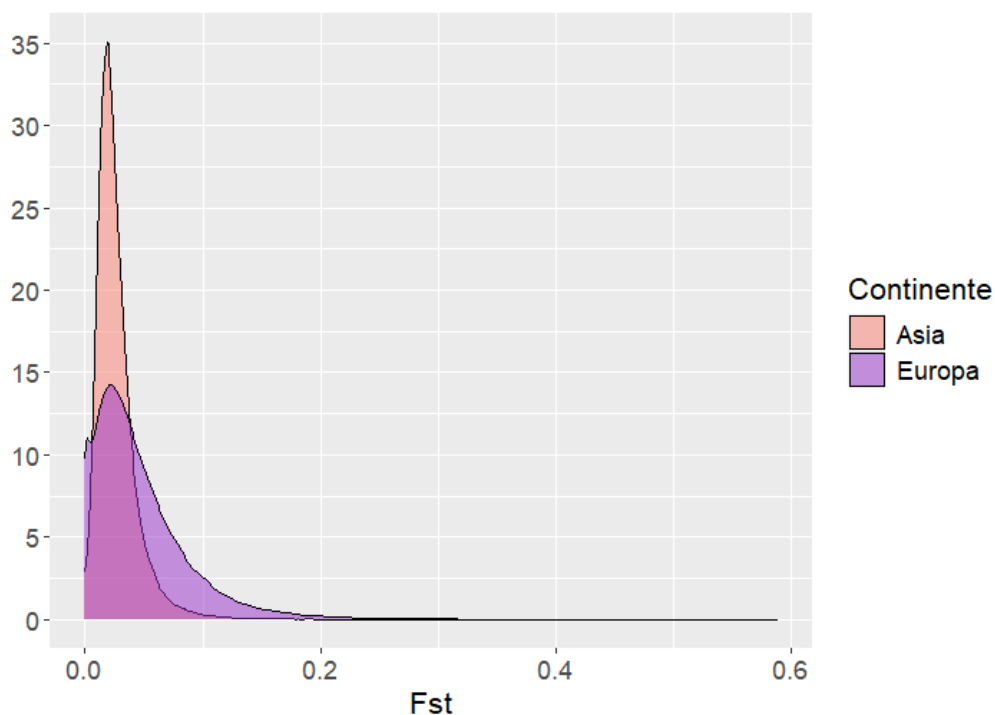
**Figura 7.** Análisis Admixture de 103 cerdos y jabalíes asiáticos y europeos. ASD: cerdo asiático, ASJ: jabalí asiático, EUD: cerdo europeo, EUJ: jabalí europeo. Las flechas indican los dos cerdos Duroc descartados por tener un fondo genético esencialmente asiático



**Figura 8.** Error de validación cruzada para el análisis de *Admixture*. Puede verse que dicho error es mínimo cuando el número de grupos/clústeres = 2

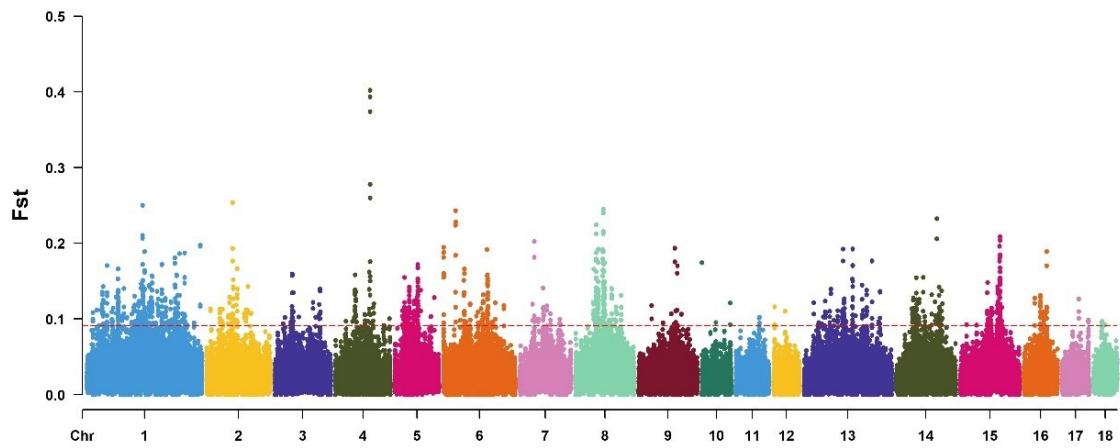
## 6.2. Detección de la huella de la selección en poblaciones europeas y asiáticas

Al analizar la diferenciación genética a escala genómica de los cerdos y jabalíes europeos, se obtuvo un valor medio de  $F_{ST} = 0.0467 \pm 0.0413$ , mientras que en Asia el coeficiente  $F_{ST}$  fue de  $0.0264 \pm 0.0177$ . La gráfica de densidad de este parámetro indica que no sigue una distribución normal, sino que existe una acumulación de los valores de  $F_{ST}$  hacia la izquierda de la distribución lo cual indica que dicha distribución está sesgada positivamente (Figura 9).

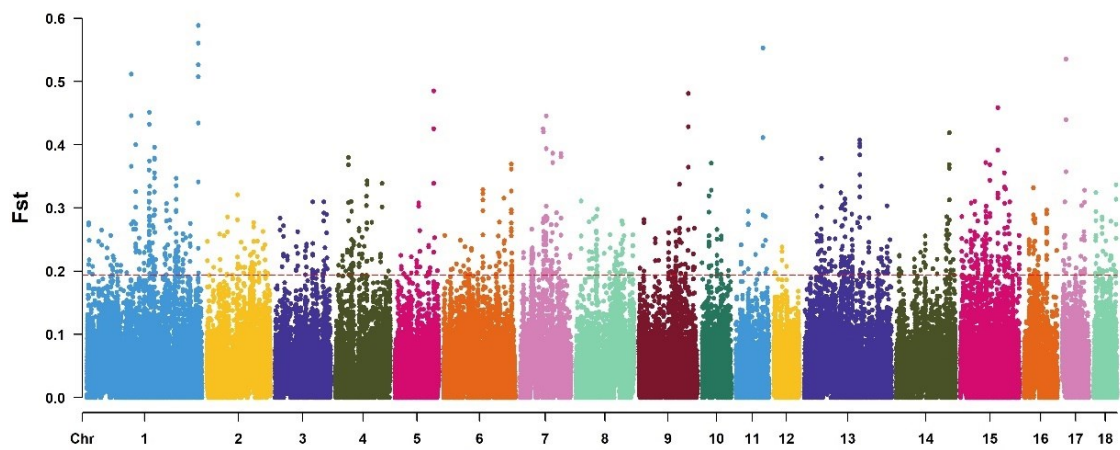


**Figura 9.** Distribución de  $F_{ST}$  por continente.

De las 113.240 ventanas genómicas analizadas en los cromosomas autosómicos de *Sus scrofa*, se consideró que aquellas regiones genómicas con un valor medio de  $F_{ST}$  dentro del percentil 99 eran candidatas a contener genes sometidos a la selección, lo cual corresponde a 1133 ventanas en cada continente. Para Asia el umbral de  $F_{ST}$ , a partir del cual se consideró que un valor podría ser relevante fue 0.0915 (Figura 10), mientras que para Europa dicho valor fue de 0.1937 (Figura 11).



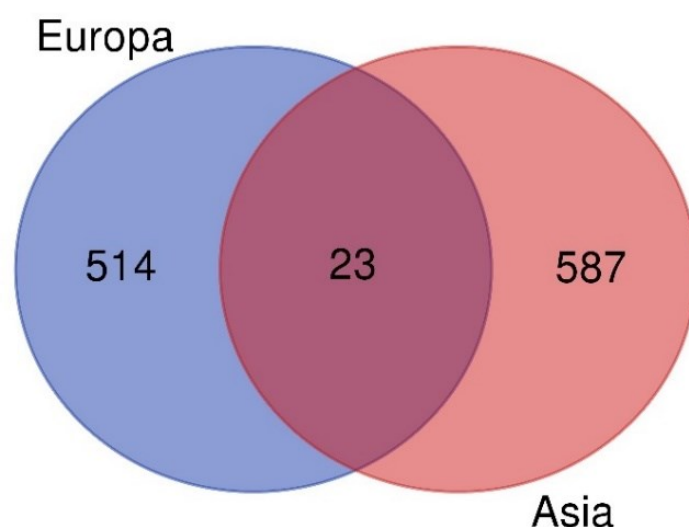
**Figura 10.** Gráfico de Manhattan para los valores de  $F_{ST}$  (eje de ordenadas) obtenidos al comparar cerdos y jabalíes asiáticos. Las posiciones cromosómicas se indican en abscisas.



**Figura 11.** Gráfico de Manhattan para los valores de  $F_{ST}$  en obtenidos al comparar cerdos y jabalíes europeos. Las posiciones cromosómicas se indican en abscisas.

Mediante esta aproximación, se detectaron 537 y 610 genes candidatos a la selección en Europa y Asia, respectivamente. De estos genes, solo 23 fueron compartidos por las poblaciones de ambos continentes (Figura 12).





**Figura 12.** Diagrama de Venn de la distribución de genes candidatos a la selección por continente.

En las Tablas 1-4 pueden verse los resultados del análisis de enriquecimiento funcional por ontología génica (proceso biológico) de genes candidatos a la selección en Europa y Asia, así como los genes asociados fenotipos de comportamiento, reproducción y crecimiento. Resulta evidente que los términos más significativos son aquellos referidos a procesos biológicos muy generales (p.e. proceso de desarrollo, proceso de organismos multicelulares), pero también se encuentran sobrerrepresentados términos como crecimiento (aunque sólo en Europa), comportamiento y reproducción, que previsiblemente han sido objeto de la selección asociada al proceso de la domesticación así como en etapas posteriores (Tablas 1 y 3).

**Tabla 1.** Análisis de enriquecimiento funcional por ontología génica (proceso biológico) de genes candidatos a la selección en Europa.

<b>Término</b>	<b>Conteo</b>	<b>P-ajustado</b>
Proceso de desarrollo	130	1.55e-08
Proceso de organismos multicelulares	138	1.77e-04
Crecimiento	26	2.31e-04
Proceso de organismo único	252	4.66e-04
Organización o biogénesis de componentes celulares	123	4.91e-04
Localización	116	4.91e-04
Regulación biológica	228	5.43e-04
Locomoción	43	7.78e-04
Comportamiento	16	0.010
Adhesión	31	0.018
Reproducción	28	0.022

**Tabla 2.** Genes candidatos a la selección en Europa e implicados en la determinación de caracteres de comportamiento, reproducción y crecimiento.

<b>TÉRMINO</b>	<b>GENES</b>
<b>COMPORTAMIENTO</b>	<i>HOMER1, DSCAM, GRP, GRID1, ITPR3, DNAAF4, OXR1, GLI3, INS, TANC1, TH, ALS2, INPP5F, SCN9A, TNFR, SCN2A.</i>
<b>REPRODUCCIÓN</b>	<i>MUS81, FOXA1, SPAG16, PIWIL2, HS6ST1, PCSK5, GLI2, INPP5B, NIPBL, ADAD1, LOC100524732, PLK4, IGF2, VPS13B, ARID5B, MAPK14, SERPINB5, SEPTIN7, PYGO1, NR6A1, TH, ZFAT, SLC9A8, GPR149, GALNTL5, PTX3, SOS1, PPARD.</i>
<b>CRECIMIENTO</b>	<i>PTPRS, CD81, CTR9, SEMA3E, BRCA1, RND2, GLI3, GLI2, ING5, NIPBL, TMEM108, TNFR, APOD, PLS1, CDKN2C, KCNJ8, DSCAM, SEMA6D, ARID5B, MAPK14, SPART, GPR149, PTX3, SOS1, EIF4G2, PPARD.</i>

**Tabla 3.** Análisis de enriquecimiento funcional por ontología génica (proceso biológico) de genes candidatos a la selección en Asia.

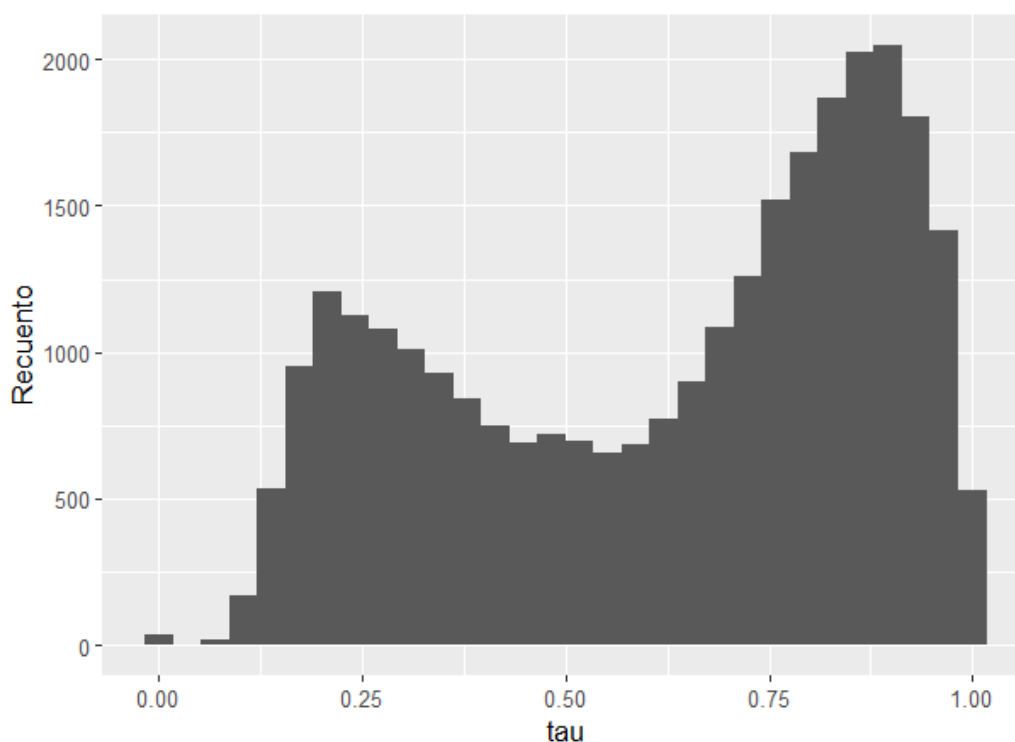
<b>Término</b>	<b>Conteo</b>	<b>P-ajustado</b>
Proceso de desarrollo	142	1.35e-4
Localización	147	3.12e-4
Proceso de organismos multicelulares	162	0.003
Organización o biogénesis de componentes celulares	148	0.003
Proceso de multiorganismos	57	0.003
Proceso de organismo único	310	0.005
Reproducción	36	0.009
Locomoción	47	0.009
Comportamiento	17	0.039

**Tabla 4.** Genes candidatos a la selección en Asia e implicados en caracteres de comportamiento y reproductivos

TÉRMINO	GENES
<b>COMPORTAMIENTO</b>	<p><i>MME, UBA6, TPBG, SLC4A10, NPY1R, ORMDL1, TBR1, ITPR3, BTBD9, MEIS2, SGSH, FIG4, ALDH1A3, CALB1, GLRB, CIC, SCN1A.</i></p>
<b>REPRODUCCIÓN</b>	<p><i>DNAH1, B4GALT1, MEI4, PLA2G3, SHB, CACNA1H, CENPC, SYDE1, LOC110259951, CCNB1, TRIM28, DHX36, HYAL3, MEIOB, SOX8, PATZ1, CCT2, PHC2, TGFB1, DMRT2, IFRD2, LIMK2, FANCA, FRS2, CABS1, ESR1, CNBD2, GLRB, AXL, CATSPERD, CDK1, GPR149, SPIRE2, BIRC6, TUBGCP4, OSBP2.</i></p>

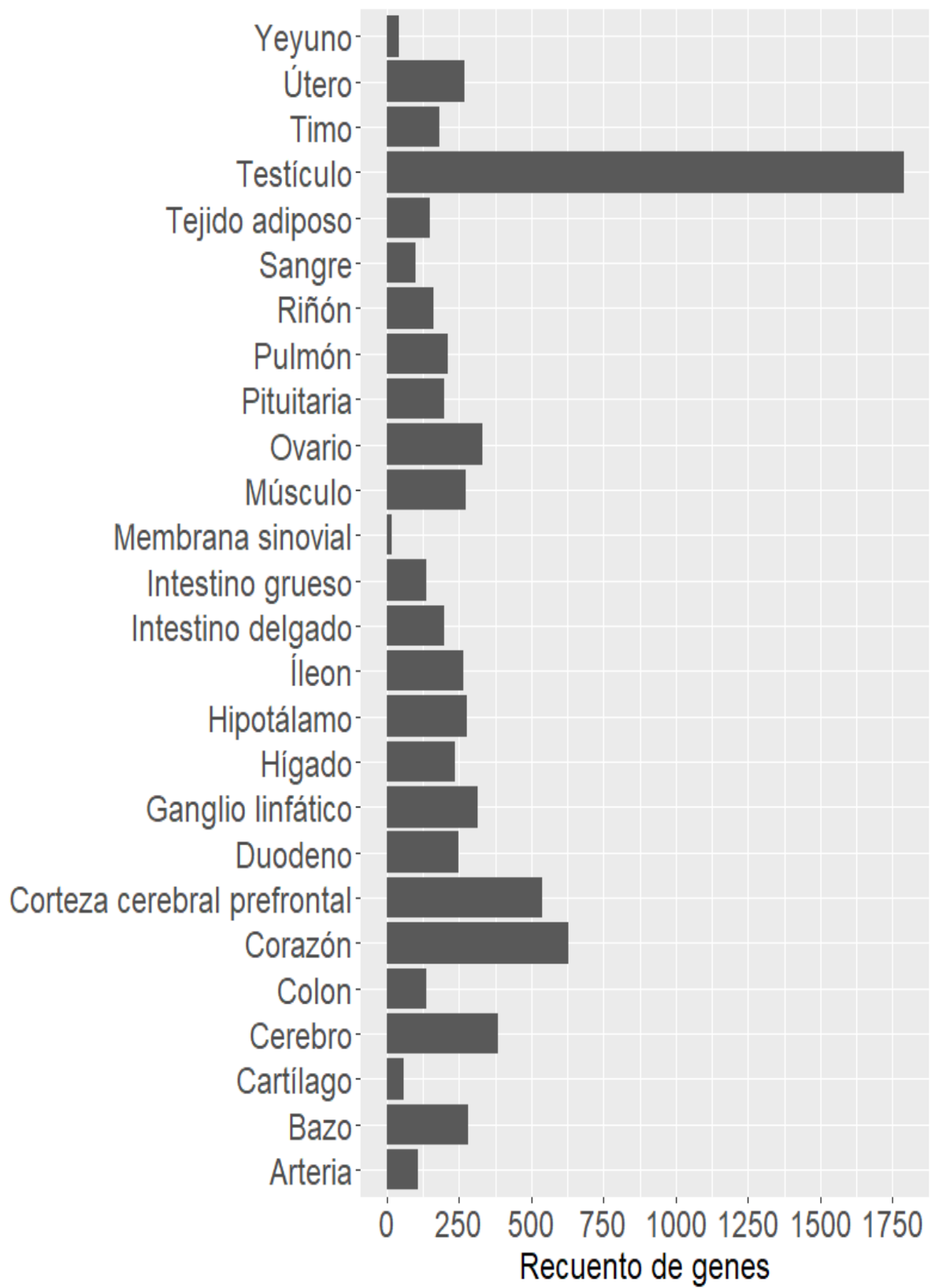
### 6.3. Patrón de expresión tisular de los genes porcinos

La especificidad tisular de los 29.000 genes expresados en los distintos tejidos porcinos fue evaluada mediante el índice de tau ( $\tau$ ). Al observar la distribución de este parámetro (Figura 13), se distingue un patrón notablemente bimodal, es decir, una fracción importante de los genes tienen un perfil de expresión ubicua ( $\tau \leq 0.25$ ), expresándose en múltiples tejidos, mientras que otra fracción igualmente relevante presenta un perfil de expresión restringido a unos pocos tejidos ( $\tau \geq 0.85$ ) o incluso a un solo tejido ( $\tau = 1$ ). De los 29.000 genes autosómicos, 7544 mostraron una expresión restringida (26.01%) y 3756 mostraron tener una expresión ubicua (12.95%).



**Figura 13.** Distribución del índice de tau ( $\tau$ ) para los 29.000 genes autosómicos en *Sus scrofa*.

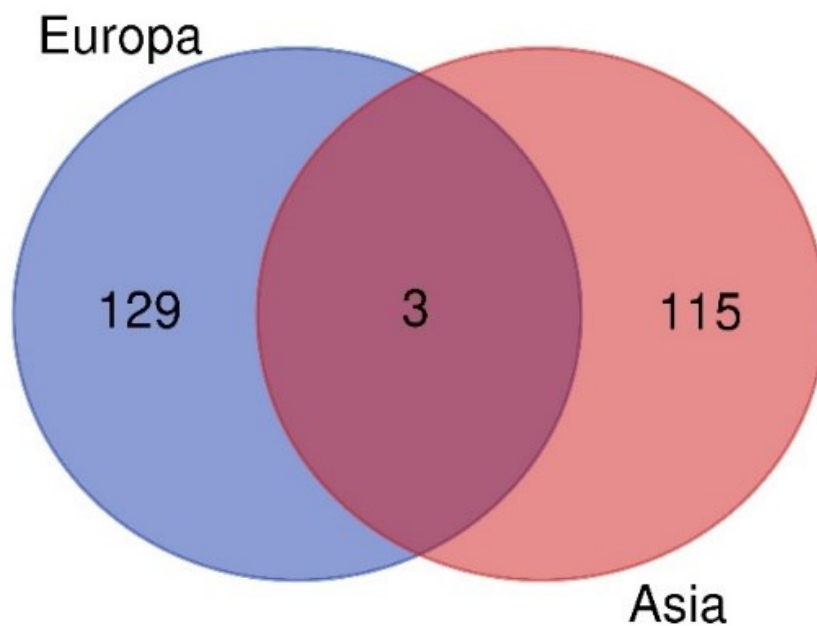
Por otro lado, para caracterizar la distribución tisular de cada gen con expresión restringida ( $\tau \geq 0.85$ ) en el transcriptoma porcino, se procedió a realizar un recuento de la forma indicada en la sección 5.4 de materiales y métodos. Como puede observarse en la Figura 14, el testículo es el tejido que tiene una mayor cantidad de genes con un patrón de expresión restringido, seguido del corazón y de la corteza cerebral frontal.



**Figura 14.** Distribución tisular de los 7544 genes con expresión restringida ( $\tau \geq 0.85$ ). En el eje de abscisas se indica el número de genes y en el de ordenadas los distintos tejidos porcinos.

## 6.4. Identificación de genes candidatos a la selección en Asia y Europa que poseen un perfil de expresión restringido

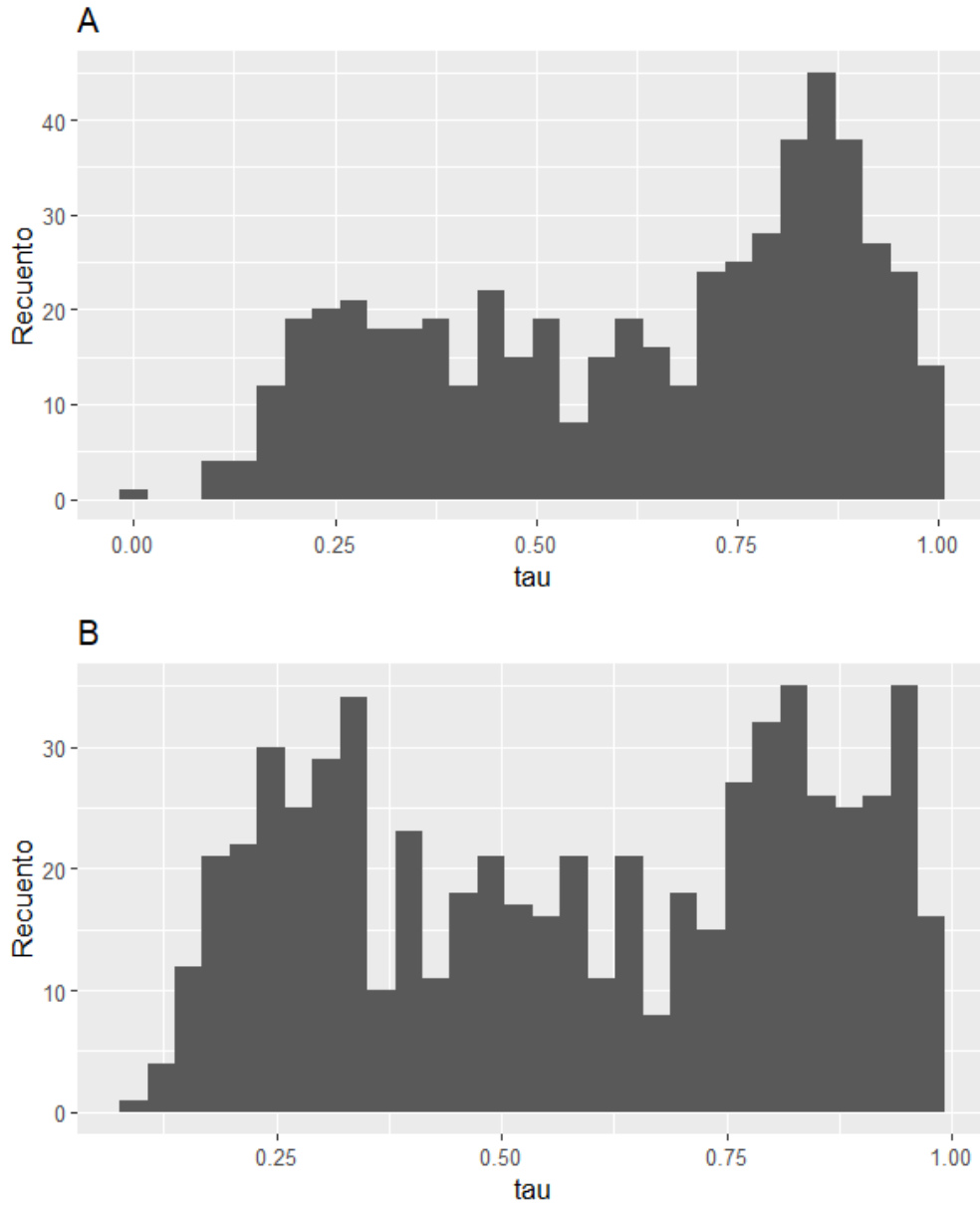
De los 537 genes candidatos a la selección en Europa, 132 (24.58%) mostraron un patrón de expresión restringido y 56 mostraron una expresión ubicua (10.43%), mientras que el resto de genes (65.09%) se expresaban en varios tejidos ( $0.25 < \tau < 0.85$ ). En Asia, por otra parte, de 610 genes candidatos a la selección 118 (19.34%) presentaron un patrón de expresión restringido y 81 expresión ubicua (13.28%), y los otros 411 genes candidatos a la selección (67.38%) tenían un índice de tau ( $\tau$ ) entre 0.25 y 0.85 (Figura 15). Del total de genes mencionados anteriormente, sólo tres (*GRM7*, *EPHA10*, *GPR149*) fueron compartidos por las poblaciones europea y asiática (Anexo 10.2 y 10.3).



**Figura 15.** Diagrama de Venn que refleja la distribución de genes candidatos a la selección y con un patrón de expresión restringida (ER,  $\tau > 0.85$ ) en cada población *Sus scrofa* asiática y europea.

Al igual que se vio anteriormente en el patrón de expresión según el índice de tau para el total de genes porcinos (Figura 13), los genes candidatos a la selección presentaron un perfil de expresión aproximadamente bimodal (Figura 16). Una fracción de dichos genes exhibe valores bajos de  $\tau$ , mostrando por tanto una expresión ubicua, mientras que hay otra fracción de genes con valores de  $\tau$  elevados y que por tanto manifiestan una alta especificidad tisular. Se observa en el contraste de Europa que los genes candidatos a la selección con un patrón de expresión

restringido predominan, desde un punto de vista cuantitativo, sobre los ubicuos (Figura 16A), mientras que en el contraste de Asia los conjuntos de genes candidatos a la selección con patrones de expresión ubicuos y restringidos presentan unas dimensiones similares (Figura 16B).

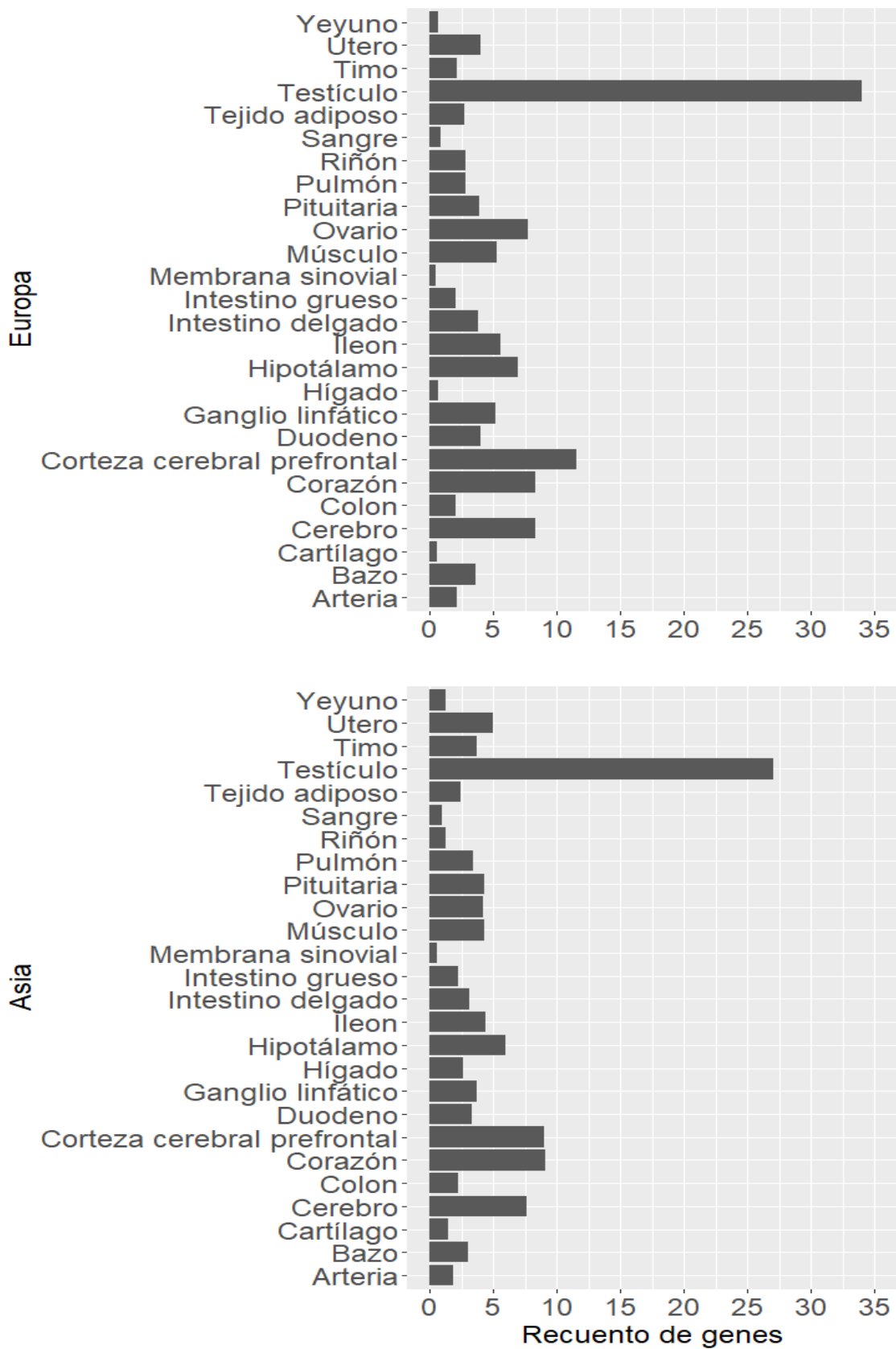


**Figura 16.** Distribución del índice de tau ( $\tau$ ) para los genes candidatos a la selección en: A) Europa y B) Asia.

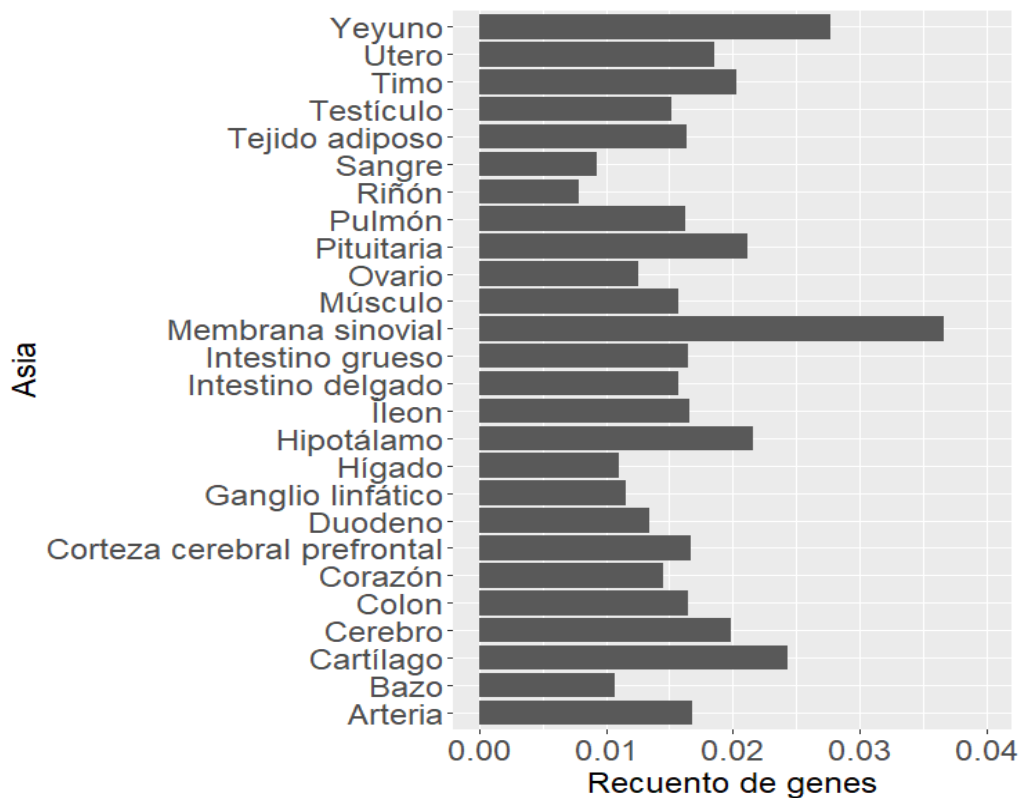
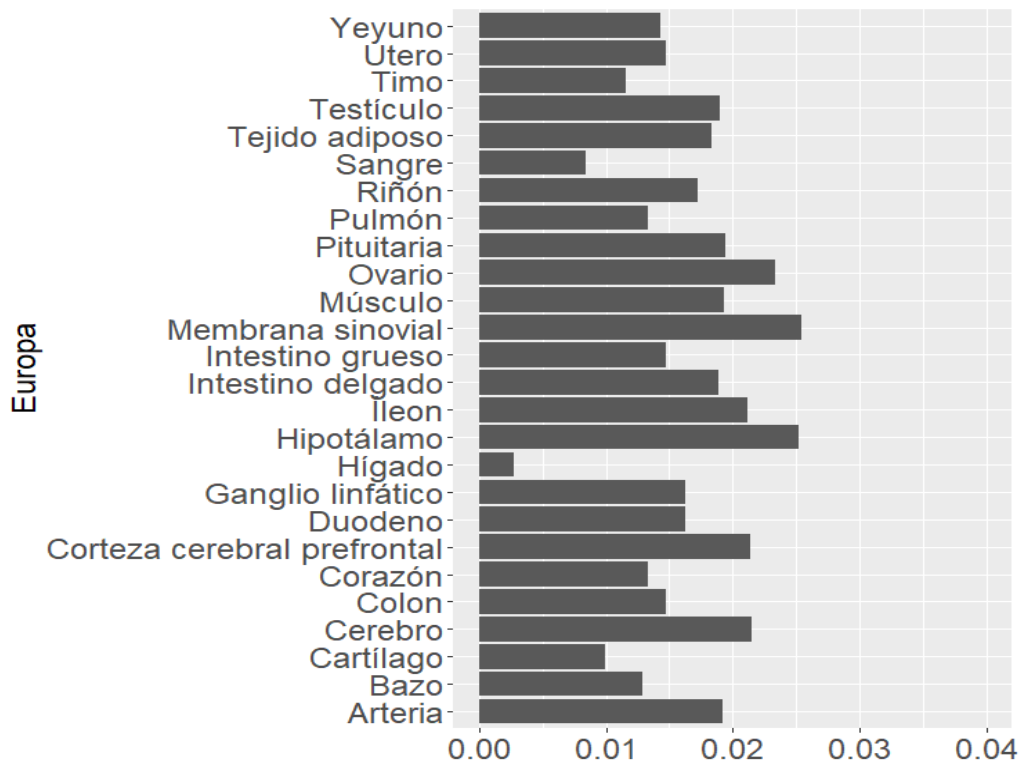
Tal como se ha explicado anteriormente, los genes candidatos a la selección con un perfil de expresión restringido a unos pocos tejidos nos pueden informar acerca de qué tejidos u órganos han sido blanco de la selección asociada a la domesticación, mientras que los genes con una expresión ubicua son menos informativos en este aspecto. En la Figura 17 puede observarse el recuento de genes candidatos a la selección y con expresión restringida, es decir con  $\tau \geq 0.85$ , asignados a cada tejido porcino. En la Figura 18, para cada tejido se ha calculado el cociente del número de genes candidatos a la selección y con patrón ER asignados a dicho tejido dividido por el número de genes con patrón ER (independientemente de que hayan sido seleccionados o no) asignados a dicho tejido. Por ejemplo, si en el tejido “arteria” hay 108.77 genes con un patrón de expresión ER y en la población *Sus scrofa* el número de genes candidatos a la selección y con un patrón de expresión ER asignados al tejido “arteria” es de 2.08504, entonces su cociente es  $2.08504/108.7700 = 0.01917$ . Este cociente nos permite detectar los tejidos enriquecidos en genes con ER candidatos a la selección corrigiendo por el número de genes con ER en dicho tejido. De no realizar esta corrección, tejidos, como p.e. el testículo, con un elevado número de genes con ER, siempre aparecerían como enriquecidos en genes candidatos a la selección y con un patrón ER.

Se estudió si algún tejido está especialmente enriquecido en genes candidatos a la selección y con expresión restringida. Se puede observar, una vez más, que el testículo, el corazón y la corteza cerebral prefrontal acumulan un elevado número de genes candidatos a la selección y con patrón ER tanto en la población asiática como en la europea, cuando no se aplica la corrección anteriormente mencionada (Figura 17). Tal como ya se ha explicado, ello se debe a que estos tejidos presentan una elevada proporción de genes (no necesariamente bajo selección) con patrones de expresión restringido (Figura 14). Por ello, tras aplicar la corrección se observa una distribución o recuento tisular más uniforme (Figura 18 y Anexo 10.4). Considerando los datos de Asia y Europa conjuntamente, los genes candidatos a la selección con expresión restringida son especialmente abundantes ( $\geq 0.015$ ) en el cartílago, el cerebro, la corteza cerebral prefrontal, el duodeno, el hipotálamo, el íleo, el intestino delgado, la membrana sinovial, el músculo, la pituitaria, el tejido adiposo, el tejido arterial, el testículo y el yeyuno (Figura 18). Tomando en cuenta el Z-score, no se encuentra un patrón claro o tejido que destaque en alguno de los continentes, a excepción de la membrana sinovial (Figura 19).

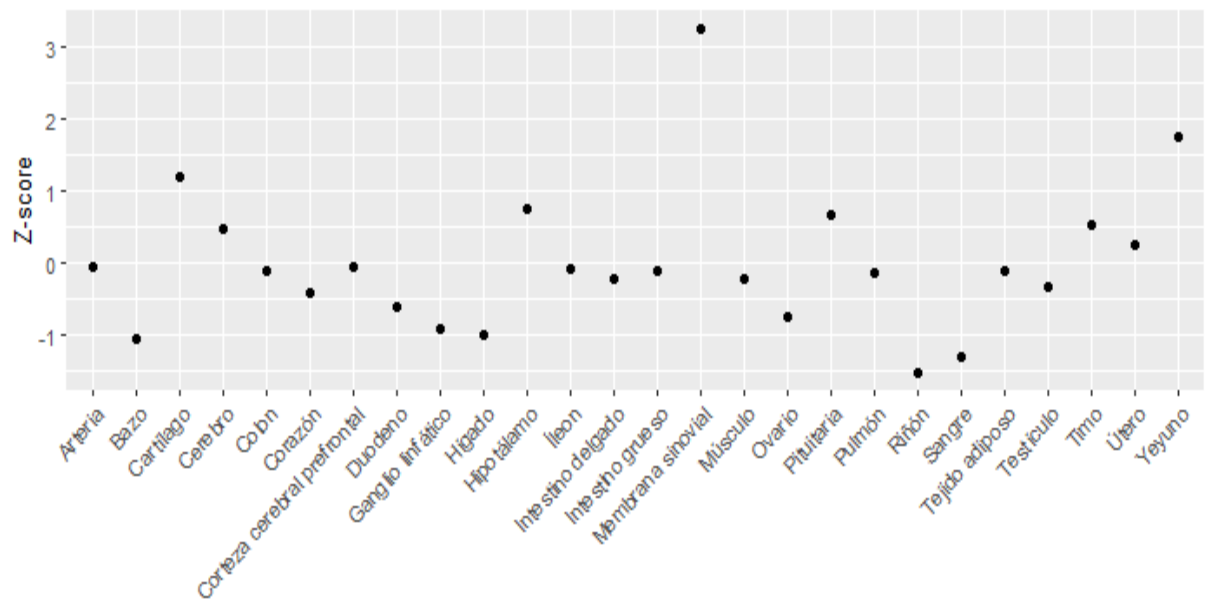




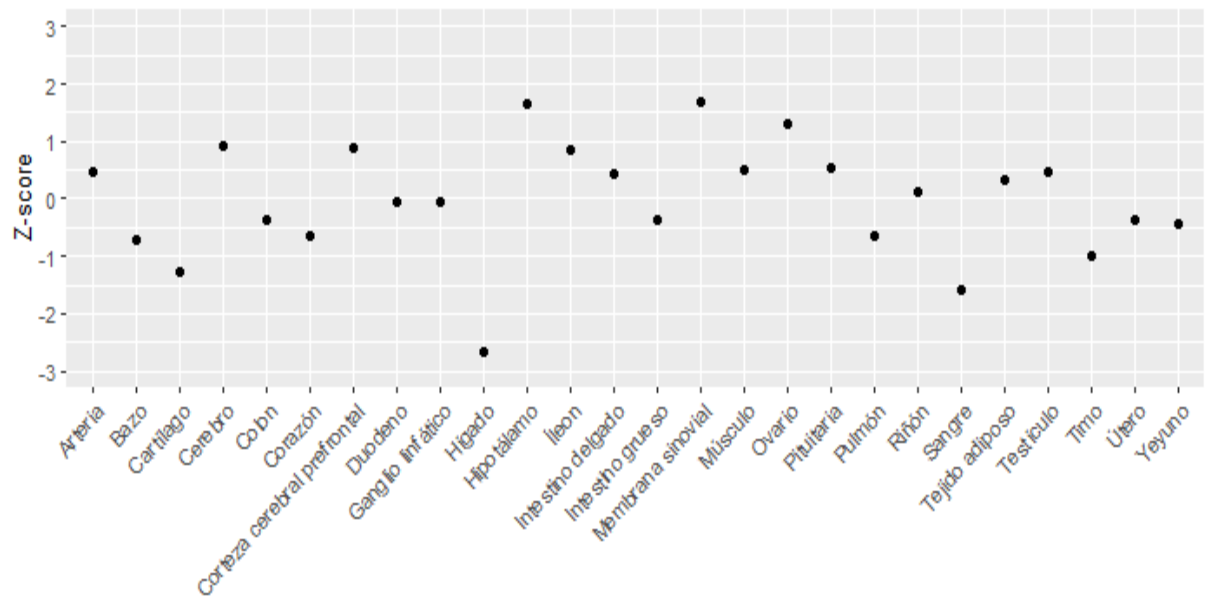
**Figura 17.** Distribución tisular de genes candidatos a la selección y con un patrón de expresión restringida en Asia y en Europa. El eje de abscisas indica el número de genes asignado a cada tejido



**Figura 18.** Distribución tisular de genes candidatos a la selección y con expresión tisular restringida en Asia y Europa, corrigiendo el número de genes asignado a cada tejido y que cumplen ambas condiciones por el número de genes con expresión restringida para dicho tejido.



Asia

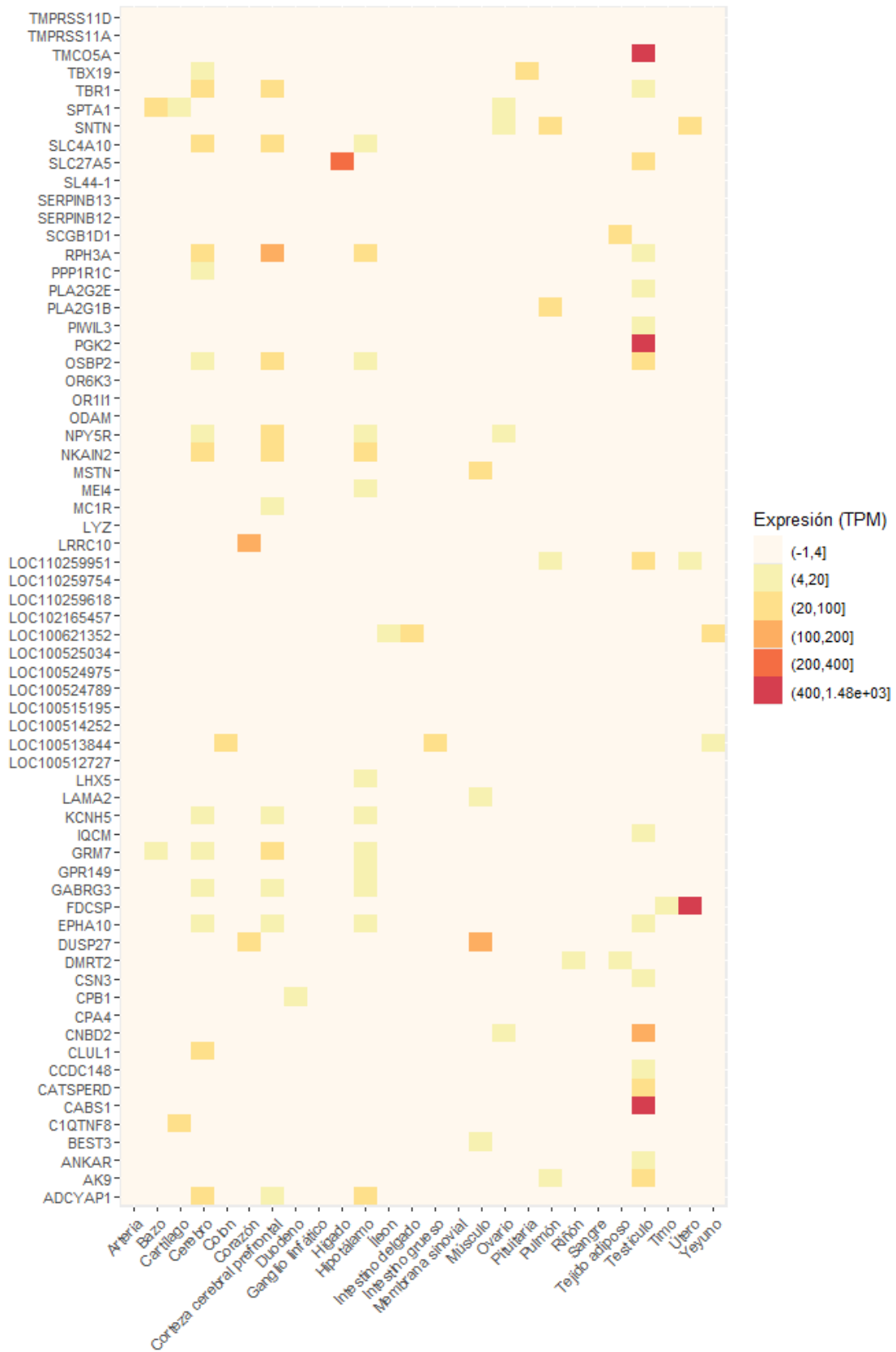


Europa

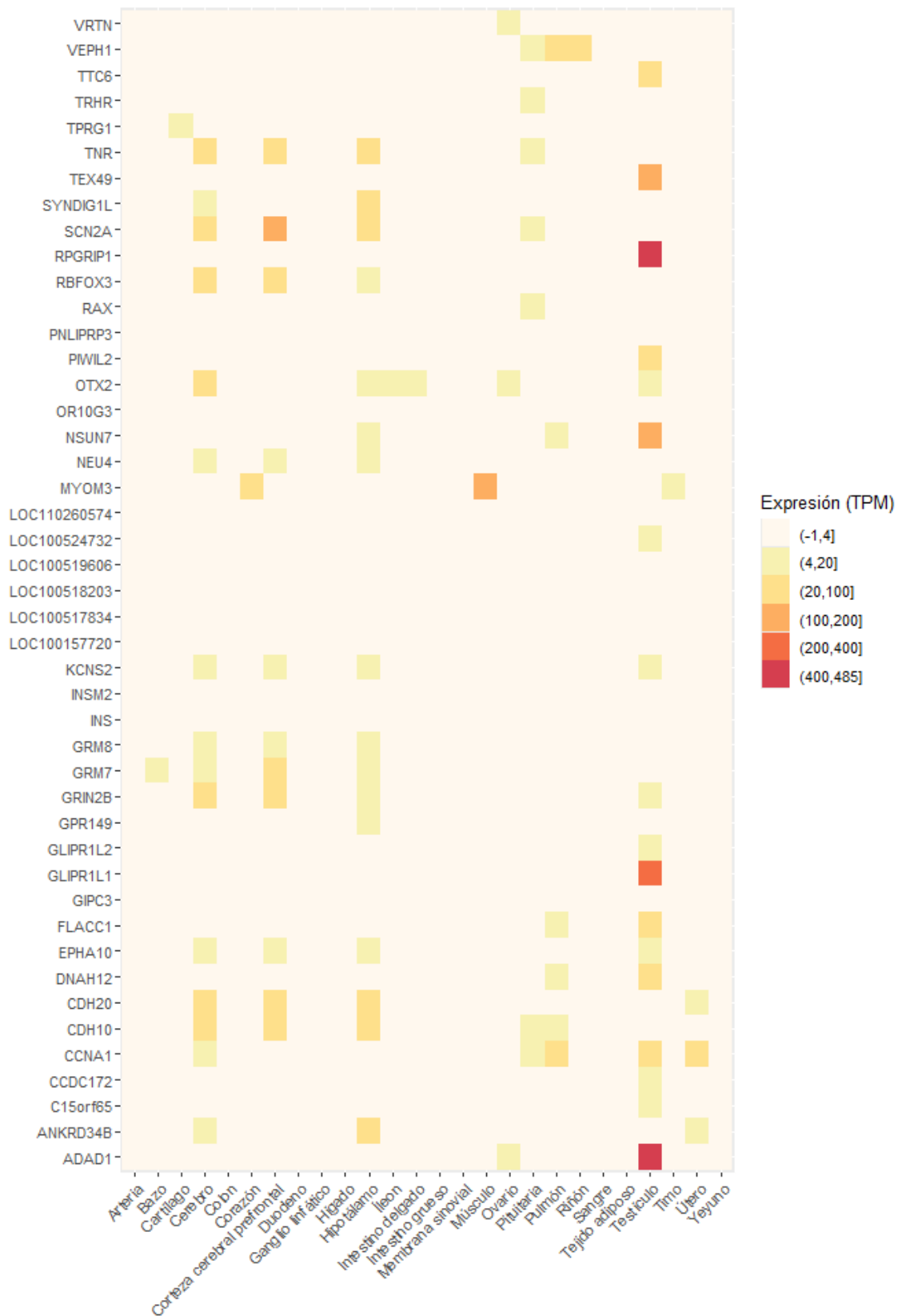
**Figura 19.** Z-score de la distribución tisular corregida de genes candidatos a la selección y con expresión tisular restringida en Asia y Europa.

## 6.5. Niveles de expresión tisular de los genes candidatos a la selección y con un patrón de expresión restringido

Aunque un gen pueda expresarse en más de un tejido, en general cabe asumir que su función es más relevante en aquellos tejidos en los cuales su expresión es mayor. Dicha asunción no está exenta de un cierto grado de simplificación, pero puede ser útil para identificar aquellos tejidos más afectados por el proceso de selección asociado a la domesticación. Así pues, se evaluó el nivel de expresión de aquellos genes candidatos a la selección, con una expresión restringida y que además cuya identidad se conoce por haber sido anotada. Para ello, de forma arbitraria, los niveles de expresión (en TPM) se clasificaron en 6 niveles. Se observa, tanto en las poblaciones de Asia como de Europa, que una fracción importante de los genes con una expresión de 4 a 20 y 20 a 100 TPM se expresan mayoritariamente en tejidos cerebrales (hipotálamo, cerebro y corteza cerebral prefrontal). Igualmente, en el testículo se observa la existencia de numerosos genes con expresiones mayores a 400 TPM (Figuras 20 y 21).



**Figura 20.** Niveles de expresión (en TPM) de genes codificantes de proteínas candidatos a la selección y con expresión restringida en la población *Sus scrofa* de Asia.



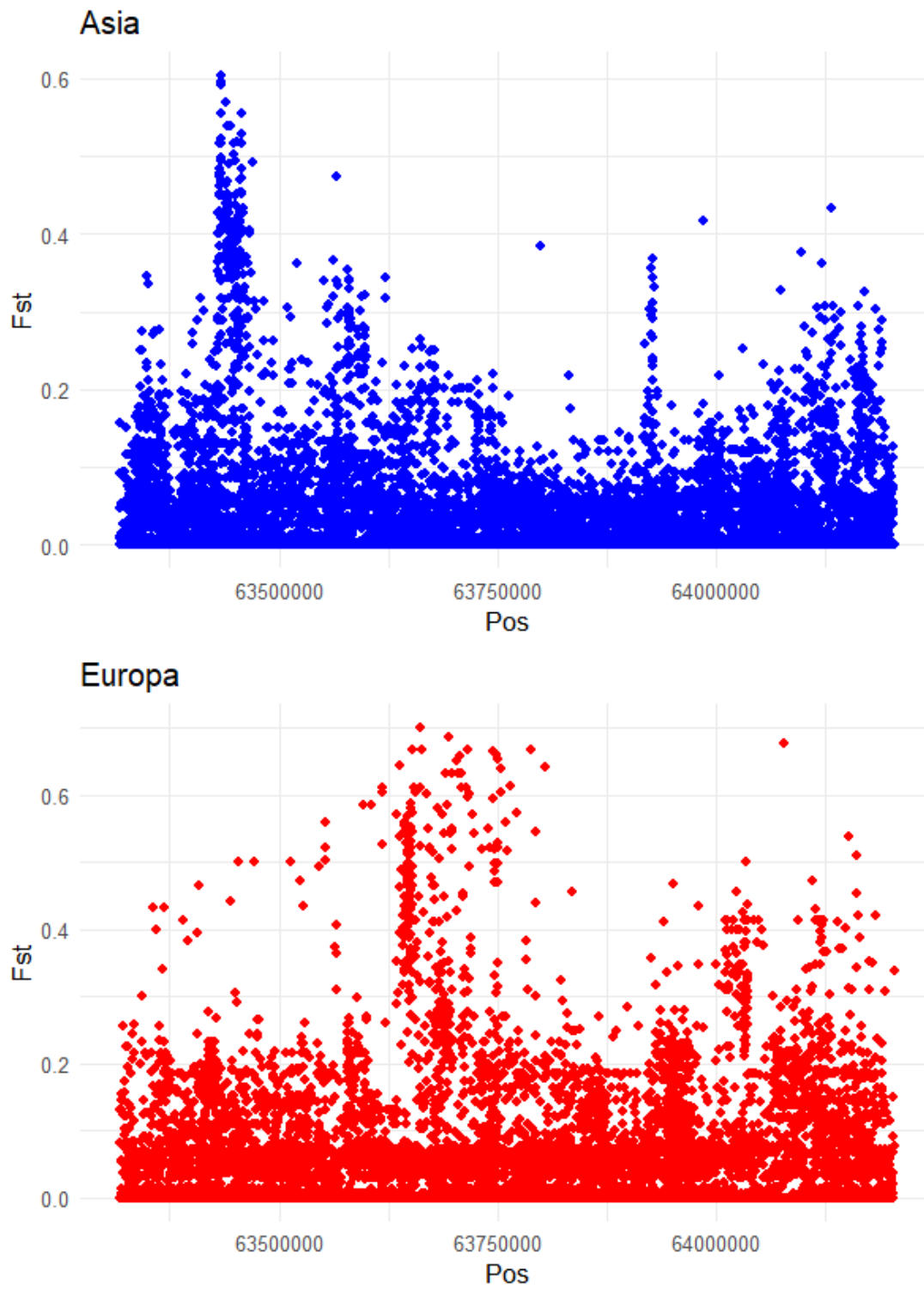
**Figura 21.** Niveles de expresión (en TPM) de genes codificantes de proteínas candidatos a la selección y con expresión restringida en la población *Sus scrofa* de Europa.

## 6.6. Análisis específico del gen candidato a la selección *GRM7*

Tal como se ha dicho, se hallaron 3 genes candidatos a la selección, con expresión restringida y compartidos por las poblaciones de Asia y Europa. Entre ellos, resulta especialmente relevante el gen *GRM7* ya que, tal como se razonará en la discusión, fue detectado como gen candidato a la selección asociada a la domesticación porcina en otros trabajos distintos del descrito en la presente memoria. También resulta interesante el hecho de que este gen se exprese de forma muy predominante en la corteza cerebral prefrontal. Así pues, este gen fue estudiado con mayor detalle. En la Figura 22, pueden visualizarse los valores de  $F_{ST}$  de los 16.748 SNPs localizados en este gen cuando consideramos poblaciones porcinas europeas y asiáticas. Cabe destacar que las regiones que presentan mayores valores de  $F_{ST}$  y que por tanto están más diferenciadas en cerdos vs. jabalíes, no coinciden cuando comparamos Asia con Europa.

Además, se evaluó el efecto de estos SNPs, de los cuales la mayoría eran variantes intrónicas (16.129), y unas cuantas eran variantes con un impacto potencial bajo o moderado, esto es variantes no sinónimas, variantes sinónimas y variantes en la región de empalme (*splice donor or acceptor variants*). Cuando se analiza los SNPs con valores más altos de  $F_{ST}$  (percentil 99), es decir, con mayor diferenciación genética, solo se detectan variantes intrónicas y en dirección 5' (*upstream*) del gen (Tabla 5). No se halló ninguna variante no-sinónima dentro del percentil 99 en ninguna de las dos comparaciones: EUD vs. EUJ y ASD vs. ASJ).

Al examinar la frecuencia de las variantes no-sinónimas, se ve que 1 era exclusiva de ASJ, 3 de ASD y 1 de EUD (Tabla 6).



**Figura 22.** Distribución de  $F_{ST}$  SNP por SNP del gen GRM7 en Asia y Europa



**Tabla 5.** Caracterización del total de variantes con mayor diferenciación genética (percentil 99) entre cerdo y jabalí (tanto en Europa como en Asia) del gen *GRM7*

Tipo de variante	Impacto Funcional	Recuento total	Recuento Percentil 99 Asia	Recuento Percentil 99 Europa
Variante en región 3' UTR	Modificador	74	0	0
Variante en región 5' UTR	Modificador	3	0	0
Variante corriente abajo del gen	Modificador	272	0	0
Variante intrónica	Modificador	16129	133	86
Variante no-sinónima	Moderado	5	0	0
Variante en región de empalme y región intrónica	Bajo	4	0	0
Variante en región de empalme y variante sinónima	Bajo	1	0	0
Variante sinónima	Bajo	16	0	0
Variante corriente arriba del gen	Modificador	244	0	2

**Tabla 6.** Frecuencias alélicas de las 5 variantes no-sinónimas del gen *GRM7* en poblaciones Sus scrofa de Asia y Europa

POSICIÓN	ASJ	ASD	EUJ	EUD
63318436	0.025	0	0	0
63318857	0	0.01667	0	0
63766481	0	0.03333	0	0
63915070	0	0	0	0.03846
64023580	0	0.05	0	0

EU DOM=cerdo doméstico proveniente de Europa, EU JAB=jabalí proveniente de Europa, AS DOM=cerdo doméstico proveniente de Asia y AS JAB= jabalí proveniente de Asia

## 7. Discusión

### 7.1. Diferenciación genética de *Sus scrofa*

La evidente divergencia genética entre los individuos de Asia y Europa observados en los resultados de estructuración poblacional, concuerdan con los resultados obtenidos en diversos estudios filogenéticos que, usando ADN mitocondrial y secuencias genómicas, muestran la existencia de dos grandes clados, el occidental y el asiático, y estiman un tiempo de divergencia entre estos linajes de 0.8 a 1.6 millones de años (Giuffra et al., 2000; Larson et al., 2005; Fernández et al., 2011; Groenen et al., 2012; Frantz et al., 2016). La variabilidad de ciertas especies animales, como *Sus scrofa*, fue fuertemente moldeada por factores climáticos, como por ejemplo los asociados a los periodos glaciales que tuvieron lugar durante el Cuaternario, que favorecieron la fragmentación de las poblaciones animales en refugios aislados geográficamente, limitando el flujo génico y permitiendo la evolución independiente de estas poblaciones a lo largo del continente Euroasiático (Alexandri et al., 2012; Groenen et al., 2012). Por otra parte, la domesticación independiente del cerdo en Oriente Próximo y en el Oriente Lejano también contribuyeron a aumentar la divergencia genética entre los cerdos europeos y asiáticos. En este sentido, cabe destacar que las poblaciones porcinas de Europa derivan de linajes domesticados en el Creciente Fértil, mientras que las asiáticas provienen, fundamentalmente, de China (Ramos-Onsins et al., 2014).

También hemos observado una escasa diferenciación genética entre el jabalí y el cerdo, tanto en Asia como en Europa. Usando secuencias del genoma completo de jabalíes de diferentes áreas geográficas y cerdos doméstico, Groenen et al. (2012) y Tong et al. (2020) encontraron resultados similares, observando una división primaria entre Asia y Europa, mientras que los cerdos y los jabalíes europeos formaban un único clado, comportamiento que se repetía en Asia. Probablemente, ello se deba, principalmente, a la existencia de un flujo génico sostenido y posterior a la domesticación entre cerdos y jabalíes, tal como demostraron Frantz et al. (2015) mediante el estudio de secuencias genómicas. Cabe destacar que en la antigüedad los cerdos domésticos se criaban de forma extensiva y gran parte de su vida productiva transcurría en el exterior de los establos o corrales (White, 2011), lo cual facilitaba que pudiesen producirse apareamientos incontrolados entre cerdos y jabalíes. A pesar de que la producción porcina se ha intensificado notablemente, ello todavía sucede en determinadas zonas geográficas. Por ejemplo, Iacolina et al. (2018) detectaron un porcentaje elevado de jabalíes con señales de hibridación porcina en Austria, Bosnia y Herzegovina, Bulgaria y Serbia, y vincularon este

resultado al sistema de cría extensivo de las razas locales tradicionales. Por otra parte, la escasa diferenciación genética entre cerdos y jabalíes también se puede explicar por el hecho de que la domesticación del cerdo es un evento relativamente reciente (hace 10.000 años) comparado con la divergencia entre los linajes de Asia y Europa, que tuvo lugar hace 0.8 a 1.6 millones de años (Wehr, 2021).

Es importante destacar que la introgresión asiática observada en las razas porcinas europeas se debe a la importación de razas chinas que tuvo lugar en Gran Bretaña durante los siglos XVIII y XIX para mejorar la reproducción y el engrasamiento de las razas británicas (Giuffra et al., 2000; Megens et al., 2008). Aunque exista una evidencia muy clara de esta introgresión en razas como Large White (Bosse et al., 2014), donde puede alcanzar valores de introgresión asiática de más del 50% (Clop et al., 2004), también se ha descrito este fenómeno en poblaciones de cerdos Duroc. Chen et al. (2019) en su estudio del genoma completo de 90 individuos Duroc, provenientes de Dinamarca, encontraron diversas regiones genómicas introgresadas a partir de razas chinas y que contenían genes relacionados con caracteres productivos y reproductivos. Asimismo, Peng et al. (2023) describió señales de introgresión en el genoma de cerdos Duroc procedentes de razas del sur de China en los genes *Protein Kinase CGMP-Dependent 1 (PRKG1)* y en el gen *Protocadherin Related 15 (PCDH15)*, asociados a la grasa dorsal.

## 7.2. Genes candidatos a la selección

Como se mencionó anteriormente, las poblaciones domésticas en Europa y Asia provienen de linajes de jabalíes diferentes. La domesticación independiente de *Sus scrofa* es un claro ejemplo de que los procesos selectivos que tuvieron como punto de partida acervos alélicos muy diferenciados dieron lugar, en cierta medida, a cambios fenotípicos convergentes, como por ejemplo un aumento del crecimiento y la fertilidad y un incremento de la docilidad debido a una mayor tolerancia a la presencia humana y a una disminución de las reacciones de miedo o agresividad que la misma produce en las especies salvajes (Ramos-Onsins et al., 2014). Wang et al. (2017) al analizar la huella de la selección mediante la cuantificación de  $F_{ST}$  entre cerdos domésticos y jabalíes de Europa y China (en cada continente por separado, tal como hemos realizado en el presente estudio), encontraron que de las 10 000 ventanas que definían regiones genómicas candidatas a la selección en cada continente, tan solo 312 regiones eran compartidas entre Asia y Europa. Cabe destacar que en este estudio consideraron un  $Z$ -score de  $F_{ST}$  igual a 2 como umbral a partir del cual se consideró que una región del genoma era candidata a la selección. Los autores señalan que, dentro de las regiones genómicas candidatas a la selección compartidas por las poblaciones de Asia y Europa, se encontraban genes con funciones

relacionadas con la domesticación porcina (docilidad, mayor crecimiento, adaptación metabólica etc.). Nuestros resultados son similares a los de Wang et al. (2017), dado que muestran que una pequeña fracción de genes son candidatos a la selección asociada a la domesticación tanto en poblaciones porcinas europeas y asiáticas, siendo la mayoría de las señales selectivas específicas de continente. Así pues, la base molecular de los cambios fenotípicos asociados a la domesticación en el Creciente Fértil y China probablemente sea distinta debido a la elevada divergencia genética entre las poblaciones bajo selección. Un aspecto importante a tener en cuenta es que en nuestro estudio solo hemos usado un estadístico, el coeficiente  $F_{ST}$ , para detectar la selección. Un objetivo de futuro consistiría en usar otras herramientas basadas en el estudio del espectro de frecuencias o del desequilibrio de ligamiento para tener una visión más amplia de la huella de la selección en el genoma porcino. En el análisis de enriquecimiento funcional de los genes candidatos a la selección se detectaron rutas generales como la adhesión, proceso de desarrollo, regulación biológica etc. que seguramente reflejan el posible efecto de la selección sobre genes que regulan mecanismos moleculares de carácter general. Por otra parte, también se hallaron diversos genes vinculados a la reproducción, el comportamiento y el crecimiento que comentaremos de forma sucinta:

### 7.2.1. Comportamiento

El comportamiento es uno de los términos sobrerrepresentados en el conjunto de los genes candidatos a la selección en Europa y Asia, ya que cambios en el temperamento (docilidad, menor agresividad, menor temor a la presencia humana) han jugado un papel clave durante la domesticación animal (Jensen, 2014). De los loci candidatos a la selección en el contraste de Europa relacionados con el comportamiento podemos destacar el gen *Homer Scaffold Protein 1 (HOMER1)* que codifica una proteína implicada en el desarrollo neuronal y que ha sido propuesta como gen candidato a la selección durante la domesticación del búfalo (Sun et al., 2020). La vía de señalización del glutamato es importante en la regulación de la agresividad y el temor en animales (Eusebi et al., 2022; Li et al., 2014). En este contexto podemos señalar algunos genes candidatos a la selección encontrados en este estudio e implicados en la determinación de estos fenotipos comportamentales. Por ejemplo, se ha descrito que ratones *knock-out* para el gen *Glutamate Ionotropic Receptor Delta Type Subunit 1 (GRID1)*, gen clave para la formación sináptica, muestran una menor incidencia de comportamientos relacionados con la ansiedad y déficits de interacción social (Gupta et al., 2015). Se ha demostrado que el gen *Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor Type 3 (ITPR3)*, que forma parte de la vía de señalización de los receptores de glutamato, está sobreexpresado en poblaciones de zorros más dóciles

(Wang et al., 2018). Por otro lado, también se ha indicado que cierta variante del gen *ITPR3*, seleccionada paralelamente en poblaciones europeas y asiáticas, podría estar relacionada con un temperamento más dócil en el cerdo (Wang et al., 2017).

En cuanto al contraste de Asia, se puede mencionar al gen *Trophoblast Glycoprotein (TPBG)*, que se expresa diferencialmente en la corteza cerebral prefrontal del cerdo doméstico cuando se lo compara con el jabalí, por lo cual podría haber contribuido a la regulación del comportamiento durante la domesticación (Long et al., 2018). Se ha observado, en otros estudios, que el gen *Neuropeptide Y Receptor Y1 (NPY1R)* presenta evidencias de haber sido sometido a la selección en ciertas razas chinas (Chen et al., 2018; Zheng et al., 2022). Chen et al. (2018) sugieren que *NPY1R* está involucrado en la regulación de la homeostasis energética y la ingesta de alimentos, y Zheng et al. (2022) relacionan la función de este gen con la agresividad y el estado de alerta. Por último, cabe mencionar al gen *Glycine Receptor  $\beta$  (GLRB)*, un receptor ionotrópico del sistema nervioso central que podría haber sido sometido a la selección en poblaciones asiáticas de ganado vacuno y que está implicado en la respuesta de huida (Yang et al., 2017).

## 7.2.2. Reproducción

La domesticación implicó cambios importantes en la fisiología reproductiva: mayor precocidad, aumento de la actividad reproductiva y una menor estacionalidad (Teletchea, 2019). En cerdos, son obvias las consecuencias de la selección para un mayor tamaño de camada, especialmente en las razas chinas que, como Meishan, son hiperprolíficas (Wehr, 2021). Además, aunque fisiológicamente tanto el cerdo como el jabalí son capaces de tener crías a lo largo de todo año, el jabalí tiene épocas más definidas para el apareamiento, siendo otoño la época en la que principalmente se produce el celo y el invierno y la primavera las dos estaciones en las que se producen más partos (Peltoniemi et al., 2000). También, se ha visto diferencias en los niveles de gonadotropinas, tamaño testicular y volumen del eyaculado entre las razas comerciales europeas y asiáticas, lo cual podría deberse en parte al efecto de la selección, que ha sido más intensiva en Europa que en China (Borg et al., 1993).

Entre los genes candidatos a la selección en el contraste de Europa con posibles efectos sobre la fisiología de la hembra encontramos, por ejemplo, el que codifica la *Mitogen-Activated Protein Kinase 14 (MAPK14)*, el cual regula la inducción de la hormona foliculo-estimulante (Wu et al., 2023). También cabe mencionar el gen *Forkhead box protein A1 (FOXA1)*, que interactúa con los receptores de estrógeno (Zhou et al., 2022), o el gen *Solute Carrier Family 9 Member A8 (SLC9A8)* relacionado con la duración de la gestación (Smith et al., 2019). En cuanto a la fisiología reproductiva del macho, resultan particularmente interesantes el gen *Inositol Polyphosphate-5-*

*Phosphatase B (INPP5B)*, así como el gen *Sperm Associated Antigen 16 (SPAG16)* y *Polypeptide N-Acetylgalactosaminyltransferase-Like 5 (GALNTL5)*, todos ellos implicados en espermatogénesis y habiendo sido detectados en otros estudios de la selección en cerdo (Wang et al., 2021; Wang et al., 2022; Wu et al., 2023).

Por otro lado, en el análisis de selección centrado en los cerdos y jabalíes de origen asiático, se hallaron diversos genes relacionados con la reproducción de la hembra. Cabe destacar, por ejemplo, el gen *Spire Type Actin Nucleation Factor 2 (SPIRE2)* con un papel importante en la división asimétrica durante la ovogénesis y candidato a la selección en poblaciones asiáticas (Zhang et al. 2020). Otros ejemplos de interés los constituyen el gen *FA Complementation Group A (FANCA)*, relacionado con el número de folículos y la fertilidad (Zhang et al. 2020), y el gen del receptor de estrógenos (*ESR1*), implicado en la fisiología reproductiva de las hembras y para el que se han descrito señales selectivas en diversas razas porcinas chinas (Zheng et al., 2022). En cuanto a genes implicados en la reproducción de los machos, podemos mencionar al gen *Phospholipase A2 Group III (PLA2G3)* o el gen *POZ/BTB And AT Hook Containing Zinc Finger 1 (PATZ1)*, los cuales tienen un rol en la formación del espermatozoide y para los que se han descrito señales selectivas en razas domésticas chinas (Qiao et al., 2023).

### 7.2.3. Crecimiento

La domesticación del cerdo también implicó un crecimiento más acelerado, lo que involucra p.e un aumento del diámetro de las fibras musculares y cambios en el metabolismo energético de las mismas (Rehfeldt et al., 2008). Un jabalí macho a los 12 meses de edad pesa unos 55 kg, mientras que un cerdo comercial Large White alcanza fácilmente los 90-100 kg a los 6 meses (Drimaj et al., 2019). Posiblemente, la razón de que solo se haya encontrado sobrerrepresentado el término “crecimiento” en el contraste entre cerdos y jabalíes europeos es que la presión selectiva sobre este carácter ha sido particularmente intensa durante las últimas décadas en Europa (Leno-Colorado et al., 2017). Entre los genes candidatos a la selección detectados en nuestro estudio podemos observar al gen *GLI Family Zinc Finger 3 (GLI3)* relacionados con el peso y el tamaño corporal en conejos y ratones (Martin et al., 2007; Xie et al., 2024) . También, al gen *AT-Rich Interaction Domain 5B (ARID5B)* implicado en el desarrollo e hipertrofia muscular en oveja (Cao et al., 2023) y al gen *Inhibitor Of Growth Family Member 5 (ING5)* vinculado a la regulación del crecimiento (Zhang et al., 2011). Asimismo, se ha encontrado que el gen *NIPBL Cohesin Loading Factor (NIPBL)*, candidato a selección en el presente estudio, participa en el control del desarrollo de las extremidades (Muto et al., 2014).

### 7.3. Patrones de expresión del transcriptoma porcino

El análisis de la especificidad de la expresión tisular de los genes porcinos indica claramente, que una parte de los mismos se expresa en una gran cantidad de tejidos, o en todos ellos. En general, los genes con expresión ubicua son esenciales para asegurar las funciones celulares básicas para el mantenimiento de los procesos vitales (Kouadjo et al., 2007). Por otro lado, hemos detectado un conjunto de genes que se expresan en unos pocos tejidos o incluso sólo en uno. Esta especificidad de la expresión tisular resulta relevante puesto que provee información importante sobre los mecanismos moleculares particulares de un órgano o tejido (Lüleci y Yilmaz, 2022).

A modo de comparación, Jiang y Chen (2022) calcularon el número de genes con un patrón de expresión restringido ( $\tau > 0.8$ ) en 5 especies de mamíferos y 13 tejidos, y determinaron que dicha cifra variaba entre 4170 y 8194 genes dependiendo de la especie. Según nuestros cálculos, en el cerdo el número de genes con un patrón de expresión restringido ( $\tau \geq 0.85$ ) es de 7544, cifra que concuerda con el rango descrito anteriormente. En otros trabajos, la especificidad de la expresión tisular también se ha calculado con una aproximación diferente que clasifica los genes de acuerdo a sus niveles de expresión en las siguientes categorías (Uhlén et al., 2015): *tissue enriched* (la expresión del ARNm es al menos 5 veces mayor que en todos los demás tejidos), *group enriched* (la expresión del ARNm es al menos 5 veces mayor que en un grupo de 2-7 tejidos), *tissue enhanced* (la expresión del ARNm es al menos 5 veces mayor que la media de todos los demás tejidos), *expressed in all* (expresión en todos los tejidos), *mixed* (la expresión del ARNm no se detecta en todos los tejidos pero la expresión es bastante ubicua) y *not detected* (la expresión del ARNm no se detectan en ningún tejido). De acuerdo a esta clasificación, 44% de los genes correspondieron a la categoría *expressed in all*, mientras que el 12% y el 5% se clasificaron como *tissue enriched* y *group enriched*, respectivamente (Uhlén et al., 2015).

Análogamente, el atlas de expresión en cerdo de 44 tejidos adultos descrito por Karlsson et al. (2022) evidencia que, de los 13.372 genes codificantes de proteína con mayor expresión (de los 22.342 anotados), solo un 7.8% se expresaba en un único tejido, un 34.5% se expresaba en algunos tejidos (menos de un tercio de los tejidos bajo estudio) y el 21.8% se expresaban en todos los tejidos. Dichos resultados se asemejan a los descritos en nuestro estudio, tanto cuando se estudia el total del transcriptoma de cerdo como cuando se analizan los genes candidatos a la selección, donde una fracción de genes cumplen sus funciones en un número limitado de tejidos para abordar tareas más especializadas.

En cuanto a la distribución tisular, se ha visto que en ratón, humano y cerdo, el testículo es el órgano que presenta la mayor proporción de genes con un patrón de expresión tejido-específico

(Kouadjo et al., 2007; Uhlén et al., 2015; Karlsson et al., 2022). En la especie humana, el número de genes *tissue enriched* en el testículo es de 1500 aproximadamente, mientras que en el siguiente tejido en importancia, es decir, el cerebro, dicha cifra es de unos 1000 genes (Uhlén et al., 2016). En el resto de tejidos el número de genes *tissue enriched* se sitúa en el orden de las decenas a centenares (Uhlén et al., 2016). Jiang y Chen (2022), tal como se ha explicado anteriormente, también estudiaron los patrones de expresión tisular de genes en 5 especies de mamíferos basándose en el valor del índice de  $\tau$ , y determinaron que en todas las especies el testículo (4500 genes en humano y 1500 en el macaco), seguido del cerebro (500 genes en humano y 100 en el ratón), la piel y el hígado son los tejidos con un mayor número de genes tejido-específicos. De modo similar, Lüleci y Yılmaz (2022) al estudiar 5 bases de datos transcriptómicas de humano han evidenciado que la corteza cerebral es el segundo órgano con mayor número de genes tejidos específicos (luego del testículo). El elevado número de genes *tissue enriched* o con un valor  $\tau > 0.8$  en el testículo responde, probablemente, a la significativa especialización de este tejido en la espermatogénesis. Por otra parte, el notable número de genes con un patrón de expresión tisular específico en el cerebro porcino concuerda con los datos publicados en múltiples especies (Jiang y Chen, 2022; Uhlén et al., 2016). En general, dichos genes están relacionados con la función sináptica, potenciación de señales y transporte de vesículas (Son et al., 2005; Roth et al., 2006; Uhlén et al., 2015; Karlsson et al., 2022). También, se ha observado, en humano, un elevado número de genes tejido-específicos en hígado, el corazón, el músculo esquelético (Son et al., 2005; Uhlén et al., 2015). En definitiva, los trabajos realizados en la especie humana y otros organismos validan nuestros resultados, que posicionan al testículo y los tejidos neurales como regiones anatómicas enriquecidas en genes con ER cuando se analiza la especificidad tisular del transcriptoma.

## 7.4. Patrones de expresión de los genes candidatos a la selección

De modo general, los patrones de expresión de los genes candidatos a la selección recuerdan a los observados para la totalidad de los genes porcinos, es decir, hay un patrón más o menos bimodal en cuanto a la distribución del índice de  $\tau$ . Ello sería consistente con el hecho de que la selección afectara por igual a genes de expresión ubicua respecto a los que presentan una expresión restringida a unos pocos tejidos. Posiblemente, el proceso de domesticación involucre una fracción de genes que, dada su expresión en la mayoría de los tejidos, puedan afectar simultáneamente a múltiples caracteres (Wright, 2015). Un ejemplo de ello sería un gen que regulara la proliferación celular, proceso biológico muy relacionado con el crecimiento. Por el



contrario, habría otra fracción de genes que, al ser sometidos a la selección, tendrían un impacto en funciones muy concretas y especializadas, como podría ser, por ejemplo, la secreción de una hormona.

En cuantos los niveles de expresión, ya se ha descrito en cerdo que los genes que se expresan específicamente en tejidos con un alto número de células especializadas, como el cerebro o el testículo, tienen una expresión elevada (Karlsson et al., 2022), lo cual concuerda con lo encontrado en este trabajo.

## 7.5. Tejidos enriquecidos en genes candidatos a la selección y con expresión restringida

En la Figuras 18 y 19, puede verse que cuando corregimos el recuento de genes candidatos a la selección y con ER por el recuento de genes ER en cada tejido, no hay un tejido que destaque muy sustancialmente sobre los demás a excepción de la membrana sinovial. Probablemente, la domesticación haya actuado de manera uniforme sobre los diversos tejidos porcinos.

Por otra parte, cuando examinamos las Figuras 20 y 21 puede observarse que una parte importante de los genes candidatos a la selección y con expresión restringida presentan una expresión muy elevada y predominante en el cerebro y en el testículo. Es razonable pensar que los cambios de comportamiento asociados a la domesticación hayan afectado a genes expresados en el cerebro. Por ejemplo, en el gallo silvestre, se ha descrito que la selección divergente del temor hacia los humanos (líneas de bajo y alto temor) provoca cambios en el tamaño cerebral, siendo que la selección enfocada a reducir el temor conlleva una disminución del telencéfalo y un aumento en tamaño del cerebelo (Agnvall et al., 2017). Además, en los gallos silvestres seleccionados para un menor temor también hay una disminución concomitante del tamaño de otros órganos que no forman parte del sistema nervioso, como por ejemplo el hígado, corazón, testículo y bazo. Al revisar dicha temática, Mehlhorn y Caspers (2020) comentan que un hecho central en el proceso de domesticación debió ser la reducción del temor al ser humano, y que ello, por mecanismos que se desconocen, implicó una reducción del tamaño cerebral. Balcarcel et al. (2022) han señalado con acierto que existe un cierto grado de controversia sobre si la domesticación ha implicado una disminución del tamaño cerebral, ya que los animales domésticos suelen ser más corpulentos y musculosos que sus ancestros salvajes, por lo que al corregir el tamaño cerebral por la por masa corporal puede generarse un sesgo hacia una reducción del cerebro. De todos modos, Balcarcel et al. (2022) analizan esta cuestión mediante la revisión sistemática de estudios y la realización de trabajo experimental en cuatro órdenes de

mamíferos (Artiodactyla, Perissodactyla, Carnivora, y Glires) y concluyen que efectivamente la domesticación implicó una reducción del tamaño cerebral. En la especie humana se ha detectado un gen específico de la misma, el gen *Rho GTPase Activating Protein 11B* (*ARHGAP11B*), el cual emerge con posterioridad a la radiación del ser humano vs. el chimpancé y cuya expresión en ratones implica una expansión del neocórtex y una reducción de la ansiedad concurrente con una mayor flexibilidad de la memoria (Xing et al., 2021). Así pues, caracteres de comportamiento y tamaño cerebral podrían estar regulados por genes pleiotrópicos con efectos sobre ambos procesos.

Teniendo en cuenta que el cerebro experimentó cambios durante el proceso de domesticación, aquellos genes con huellas de la selección y expresión restringida a este órgano pueden dar información valiosa sobre los mecanismos moleculares que explican tal evento. Un trabajo en el que se analizó la huella de la selección mediante el cálculo del coeficiente  $F_{ST}$  entre 26 cepas de rata de laboratorio y poblaciones silvestres permitió detectar 292 genes dentro de las ventanas genómicas con mayor diferenciación genética, cuyas funciones estaban relacionadas con procesos neuronales y la agresión (Zeng et al., 2017). Igualmente, resulta interesante observar que diversos genes candidatos a la selección se expresan de forma importante en la corteza cerebral prefrontal, posiblemente por su papel en la regulación de comportamientos como la respuesta a estímulos externos (Barbas y Zikopoulos, 2007). Además, analizando esta región del cerebro en 4 especies domésticas (cerdo, cobaya, conejo y perro) frente a sus ancestros salvajes, se hallaron 2 genes expresados diferencialmente, comunes en las 4 comparaciones, *SRY-Box Transcription Factor 6* (*SOX6*) y *Prominin 1* (*PROM1*), con roles en el desarrollo cerebral (Albert et al., 2012).

Dado el elevado número de genes candidatos a la selección y con expresión restringida, el testículo también debió ser un órgano que experimentó una cierta presión selectiva durante la domesticación porcina. Una posibilidad es que esta selección haya estado dirigida a una mayor competitividad espermática, lo cual se pudo traducir en cambios del tamaño testicular, el número de espermatozoides y la fisiología reproductiva (Schaschl y Wallner, 2020). Además, la selección ejercida en la gónada masculino puede estar ligada a su rol endocrino (producción de testosterona) y regulador del comportamiento sexual. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que el testículo produce una hormona, la testosterona, con efectos significativos sobre el comportamiento y, más específicamente, sobre la ansiedad y el miedo. Por ejemplo, evidencias obtenidas en el ratón indican que la testosterona modula la expresión en el hipocampo de un gen, denominado *Tachykinin Receptor 3* (*TACR3*), que tiene un efecto importante sobre la regulación de la ansiedad (Wojtas et al., 2024). Igualmente, resultados obtenidos por Tong et al.

(2019) indicarían que la testosterona reduce el miedo del ratón cuando explora una zona que contiene señales odoríferas de gato.

Dado que el proceso de domesticación involucra modificaciones de la dieta animal, es posible entender que el aparato gastrointestinal haya sido sometido a una cierta presión selectiva. Comparando al jabalí y el cerdo doméstico, se observa que éste último presenta un intestino más largo y una mayor capacidad digestiva (Ushida et al., 2016). Incluso se ha visto que la microbiota intestinal podría haberse visto afectada por el proceso de domesticación animal, con el fin de alcanzar una conversión de alimentos más eficiente o generar metabolitos capaces de degradar carbohidratos más complejos presentes en las dietas suministradas por los humanos (Alessandri et al., 2019).

En cuanto al músculo y el tejido adiposo, diversos genes relacionados con la adiposidad y el crecimiento muscular, entre otros, han sido propuestos como candidatos a la selección en cerdo doméstico (Fu et al., 2016; Zhang et al., 2020; Qiao et al., 2023). Ello no es sorprendente dado que cerdos con una conformación más musculosa y un crecimiento más rápido son especialmente aptos para producir carne, mientras que la grasa es una importante e inmediata fuente de calorías para el ser humano, siendo especialmente relevante cuando el gasto energético es elevado.

Finalmente, vale la pena comentar que hemos hallado genes candidatos a la selección que se expresan en la pituitaria. Este órgano forma parte del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, el cual tiene funciones reguladoras de la respuesta al estrés, reproducción, metabolismo energético, entre otras (Miller, 2018). El análisis de la huella de la selección en la raza porcina Bama Xiang reveló señales selectivas en genes reguladores del desarrollo de la glándula pituitaria, lo cual relacionan con una maduración sexual más rápida del animal, es decir, un inicio temprano de la pubertad (Yang et al., 2018). Por otra parte, la comparación de la expresión génica entre el gallo doméstico y el silvestre indica que hay genes diferencialmente expresados en la pituitaria implicados en la respuesta al estrés, y con consecuencias en la reproducción y el crecimiento (Løtvedt et al., 2017). Se podría inferir que la selección sobre este tejido haya implicado cambios en diversos caracteres relacionados con la domesticación, tales como el comportamiento o el crecimiento.

## 7.6. Genes candidatos a la selección con expresión restringida relacionados al proceso de domesticación porcina

El presente trabajo se ha centrado en el análisis de genes candidatos a la selección con un patrón de expresión restringido para investigar en qué tejidos se expresan y usar dicha información para inferir su posible intervención en los cambios fisiológicos asociados al proceso de domesticación (Tabla 7).

En nuestro estudio hemos encontrado múltiples genes candidatos a la selección y con una expresión restringida a unos pocos tejidos. Algunos de estos genes cumplen funciones críticas en la fertilidad del macho. En la población *Sus scrofa* de Asia por ejemplo, hemos hallado genes involucrados en la reacción acrosómica (*CABS1* de *Calcium Binding Protein Spermatid Associated 1*; Zhang et al., 2020), en la capacitación espermática (*CATSPERD* de *Cation Channel Sperm Associated Auxiliary Subunit Delta*; Williams et al., 2015), en la movilidad del espermatozoide (*AK9* de *Adenylate Kinase 9*; Sha et al., 2023), el volumen del eyaculado (*PGK2* de *Phosphoglycerate Kinase 2*; Chen et al., 2004) y en la diferenciación de las células germinales (*OSBP2* de *Oxysterol Binding Protein 2*; Gao et al., 2019). Por otro lado, en la población *Sus scrofa* europea hemos identificado genes candidatos relacionados con el ensamblaje de la pieza media del espermatozoide (*TTC6* de *Tetratricopeptide Repeat Domain 6*; Wang et al., 2023), en la diferenciación de las células germinales (*CCNA1* de *Cyclin A1*; Van Der Meer et al., 2004) y en la organización del axonema del flagelo (*DNAH12* de *Dynein Axonemal Heavy Chain 12*, Yang et al., 2024). Es interesante ver que la tejido-especificidad de estos genes responde a las funciones esenciales en la fertilidad masculina, y por ello, serían clave para mantener o mejorar el rendimiento productivo durante la domesticación porcina.

Igualmente, hemos determinado que el gen *T-Box Transcription Factor 19* (*TBX19*) es un gen candidato a la selección y ER en la pituitaria que corresponde al contraste de Asia. Se ha observado una fuerte huella de la selección en este gen al comparar jabalíes y razas de cerdos chinas (Zhu et al. 2017). Estos autores señalan que el gen *TBX19* regula el comportamiento al modular los niveles de adrenocorticoides y andrógenos producidos por la corteza adrenal, y la huella de la selección podría haber afectado a la docilidad u otros caracteres comportamentales. Por otro lado, en el contraste europeo cabe distinguir el gen del receptor de la hormona liberadora de tirotrópina (*TRHR* de *Thyrotropin Releasing Hormone Receptor*). La hormona liberadora de tirotrópina ha sido objeto de estudio por sus efectos antidepresivos y su deficiencia

en ratones *knock-out* genera fenotipos de alta ansiedad y una reactividad frente a situaciones estresantes (Zeng et al., 2007), por lo cual es un gen que podría estar relacionado con la domesticación.

En el contraste asiático podemos destacar genes candidatos a selección con ER relacionados a tejidos neuronales como el gen *Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily H Member 5 (KCNH5)*, habiéndose observado que altos niveles de expresión de dicho gen en el hipocampo atenúan comportamientos autistas en el modelo de rata (Wang et al., 2019). El gen *LIM Homeobox 5 (LHX5)*, vital para la morfogénesis y desarrollo del hipocampo (Yang et al., 2023), ha sido definido como candidato a la selección en la raza de cerdo china Rongchang (Chen et al., 2017) y se ha descrito que en ratones *knock-out* para este gen genera deficiencias en las habilidades de aprendizaje y memoria (Paylor et al., 2001). También destaca el gen *Adenylate Cyclase Activating Polypeptide 1 (ADCYAP1)*, que codifica un neuropéptido regulador de la respuesta al estrés y con expresión diferencial en el cerebro del ganado vacuno cuando se comparan razas agresivas y dóciles (Eusebi et al., 2021). Hemos detectado el gen candidato a la selección *T-Box Brain Transcription Factor 1 (TBR1)*, el cual juega un papel crucial en la migración y la diferenciación neuronal durante el desarrollo, habiéndose publicado que alteraciones en su patrón de expresión inducen malformaciones en la corteza cerebral y ratones *knock-out* para el gen *TBR1* presentan alteraciones en las conductas sociales y la memoria relacionada con el miedo (Lee et al., 2022). Los niveles de expresión del gen *Neuropeptide Y Receptor Y5 (NPY5R)* están vinculados a fenotipos de temperamento ansioso en macaco Rhesus y ratón (Longo et al., 2015; Roseboom et al., 2014), por lo cual este gen podría tener efectos similares sobre el comportamiento porcino. El gen *Solute Carrier Family 4 Member 10 (SLC4A10)* presenta ciertas variantes con pérdida función que generan desordenes en el desarrollo neuronal, deficiencias en el aprendizaje, hiperactividad y ansiedad (Fasham et al., 2023). En cuanto a la comparación de Europa, se puede mencionar al gen *Sialidase 4 (NEU4)*, cuya expresión en adultos se encuentra principalmente en el hipocampo y cumple roles en la regeneración y la plasticidad neuronal (Takahashi et al., 2012). Cabe mencionar al gen de *RNA Binding Fox-1 Homolog 3 (RBFox3)*, ya que según los estudios de Wang H. et al., (2015), los ratones *knock-out* para tal gen presentan una reducción de comportamientos ansiosos. También, el gen de la *Cadherin 10 (CDH10)*, cuya inactivación en ratones está vinculada a la alteración de comportamientos de ansiedad, estrés y miedo (Hoshina et al., 2022). Se ha descrito que el gen *Orthodenticle Homeobox 2 (OTX2)*, crucial en el desarrollo del sistema nerviosos central está asociado a la regulación de la ansiedad en ratón (Vincent et al., 2021).

El gen candidato *G Protein-Coupled Receptor 149 (GPR149)* es un gen candidato a la selección identificado en los contrastes europeo y asiático. En la bibliografía se ha descrito que este gen tiene una expresión en diferentes regiones cerebrales, participando en la mielinización neuronal (Suo et al., 2022). Además, el estudio de Wyler et al. (2024), en el cual se han generado ratones *knock-out* que carecen del primer exón de este gen, revela que el gen *GPR149* regula el balance energético y la homeostasis de la glucosa ya que estos ratones tienen una mayor sensibilidad a la insulina y hay una resistencia al aumento del peso cuando se les enfrenta a dieta rica en grasas.

Finalmente, cabe destacar dos genes que codifican receptores metabotrópicos del glutamato (*GRM7* y *GRM8*), que hemos detectado en nuestro trabajo como candidatos a la selección y con ER. Este resultado es relevante ya que hay múltiples evidencias de que estos receptores han tenido un papel importante en la domesticación de diversas especies (O'Rourke y Boeckx, 2020). Estos genes se expresan en el sistema nervioso central, así como en otros tejidos y tipos celulares (melanocito, osteoblasto, condrocito, etc.) y se ha demostrado que modulan de forma importante la funcionalidad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal así como la respuesta al estrés (O'Rourke y Boeckx 2020). En cuanto al gen del receptor metabotrópico de glutamato 8 (*GRM8*), se ha comprobado que los ratones deficientes para este receptor del glutamato exhiben una mayor ansiedad y estrés frente a cambios ambientales (Linden et al., 2002). También, el estudio de Moon et al. (2015) en porcino reveló que la posición del gen *GRM8* coincide con una señal selectiva detectada en su trabajo. Además, estos autores encuentran que otro miembro de la familia de receptores metabotrópicos de glutamato, el gen *GRM7*, también presenta evidencias de haber sido seleccionado. En el presente estudio, el gen *GRM7* tiene una ER y es candidato a haber sido seleccionado en los contrastes de Europa y Asia. En ratones *knock-down* para este gen se ha observado fenotipos relacionados con una disminución de la ansiedad así como menores niveles de estrés y de temor (O'Connor et al., 2013). Según Moon et al. (2015), este gen podría haber contribuido a los cambios de temperamento y docilidad durante la domesticación porcina.

Como se mencionó anteriormente, en este trabajo se halló señales de la selección en el gen *GRM7* tanto en el contraste europeo y asiático, aunque en regiones diferentes, y además se halló que las variantes genéticas son específicas de continente en cerdo doméstico y jabalí. Posiblemente la selección haya actuado sobre distintas regiones del gen *GRM7* entre las poblaciones europeas y asiáticas, lo cual ha contribuido a cambios en el comportamiento similares entre ambas poblaciones.

**Tabla 7.** Análisis de genes candidatos a la selección con un patrón de expresión restringido. Se detalla el contraste en el cual se ha encontrado el gen candidato a selección (europeo o asiático), los tejidos donde se expresa el gen y la posible función fisiológica.

<b>Gen</b>	<b>Contraste</b>	<b>Tejidos</b>	<b>Función fisiológica</b>	<b>Referencia bibliográfica</b>
<i>CCNA1</i>	Europeo	Testículo, útero, pulmón	Fertilidad del macho	Van Der Meer et al., (2004)
<i>CDH10</i>	Europeo	Corteza cerebral prefrontal, cerebro, hipotálamo	Comportamiento	Hoshina et al., (2022)
<i>DNAH12</i>	Europeo	Testículo, pulmón	Fertilidad del macho	Yang et al., (2024)
<i>GRM8</i>	Europeo	Corteza cerebral prefrontal, cerebro, hipotálamo	Comportamiento	O'Rourke y Boeckx (2020)
<i>NEU4</i>	Europeo	Corteza cerebral prefrontal, cerebro, hipotálamo	Desarrollo neuronal	Takahashi et al., (2012)
<i>OTX2</i>	Europeo	Cerebro, hipotálamo	Comportamiento, desarrollo neuronal	Vincent et al., (2021)
<i>RBFOX3</i>	Europeo	Corteza cerebral prefrontal, cerebro, hipotálamo	Comportamiento	Wang H. et al., (2015)
<i>TRHR</i>	Europeo	Pituitaria	Comportamiento	Zeng et al., (2007)
<i>TTC6</i>	Europeo	Testículo	Fertilidad del macho	Wang et al., (2023)
<i>ADCYAP1</i>	Asiático	Corteza cerebral prefrontal, cerebro, hipotálamo	Comportamiento	Eusebi et al., (2021)
<i>AK9</i>	Asiático	Testículo, íleon	Fertilidad del macho	Sha et al., (2023)
<i>CABS1</i>	Asiático	Testículo	Fertilidad del macho	Zhang et al., (2020)
<i>CATSPERD</i>	Asiático	Testículo	Fertilidad del macho	Williams et al., (2015)
<i>KCNH5</i>	Asiático	Corteza cerebral prefrontal, cerebro, hipotálamo	Comportamiento	Wang et al., (2019)
<i>LHX5</i>	Asiático	Hipotálamo	Comportamiento, desarrollo neuronal	Yang et al., (2023); Paylor et al., (2001)
<i>NPY5R</i>	Asiático	Corteza cerebral prefrontal, cerebro, hipotálamo	Comportamiento	Longo et al., (2015); Roseboom et al., (2014)
<i>OSBP2</i>	Asiático	Testículo, corteza cerebral prefrontal	Fertilidad del macho	Gao et al., (2019)
<i>PGK2</i>	Asiático	Testículo	Fertilidad del macho	Chen et al., (2004)
<i>SLC4A10</i>	Asiático	Corteza cerebral prefrontal, cerebro, hipotálamo	Comportamiento, desarrollo neuronal	Fasham et al., (2023)
<i>TBR1</i>	Asiático	Corteza cerebral prefrontal, cerebro	Comportamiento, desarrollo neuronal	Lee et al., (2022)
<i>TBX19</i>	Asiático	Pituitaria, cerebro	Comportamiento	Zhu et al., (2017)
<i>GPR149</i>	Ambos	Hipotálamo	Balance energético	Wylter et al., (2024)
<i>GRM7</i>	Ambos	Corteza cerebral prefrontal, cerebro, hipotálamo	Comportamiento	O'Rourke y Boeckx (2020)

## 8. Conclusiones

- Los estudios de estructuración poblacional muestran una separación de los linajes porcinos europeo y asiático.
- El análisis de la selección mediante la cuantificación de  $F_{ST}$  entre las dos comparaciones bajo estudio (jabalí europeo vs. cerdo europeo, jabalí asiático vs. cerdo asiático) evidencia que los genes candidatos a la selección son, en su mayoría, específicos de continente, siendo una minoría los que se comparten entre ambos contrastes.
- En cuanto a la especificidad tisular del transcriptoma porcino, se observa que sigue un patrón bimodal: mientras que una fracción de genes presenta una expresión ubicua, otra se caracteriza por manifestar una expresión restringida a unos pocos tejidos, o incluso a un único tejido.
- El estudio de los patrones de expresión de los genes candidatos a la selección muestra un patrón bimodal en ambas comparaciones (Europa y Asia).
- El estudio de la distribución tisular de los genes candidatos a la selección muestra un patrón similar en los tejidos bajo estudio, sin que se detecte un tejido que en ambos contrastes (Europa y Asia) destaque mucho sobre los demás.
- El análisis de los genes candidatos a la selección con expresión restringida indica que estos genes están asociados a la fertilidad del macho, el balance energético, el desarrollo neuronal y el comportamiento. Resulta de particular interés el gen *GRM7*, ya que existen muchas evidencias previas a nuestro estudio que lo señalan como un gen clave en el proceso de domesticación. Aunque este gen podría haber sido seleccionado tanto en las poblaciones porcinas europea y asiática, es probable que se seleccionaran variantes diferentes.



## 9. Referencias Bibliográficas

- Agnvall, B., Bélteky, J., & Jensen, P. (2017). Brain size is reduced by selection for tameness in Red Junglefowl— correlated effects in vital organs. *Scientific Reports*, 7(1), 3306. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03236-4>
- Ahmad, H. I., Ahmad, M. J., Jabbar, F., Ahmar, S., Ahmad, N., Elokil, A. A., & Chen, J. (2020). The Domestication Makeup: Evolution, Survival, and Challenges. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 8, 103. <https://doi.org/10.3389/fevo.2020.00103>
- Albert, F. W., Somel, M., Carneiro, M., Aximu-Petri, A., Halbwax, M., Thalmann, O., Blanco-Aguilar, J. A., Plyusnina, I. Z., Trut, L., Villafuerte, R., Ferrand, N., Kaiser, S., Jensen, P., & Pääbo, S. (2012). A Comparison of Brain Gene Expression Levels in Domesticated and Wild Animals. *PLoS Genetics*, 8(9), e1002962. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002962>
- Albrechtsen, A., Nielsen, F. C., & Nielsen, R. (2010). Ascertainment Biases in SNP Chips Affect Measures of Population Divergence. *Molecular Biology and Evolution*, 27(11), 2534-2547. <https://doi.org/10.1093/molbev/msq148>
- Alessandri, G., Milani, C., Mancabelli, L., Mangifesta, M., Lugli, G. A., Viappiani, A., Duranti, S., Turrone, F., Ossiprandi, M. C., van Sinderen, D., & Ventura, M. (2019). The impact of human-facilitated selection on the gut microbiota of domesticated mammals. *FEMS Microbiology Ecology*, 95(9), fiz121. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiz121>
- Alexander, D. H., Novembre, J., & Lange, K. (2009). Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Research*, 19(9), 1655-1664. <https://doi.org/10.1101/gr.094052.109>
- Alexandri, P., Triantafyllidis, A., Papakostas, S., Chatzinikos, E., Platis, P., Papageorgiou, N., Larson, G., Abatzopoulos, T. J., & Triantaphyllidis, C. (2012). The Balkans and the colonization of Europe: The post-glacial range expansion of the wild boar, *Sus scrofa*. *Journal of Biogeography*, 39(4), 713-723. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2699.2011.02636.x>

- Al-Samarai, F. R., & Al-Kazaz, A. A. (2015). Molecular Markers: An Introduction and Applications. *European Journal of Molecular Biotechnology*, 9(3), 118-130. <https://doi.org/10.13187/ejmb.2015.9.118>
- Amaral, A. J., Ferretti, L., Megens, H.-J., Crooijmans, R. P. M. A., Nie, H., Ramos-Onsins, S. E., Perez-Enciso, M., Schook, L. B., & Groenen, M. A. M. (2011). Genome-Wide Footprints of Pig Domestication and Selection Revealed through Massive Parallel Sequencing of Pooled DNA. *PLoS ONE*, 6(4), e14782. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014782>
- Andrews, S. (2010). *FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data*. [Software].
- Balcarcel, A. M., Geiger, M., Clauss, M., & Sánchez-Villagra, M. R. (2022). The mammalian brain under domestication: Discovering patterns after a century of old and new analyses. *Journal of Experimental Zoology Part B: Molecular and Developmental Evolution*, 338(8), 460-483. <https://doi.org/10.1002/jez.b.23105>
- Barbas, H., & Zikopoulos, B. (2007). The Prefrontal Cortex and Flexible Behavior. *The Neuroscientist*, 13(5), 532-545. <https://doi.org/10.1177/1073858407301369>
- Barrios-Garcia, M. N., & Ballari, S. A. (2012). Impact of wild boar (*Sus scrofa*) in its introduced and native range: A review. *Biological Invasions*, 14(11), 2283-2300. <https://doi.org/10.1007/s10530-012-0229-6>
- Bélteky, J., Agnvall, B., Johnsson, M., Wright, D., & Jensen, P. (2016). Domestication and tameness: Brain gene expression in red junglefowl selected for less fear of humans suggests effects on reproduction and immunology. *Royal Society Open Science*, 3(8), 160033. <https://doi.org/10.1098/rsos.160033>
- Belyaev, D. K., Plyusnina, I. Z., & Trut, L. N. (1985). Domestication in the silver fox (*Vulpes fulvus* Desm): Changes in physiological boundaries of the sensitive period of primary socialization. *Applied Animal Behaviour Science*, 13(4), 359-370. [https://doi.org/10.1016/0168-1591\(85\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0168-1591(85)90015-2)

- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*, 57(1), 289-300. <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Biswas, S., & Akey, J. M. (2006). Genomic insights into positive selection. *Trends in Genetics*, 22(8), 437-446. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2006.06.005>
- Borg, K. E., Lunstra, D. D., & Christenson, R. K. (1993). Semen Characteristics, Testicular Size, and Reproductive Hormone Concentrations in Mature Duroc, Meishan, Fengjing, and Minzhu Boars<sup>1</sup>. *Biology of Reproduction*, 49(3), 515-521. <https://doi.org/10.1095/biolreprod49.3.515>
- Bosse, M., Megens, H., Derks, M. F. L., De Cara, Á. M. R., & Groenen, M. A. M. (2019). Deleterious alleles in the context of domestication, inbreeding, and selection. *Evolutionary Applications*, 12(1), 6-17. <https://doi.org/10.1111/eva.12691>
- Bosse, M., Megens, H.-J., Frantz, L. A. F., Madsen, O., Larson, G., Paudel, Y., Duijvesteijn, N., Harlizius, B., Hagemeyer, Y., Crooijmans, R. P. M. A., & Groenen, M. A. M. (2014). Genomic analysis reveals selection for Asian genes in European pigs following human-mediated introgression. *Nature Communications*, 5(1), 4392. <https://doi.org/10.1038/ncomms5392>
- Bruford, M. W., Bradley, D. G., & Luikart, G. (2003). DNA markers reveal the complexity of livestock domestication. *Nature Reviews Genetics*, 4(11), 900-910. <https://doi.org/10.1038/nrg1203>
- Cagan, A., & Blass, T. (2016). Identification of genomic variants putatively targeted by selection during dog domestication. *BMC Evolutionary Biology*, 16(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12862-015-0579-7>

- Cai, Y., Quan, J., Gao, C., Ge, Q., Jiao, T., Guo, Y., Zheng, W., & Zhao, S. (2019). Multiple Domestication Centers Revealed by the Geographical Distribution of Chinese Native Pigs. *Animals*, 9(10), 709. <https://doi.org/10.3390/ani9100709>
- Caliebe, A., Nebel, A., Makarewicz, C., Krawczak, M., & Krause-Kyora, B. (2017). Insights into early pig domestication provided by ancient DNA analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 44550. <https://doi.org/10.1038/srep44550>
- Camargo, A. P., Vasconcelos, A. A., Fiamenghi, M. B., Pereira, G. A. G., & Carazzolle, M. F. (2020). *tspx: A tissue-specificity calculator for gene expression data* [Preprint]. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-51998/v1>
- Cao, Y., Ai, Y., Zhang, X., Zhang, J., Long, X., Zhu, Y., Wang, L., Gu, Q., & Han, H. (2023). Genome-wide epigenetic dynamics during postnatal skeletal muscle growth in Hu sheep. *Communications Biology*, 6(1), 1077. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05439-0>
- Célio Alves, P., Pinheiro, I., Godinho, R., Vicente, J., Gortázar, C., & Scandura, M. (2010). Genetic diversity of wild boar populations and domestic pig breeds (*Sus scrofa*) in South-western Europe: GENETIC DIVERSITY OF WILD BOAR AND DOMESTIC PIG. *Biological Journal of the Linnean Society*, 101(4), 797-822. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8312.2010.01530.x>
- Chen, K., Knorr, C., Moser, G., Gatphayak, K., & Brenig, B. (2004). Molecular characterization of the porcine testis-specific phosphoglycerate kinase 2 (PGK2) gene and its association with male fertility. *Mammalian Genome*, 15(12), 996-1006. <https://doi.org/10.1007/s00335-004-2405-1>
- Chen, L., Tian, S., Jin, L., Guo, Z., Zhu, D., Jing, L., Che, T., Tang, Q., Chen, S., Zhang, L., Zhang, T., Liu, Z., Wang, J., & Li, M. (2017). Genome-wide analysis reveals selection for Chinese Rongchang pigs. *Frontiers of Agricultural Science and Engineering*, 4(3), 319. <https://doi.org/10.15302/J-FASE-2017161>

- Chen, M., Su, G., Fu, J., Wang, A., Liu, J., Lund, M. S., & Guldbbrandtsen, B. (2019). Introgression of Chinese haplotypes contributed to the improvement of Danish Duroc pigs. *Evolutionary Applications*, *12*(2), 292-300. <https://doi.org/10.1111/eva.12716>
- Chen, M., Wang, J., Wang, Y., Wu, Y., Fu, J., & Liu, J. (2018). Genome-wide detection of selection signatures in Chinese indigenous Laiwu pigs revealed candidate genes regulating fat deposition in muscle. *BMC Genetics*, *19*(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s12863-018-0622-y>
- Cheng, J., Zhao, H., Chen, N., Cao, X., Hanif, Q., Pi, L., Hu, L., Chaogetu, B., Huang, Y., Lan, X., Lei, C., & Chen, H. (2020). Population structure, genetic diversity, and selective signature of Chaka sheep revealed by whole genome sequencing. *BMC Genomics*, *21*(1), 520. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06925-z>
- Cieslak, M., Reissmann, M., Hofreiter, M., & Ludwig, A. (2011). Colours of domestication. *Biological Reviews*, *86*(4), 885-899. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2011.00177.x>
- Cingolani, P., Platts, A., Wang, L. L., Coon, M., Nguyen, T., Wang, L., Land, S. J., Lu, X., & Ruden, D. M. (2012). A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w<sup>1118</sup>; iso-2; iso-3. *Fly*, *6*(2), 80-92. <https://doi.org/10.4161/fly.19695>
- Clop, A., Amills, M., Noguera, J. L., Fernández, A., Capote, J., Ramón, M. M., Kelly, L., Kijas, J. M. H., Andersson, L., & Sánchez, A. (2004). Estimating the frequency of Asian cytochrome B haplotypes in standard European and local Spanish pig breeds. *Genetics Selection Evolution*, *36*(1), 97. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-36-1-97>
- Danecek, P., Auton, A., Abecasis, G., Albers, C. A., Banks, E., DePristo, M. A., Handsaker, R. E., Lunter, G., Marth, G. T., Sherry, S. T., McVean, G., Durbin, R., & 1000 Genomes Project Analysis Group. (2011). The variant call format and VCFtools. *Bioinformatics*, *27*(15), 2156-2158. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr330>

- Demars, J., Fabre, S., Sarry, J., Rossetti, R., Gilbert, H., Persani, L., Tosser-Klopp, G., Mulsant, P., Nowak, Z., Drobik, W., Martyniuk, E., & Bodin, L. (2013). Genome-Wide Association Studies Identify Two Novel BMP15 Mutations Responsible for an Atypical Hyperproliferacy Phenotype in Sheep. *PLoS Genetics*, *9*(4), e1003482. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003482>
- Diamond, J. (2002). Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature*, *418*(6898), 700-707. <https://doi.org/10.1038/nature01019>
- Drimaj, J., Kamler, J., Hošek, M., Zeman, J., Plhal, R., Mikulka, O., & Kudláček, T. (2019). Reproductive characteristics of wild boar males (*Sus scrofa*) under different environmental conditions. *Acta Veterinaria Brno*, *88*(4), 401-412. <https://doi.org/10.2754/avb201988040401>
- Durinck, S., Spellman, P. T., Birney, E., & Huber, W. (2009). Mapping identifiers for the integration of genomic datasets with the R/Bioconductor package biomaRt. *Nature Protocols*, *4*(8), 1184-1191. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.97>
- Eusebi, P. G., Sevane, N., O'Rourke, T., Pizarro, M., Boeckx, C., & Dunner, S. (2021). *Gene Expression Profiles Underlying Aggressive Behavior in the Prefrontal Cortex of Cattle*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-146648/v1>
- Eusebi, P. G., Sevane, N., O'Rourke, T., Pizarro, M., Boeckx, C., & Dunner, S. (2022). Age Effects Aggressive Behavior: RNA-Seq Analysis in Cattle with Implications for Studying Neoteny Under Domestication. *Behavior Genetics*, *52*(2), 141-153. <https://doi.org/10.1007/s10519-021-10097-1>
- Fan, B., Du, Z.-Q., Gorbach, D. M., & Rothschild, M. F. (2010). Development and Application of High-density SNP Arrays in Genomic Studies of Domestic Animals. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, *23*(7), 833-847. <https://doi.org/10.5713/ajas.2010.r03>
- Fasham, J., Huebner, A. K., Liebmann, L., Khalaf-Nazzal, R., Maroofian, R., Kryeziu, N., Wortmann, S. B., Leslie, J. S., Ubeyratna, N., Mancini, G. M. S., Van Slegtenhorst, M., Wilke, M.,

- Haack, T. B., Shamseldin, H. E., Gleeson, J. G., Almuhaizea, M., Dweikat, I., Abu-Libdeh, B., Daana, M., ... Hübner, C. A. (2023). SLC4A10 mutation causes a neurological disorder associated with impaired GABAergic transmission. *Brain*, *146*(11), 4547-4561. <https://doi.org/10.1093/brain/awad235>
- Fay, J. C., & Wu, C.-I. (2000). Hitchhiking Under Positive Darwinian Selection. *Genetics*, *155*(3), 1405-1413. <https://doi.org/10.1093/genetics/155.3.1405>
- Fernández, A. I., Alves, E., Óvilo, C., Rodríguez, M. C., & Silió, L. (2011). Divergence time estimates of East Asian and European pigs based on multiple near complete mitochondrial DNA sequences: Divergence of Asian and European pigs. *Animal Genetics*, *42*(1), 86-88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2010.02068.x>
- Francis, R. M. (2017). POPHELPER: An R package and web app to analyse and visualize population structure. *Molecular Ecology Resources*, *17*(1), 27-32. <https://doi.org/10.1111/1755-0998.12509>
- Frantz, L. A. F., Bradley, D. G., Larson, G., & Orlando, L. (2020). Animal domestication in the era of ancient genomics. *Nature Reviews Genetics*, *21*(8), 449-460. <https://doi.org/10.1038/s41576-020-0225-0>
- Frantz, L. A. F., Haile, J., Lin, A. T., Scheu, A., Geörg, C., Benecke, N., Alexander, M., Linderholm, A., Mullin, V. E., Daly, K. G., Battista, V. M., Price, M., Gron, K. J., Alexandri, P., Arbogast, R.-M., Arbuckle, B., Bălăşescu, A., Barnett, R., Bartosiewicz, L., ... Larson, G. (2019). Ancient pigs reveal a near-complete genomic turnover following their introduction to Europe. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *116*(35), 17231-17238. <https://doi.org/10.1073/pnas.1901169116>
- Frantz, L. A. F., Schraiber, J. G., Madsen, O., Megens, H.-J., Cagan, A., Bosse, M., Paudel, Y., Crooijmans, R. P. M. A., Larson, G., & Groenen, M. A. M. (2015). Evidence of long-term gene flow and selection during domestication from analyses of Eurasian wild and

- domestic pig genomes. *Nature Genetics*, 47(10), 1141-1148.  
<https://doi.org/10.1038/ng.3394>
- Frantz, L. A., Schraiber, J. G., Madsen, O., Megens, H.-J., Bosse, M., Paudel, Y., Semiadi, G., Meijaard, E., Li, N., Crooijmans, R. P., Archibald, A. L., Slatkin, M., Schook, L. B., Larson, G., & Groenen, M. A. (2013). Genome sequencing reveals fine scale diversification and reticulation history during speciation in *Sus*. *Genome Biology*, 14(9), R107.  
<https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-9-r107>
- Frantz, L., Meijaard, E., Gongora, J., Haile, J., Groenen, M. A. M., & Larson, G. (2016). The Evolution of Suidae. *Annual Review of Animal Biosciences*, 4(1), 61-85.  
<https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021815-111155>
- Fu, Y., Li, C., Tang, Q., Tian, S., Jin, L., Chen, J., Li, M., & Li, C. (2016). Genomic analysis reveals selection in Chinese native black pig. *Scientific Reports*, 6(1), 36354.  
<https://doi.org/10.1038/srep36354>
- Fu, Y. X., & Li, W. H. (1993). Statistical tests of neutrality of mutations. *Genetics*, 133(3), 693-709.  
<https://doi.org/10.1093/genetics/133.3.693>
- Fu, Y.-X. (1997). Statistical Tests of Neutrality of Mutations Against Population Growth, Hitchhiking and Background Selection. *Genetics*, 147(2), 915-925.  
<https://doi.org/10.1093/genetics/147.2.915>
- Gao, Y., Li, S., Lai, Z., Zhou, Z., Wu, F., Huang, Y., Lan, X., Lei, C., Chen, H., & Dang, R. (2019). Analysis of Long Non-Coding RNA and mRNA Expression Profiling in Immature and Mature Bovine (*Bos taurus*) Testes. *Frontiers in Genetics*, 10, 646.  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00646>
- Garud, N. R. (2023). Understanding soft sweeps: A signature of rapid adaptation. *Nature Reviews Genetics*, 24(7), 420-420. <https://doi.org/10.1038/s41576-023-00585-x>



- Giuffra, E., Kijas, J. M. H., Amarger, V., Carlborg, Ö., Jeon, J.-T., & Andersson, L. (2000). The Origin of the Domestic Pig: Independent Domestication and Subsequent Introgression. *Genetics*, *154*(4), 1785-1791. <https://doi.org/10.1093/genetics/154.4.1785>
- Gong, Y., Zhang, H.-Y., Yuan, Y., He, Y., Zhang, W., Han, Y., Na, R., Zeng, Y., Luo, J., Yang, H., Huang, Y., Zhao, Y., Zhao, Z., & E, G.-X. (2022). Genome-Wide Selection Sweep between Wild and Local Pigs from Europe for the Investigation of the Hereditary Characteristics of Domestication in *Sus Scrofa*. *Animals*, *12*(8), 1037. <https://doi.org/10.3390/ani12081037>
- Gouveia, J. J. D. S., Silva, M. V. G. B. D., Paiva, S. R., & Oliveira, S. M. P. D. (2014). Identification of selection signatures in livestock species. *Genetics and Molecular Biology*, *37*(2), 330-342. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572014000300004>
- Gregory, T. R. (2009). Artificial Selection and Domestication: Modern Lessons from Darwin's Enduring Analogy. *Evolution: Education and Outreach*, *2*(1), 5-27. <https://doi.org/10.1007/s12052-008-0114-z>
- Groenen, M. A. M. (2016). A decade of pig genome sequencing: A window on pig domestication and evolution. *Genetics Selection Evolution*, *48*(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12711-016-0204-2>
- Groenen, M. A. M., Archibald, A. L., Uenishi, H., Tuggle, C. K., Takeuchi, Y., Rothschild, M. F., Rogel-Gaillard, C., Park, C., Milan, D., Megens, H.-J., Li, S., Larkin, D. M., Kim, H., Frantz, L. A. F., Caccamo, M., Ahn, H., Aken, B. L., Anselmo, A., Anthon, C., ... Schook, L. B. (2012). Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution. *Nature*, *491*(7424), 393-398. <https://doi.org/10.1038/nature11622>
- Guan, D., Bai, Z., Zhu, X., Zhong, C., Hou, Y., The ChickenGTEx Consortium, Lan, F., Diao, S., Yao, Y., Zhao, B., Zhu, D., Li, X., Pan, Z., Gao, Y., Wang, Y., Zou, D., Wang, R., Xu, T., Sun, C., ... Fang, L. (2023). *The ChickenGTEx pilot analysis: A reference of regulatory variants across 28 chicken tissues* [Preprint]. *Genetics*. <https://doi.org/10.1101/2023.06.27.546670>

- Gupta, S. C., Yadav, R., Pavuluri, R., Morley, B. J., Stairs, D. J., & Dravid, S. M. (2015). Essential role of GluD1 in dendritic spine development and GluN2B to GluN2A NMDAR subunit switch in the cortex and hippocampus reveals ability of GluN2B inhibition in correcting hyperconnectivity. *Neuropharmacology*, *93*, 274-284. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.02.013>
- Haase, B., Brooks, S. A., Schlumbaum, A., Azor, P. J., Bailey, E., Alaeddine, F., Mevissen, M., Burger, D., Poncet, P.-A., Rieder, S., & Leeb, T. (2007). Allelic Heterogeneity at the Equine KIT Locus in Dominant White (W) Horses. *PLoS Genetics*, *3*(11), e195. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030195>
- Harris, E. E., & Meyer, D. (2006). The molecular signature of selection underlying human adaptations. *American Journal of Physical Anthropology*, *131*(S43), 89-130. <https://doi.org/10.1002/ajpa.20518>
- Hekman, J. P., Johnson, J. L., & Kukekova, A. V. (2015). Transcriptome Analysis in Domesticated Species: Challenges and Strategies. *Bioinformatics and Biology Insights*, *9S4*, BBI.S29334. <https://doi.org/10.4137/BBI.S29334>
- Hoshina, N., Johnson-Venkatesh, E. M., Rally, V. R., Sant, J., Hoshina, M., Seiglie, M. P., & Umemori, H. (2022). ASD/OCD-Linked Protocadherin-10 Regulates Synapse, But Not Axon, Development in the Amygdala and Contributes to Fear- and Anxiety-Related Behaviors. *The Journal of Neuroscience*, *42*(21), 4250-4266. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1843-21.2022>
- Iacolina, L., Pertoldi, C., Amills, M., Kusza, S., Megens, H.-J., Bâlțeanu, V. A., Bakan, J., Cubric-Curik, V., Oja, R., Saarma, U., Scandura, M., Šprem, N., & Stronen, A. V. (2018). Hotspots of recent hybridization between pigs and wild boars in Europe. *Scientific Reports*, *8*(1), 17372. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35865-8>
- Innan, H., & Stephan, W. (2003). Distinguishing the Hitchhiking and Background Selection Models. *Genetics*, *165*(4), 2307-2312. <https://doi.org/10.1093/genetics/165.4.2307>

- Irving-Pease, E. K., Ryan, H., Jamieson, A., Dimopoulos, E. A., Larson, G., & Frantz, L. A. F. (2018). Paleogenomics of Animal Domestication. En C. Lindqvist & O. P. Rajora (Eds.), *Paleogenomics* (pp. 225-272). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/13836\\_2018\\_55](https://doi.org/10.1007/13836_2018_55)
- Jensen, P. (2014). Behavior Genetics and the Domestication of Animals. *Annual Review of Animal Biosciences*, 2(1), 85-104. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022513-114135>
- Jensen, P., & Wright, D. (2022). Behavioral genetics and animal domestication. En *Genetics and the Behavior of Domestic Animals* (pp. 49-93). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85752-9.00002-0>
- Jiang, W., & Chen, L. (2022). Tissue Specificity of Gene Expression Evolves Across Mammal Species. *Journal of Computational Biology*, 29(8), 880-891. <https://doi.org/10.1089/cmb.2021.0592>
- Jiang, Y., Song, H., Gao, H., Zhang, Q., & Ding, X. (2022). Exploring the optimal strategy of imputation from SNP array to whole-genome sequencing data in farm animals. *Frontiers in Genetics*, 13, 963654. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.963654>
- Johnson, J. L., Kozysa, A., Kharlamova, A. V., Gulevich, R. G., Perelman, P. L., Fong, H. W. F., Vladimirova, A. V., Oskina, I. N., Trut, L. N., & Kukekova, A. V. (2015). Platinum coat color in red fox (*Vulpes vulpes*) is caused by a mutation in an autosomal copy of *KIT*. *Animal Genetics*, 46(2), 190-199. <https://doi.org/10.1111/age.12270>
- Karlsson, M., Sjöstedt, E., Oksvold, P., Sivertsson, Å., Huang, J., Álvez, M. B., Arif, M., Li, X., Lin, L., Yu, J., Ma, T., Xu, F., Han, P., Jiang, H., Mardinoglu, A., Zhang, C., Von Feilitzen, K., Xu, X., Wang, J., ... Uhlen, M. (2022). Genome-wide annotation of protein-coding genes in pig. *BMC Biology*, 20(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12915-022-01229-y>
- Kim, H., Song, K. D., Kim, H. J., Park, W., Kim, J., Lee, T., Shin, D.-H., Kwak, W., Kwon, Y., Sung, S., Moon, S., Lee, K.-T., Kim, N., Hong, J. K., Eo, K. Y., Seo, K. S., Kim, G., Park, S., Yun, C.-H.,

- ... Kim, H. (2015). Exploring the Genetic Signature of Body Size in Yucatan Miniature Pig. *PLOS ONE*, *10*(4), e0121732. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121732>
- Koopae, H. K., & Koshkoiyeh, A. E. (2014). SNPs genotyping technologies and their applications in farm animals breeding programs: Review. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, *57*(1), 87-95. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132014000100013>
- Kouadjo, K. E., Nishida, Y., Cadrin-Girard, J. F., Yoshioka, M., & St-Amand, J. (2007). Housekeeping and tissue-specific genes in mouse tissues. *BMC Genomics*, *8*(1), 127. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-8-127>
- Krueger, F., James, F., Ewels, P., Afyounian, E., Weinstein, M., Schuster-Boeckler, B., Hulselmans, G., & Sclamons. (2023). *FelixKrueger/TrimGalore: V0.6.10 - add default decompression path* (0.6.10) [Software]. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.7598955>
- Larson, G., Albarella, U., Dobney, K., Rowley-Conwy, P., Schibler, J., Tresset, A., Vigne, J.-D., Edwards, C. J., Schlumbaum, A., Dinu, A., Bălăşescu, A., Dolman, G., Tagliacozzo, A., Manaseryan, N., Miracle, P., Van Wijngaarden-Bakker, L., Masseti, M., Bradley, D. G., & Cooper, A. (2007). Ancient DNA, pig domestication, and the spread of the Neolithic into Europe. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(39), 15276-15281. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703411104>
- Larson, G., & Burger, J. (2013). A population genetics view of animal domestication. *Trends in Genetics*, *29*(4), 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.01.003>
- Larson, G., Dobney, K., Albarella, U., Fang, M., Matisoo-Smith, E., Robins, J., Lowden, S., Finlayson, H., Brand, T., Willerslev, E., Rowley-Conwy, P., Andersson, L., & Cooper, A. (2005). Worldwide Phylogeography of Wild Boar Reveals Multiple Centers of Pig Domestication. *Science*, *307*(5715), 1618-1621. <https://doi.org/10.1126/science.1106927>

- Larson, G., & Fuller, D. Q. (2014). The Evolution of Animal Domestication. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 45(1), 115-136. <https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-110512-135813>
- Larson, G., Liu, R., Zhao, X., Yuan, J., Fuller, D., Barton, L., Dobney, K., Fan, Q., Gu, Z., Liu, X.-H., Luo, Y., Lv, P., Andersson, L., & Li, N. (2010). Patterns of East Asian pig domestication, migration, and turnover revealed by modern and ancient DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(17), 7686-7691. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912264107>
- Larson, G., Piperno, D. R., Allaby, R. G., Purugganan, M. D., Andersson, L., Arroyo-Kalin, M., Barton, L., Climer Vigueira, C., Denham, T., Dobney, K., Doust, A. N., Gepts, P., Gilbert, M. T. P., Gremillion, K. J., Lucas, L., Lukens, L., Marshall, F. B., Olsen, K. M., Pires, J. C., ... Fuller, D. Q. (2014). Current perspectives and the future of domestication studies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(17), 6139-6146. <https://doi.org/10.1073/pnas.1323964111>
- Leach, H. M. (2003). Human Domestication Reconsidered. *Current Anthropology*, 44(3), 349-368. <https://doi.org/10.1086/368119>
- Lee, K., Jung, Y., Vyas, Y., Skelton, I., Abraham, W. C., Hsueh, Y.-P., & Montgomery, J. M. (2022). Dietary zinc supplementation rescues fear-based learning and synaptic function in the Tbr1+/- mouse model of autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 13(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13229-022-00494-6>
- Leno-Coloardo, J., Hudson, N. J., Reverter, A., & Pérez-Enciso, M. (2017). A Pathway-Centered Analysis of Pig Domestication and Breeding in Eurasia. *G3 Genes/Genomes/Genetics*, 7(7), 2171-2184. <https://doi.org/10.1534/g3.117.042671>
- Li, H. (2013). *Aligning sequence reads, clone sequences and assembly contigs with BWA-MEM* (arXiv:1303.3997). arXiv. <http://arxiv.org/abs/1303.3997>

- Li, J., Yang, H., Li, J., Li, H., Ning, T., Pan, X.-R., Shi, P., & Zhang, Y.-P. (2010). Artificial selection of the melanocortin receptor 1 gene in Chinese domestic pigs during domestication. *Heredity*, *105*(3), 274-281. <https://doi.org/10.1038/hdy.2009.191>
- Li, M., Tian, S., Yeung, C. K. L., Meng, X., Tang, Q., Niu, L., Wang, X., Jin, L., Ma, J., Long, K., Zhou, C., Cao, Y., Zhu, L., Bai, L., Tang, G., Gu, Y., Jiang, A., Li, X., & Li, R. (2014). Whole-genome sequencing of Berkshire (European native pig) provides insights into its origin and domestication. *Scientific Reports*, *4*(1), 4678. <https://doi.org/10.1038/srep04678>
- Li, W.-T., Zhang, M.-M., Li, Q.-G., Tang, H., Zhang, L.-F., Wang, K.-J., Zhu, M.-Z., Lu, Y.-F., Bao, H.-G., Zhang, Y.-M., Li, Q.-Y., Wu, K.-L., & Wu, C.-X. (2017). Whole-genome resequencing reveals candidate mutations for pig prolificacy. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *284*(1869), 20172437. <https://doi.org/10.1098/rspb.2017.2437>
- Li, Y., Wang, G.-D., Wang, M.-S., Irwin, D. M., Wu, D.-D., & Zhang, Y.-P. (2014). Domestication of the Dog from the Wolf Was Promoted by Enhanced Excitatory Synaptic Plasticity: A Hypothesis. *Genome Biology and Evolution*, *6*(11), 3115-3121. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu245>
- Li, Z., Chen, J., Wang, Z., Pan, Y., Wang, Q., Xu, N., & Wang, Z. (2016). Detection of selection signatures of population-specific genomic regions selected during domestication process in Jinhua pigs. *Animal Genetics*, *47*(6), 672-681. <https://doi.org/10.1111/age.12475>
- Linden, A.-M., Johnson, B. G., Peters, S. C., Shannon, H. E., Tian, M., Wang, Y., Yu, J. L., Köster, A., Baez, M., & Schoepp, D. D. (2002). Increased anxiety-related behavior in mice deficient for metabotropic glutamate 8 (mGlu8) receptor. *Neuropharmacology*, *43*(2), 251-259. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(02\)00079-5](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(02)00079-5)
- Liu, L., Bosse, M., Megens, H.-J., Frantz, L. A. F., Lee, Y.-L., Irving-Pease, E. K., Narayan, G., Groenen, M. A. M., & Madsen, O. (2019). Genomic analysis on pygmy hog reveals

- extensive interbreeding during wild boar expansion. *Nature Communications*, *10*(1), 1992. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10017-2>
- Liu, S., Gao, Y., Canela-Xandri, O., Wang, S., Yu, Y., Cai, W., Li, B., Xiang, R., Chamberlain, A. J., Pairo-Castineira, E., D’Mellow, K., Rawlik, K., Xia, C., Yao, Y., Navarro, P., Rocha, D., Li, X., Yan, Z., Li, C., ... Fang, L. (2022). A multi-tissue atlas of regulatory variants in cattle. *Nature Genetics*, *54*(9), 1438-1447. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01153-5>
- Long, K., Mao, K., Che, T., Zhang, J., Qiu, W., Wang, Y., Tang, Q., Ma, J., Li, M., & Li, X. (2018). Transcriptome differences in frontal cortex between wild boar and domesticated pig. *Animal Science Journal*, *89*(6), 848-857. <https://doi.org/10.1111/asj.12999>
- Longo, A., Oberto, A., Mele, P., Mattiello, L., Pisu, M. G., Palanza, P., Serra, M., & Eva, C. (2015). NPY-Y1 coexpressed with NPY-Y5 receptors modulate anxiety but not mild social stress response in mice. *Genes, Brain and Behavior*, *14*(7), 534-542. <https://doi.org/10.1111/gbb.12232>
- Lord, K. A., Larson, G., Coppinger, R. P., & Karlsson, E. K. (2020). The History of Farm Foxes Undermines the Animal Domestication Syndrome. *Trends in Ecology & Evolution*, *35*(2), 125-136. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2019.10.011>
- Løtvedt, P., Fallahshahroudi, A., Bektic, L., Altimiras, J., & Jensen, P. (2017). Chicken domestication changes expression of stress-related genes in brain, pituitary and adrenals. *Neurobiology of Stress*, *7*, 113-121. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2017.08.002>
- Lüleci, H. B., & Yilmaz, A. (2022). Robust and rigorous identification of tissue-specific genes by statistically extending tau score. *BioData Mining*, *15*(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s13040-022-00315-9>
- Ma, Y., Wei, J., Zhang, Q., Chen, L., Wang, J., Liu, J., & Ding, X. (2015). A Genome Scan for Selection Signatures in Pigs. *PLOS ONE*, *10*(3), e0116850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116850>

- Marín, J. C., Romero, K., Rivera, R., Johnson, W. E., & González, B. A. (2017). Y-chromosome and mtDNA variation confirms independent domestications and directional hybridization in South American camelids. *Animal Genetics*, 48(5), 591-595. <https://doi.org/10.1111/age.12570>
- Martin, B., Lapouble, E., & Chaix, Y. (2007). Involvement of the *Gli3 (Extra-Toes)* Gene Region in Body Weight in Mice. *The Scientific World JOURNAL*, 7, 83-86. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.40>
- McKenna, A., Hanna, M., Banks, E., Sivachenko, A., Cibulskis, K., Kernytsky, A., Garimella, K., Altshuler, D., Gabriel, S., Daly, M., & DePristo, M. A. (2010). The Genome Analysis Toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Research*, 20(9), 1297-1303. <https://doi.org/10.1101/gr.107524.110>
- Megens, H.-J., Crooijmans, R. P. M. A., Cristobal, M. S., Hui, X., Li, N., & Groenen, M. A. M. (2008). Biodiversity of pig breeds from China and Europe estimated from pooled DNA samples: Differences in microsatellite variation between two areas of domestication. *Genetics Selection Evolution*, 40(1), 103-128. <https://doi.org/10.1051/gse:2007039>
- Mehlhorn, J., & Caspers, S. (2020). The Effects of Domestication on the Brain and Behavior of the Chicken in the Light of Evolution. *Brain, Behavior and Evolution*, 95(6), 287-301. <https://doi.org/10.1159/000516787>
- Messer, P. W., & Petrov, D. A. (2013). Population genomics of rapid adaptation by soft selective sweeps. *Trends in Ecology & Evolution*, 28(11), 659-669. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2013.08.003>
- Meyer, R. S., DuVal, A. E., & Jensen, H. R. (2012). Patterns and processes in crop domestication: An historical review and quantitative analysis of 203 global food crops. *New Phytologist*, 196(1), 29-48. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2012.04253.x>
- Mignon-Grasteau, S., Boissy, A., Bouix, J., Faure, J.-M., Fisher, A. D., Hinch, G. N., Jensen, P., Le Neindre, P., Mormède, P., Prunet, P., Vandeputte, M., & Beaumont, C. (2005). Genetics



- of adaptation and domestication in livestock. *Livestock Production Science*, 93(1), 3-14.  
<https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2004.11.001>
- Miller, W. L. (2018). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Brief History. *Hormone Research in Paediatrics*, 89(4), 212-223. <https://doi.org/10.1159/000487755>
- Moon, S., Kim, T.-H., Lee, K.-T., Kwak, W., Lee, T., Lee, S.-W., Kim, M.-J., Cho, K., Kim, N., Chung, W.-H., Sung, S., Park, T., Cho, S., Groenen, M. A., Nielsen, R., Kim, Y., & Kim, H. (2015). A genome-wide scan for signatures of directional selection in domesticated pigs. *BMC Genomics*, 16(1), 130. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1330-x>
- Muto, A., Ikeda, S., Lopez-Burks, M. E., Kikuchi, Y., Calof, A. L., Lander, A. D., & Schilling, T. F. (2014). Nipbl and Mediator Cooperatively Regulate Gene Expression to Control Limb Development. *PLoS Genetics*, 10(9), e1004671. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004671>
- Niedziałkowska, M., Tarnowska, E., Ligmanowska, J., Jędrzejewska, B., Podgórski, T., Radziszewska, A., Ratajczyk, I., Kusza, S., Bunevich, A. N., Danila, G., Shkvyria, M., Grzybowski, T., & Woźniak, M. (2021). Clear phylogeographic pattern and genetic structure of wild boar *Sus scrofa* population in Central and Eastern Europe. *Scientific Reports*, 11(1), 9680. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88991-1>
- Nosrati, M., Asadollahpour Nanaei, H., Amiri Ghanatsaman, Z., & Esmailizadeh, A. (2019). Whole genome sequence analysis to detect signatures of positive selection for high fecundity in sheep. *Reproduction in Domestic Animals*, 54(2), 358-364. <https://doi.org/10.1111/rda.13368>
- O'Connor, R. M., Thakker, D. R., Schmutz, M., Van Der Putten, H., Hoyer, D., Flor, P. J., & Cryan, J. F. (2013). Adult siRNA-induced knockdown of mGlu7 receptors reduces anxiety in the mouse. *Neuropharmacology*, 72, 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.03.028>

- O'Rourke, T., & Boeckx, C. (2020). Glutamate receptors in domestication and modern human evolution. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *108*, 341-357. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.004>
- Otoni, C., Girdland Flink, L., Evin, A., Geörg, C., De Cupere, B., Van Neer, W., Bartosiewicz, L., Linderholm, A., Barnett, R., Peters, J., Decorte, R., Waelkens, M., Vanderheyden, N., Ricaut, F.-X., Çakırlar, C., Çevik, Ö., Hoelzel, A. R., Mashkour, M., Mohaseb Karimlu, A. F., ... Larson, G. (2013). Pig Domestication and Human-Mediated Dispersal in Western Eurasia Revealed through Ancient DNA and Geometric Morphometrics. *Molecular Biology and Evolution*, *30*(4), 824-832. <https://doi.org/10.1093/molbev/mss261>
- Pan, Z., Yao, Y., Yin, H., Cai, Z., Wang, Y., Bai, L., Kern, C., Halstead, M., Chanthavixay, G., Trakooljul, N., Wimmers, K., Sahana, G., Su, G., Lund, M. S., Fredholm, M., Karlskov-Mortensen, P., Ernst, C. W., Ross, P., Tuggle, C. K., ... Zhou, H. (2021). Pig genome functional annotation enhances the biological interpretation of complex traits and human disease. *Nature Communications*, *12*(1), 5848. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26153-7>
- Panigrahi, M., Rajawat, D., Nayak, S. S., Ghildiyal, K., Sharma, A., Jain, K., Lei, C., Bhushan, B., Mishra, B. P., & Dutt, T. (2023). Landmarks in the history of selective sweeps. *Animal Genetics*, *54*(6), 667-688. <https://doi.org/10.1111/age.13355>
- Paylor, R., Zhao, Y., Libbey, M., Westphal, H., & Crawley, J. N. (2001). Learning impairments and motor dysfunctions in adult Lhx5-deficient mice displaying hippocampal disorganization. *Physiology & Behavior*, *73*(5), 781-792. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(01\)00515-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(01)00515-7)
- Peltoniemi, O. A. T., Tast, A., & Love, R. J. (2000). Factors effecting reproduction in the pig: Seasonal effects and restricted feeding of the pregnant gilt and sow. *Animal Reproduction Science*, *60-61*, 173-184. [https://doi.org/10.1016/S0378-4320\(00\)00092-0](https://doi.org/10.1016/S0378-4320(00)00092-0)

- Peng, Y., Derks, M. F., Groenen, M. A., Zhao, Y., & Bosse, M. (2023). Distinct traces of mixed ancestry in western commercial pig genomes following gene flow from Chinese indigenous breeds. *Frontiers in Genetics*, *13*, 1070783. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1070783>
- Pielberg, G., Olsson, C., Syvänen, A.-C., & Andersson, L. (2002). Unexpectedly High Allelic Diversity at the *KIT* Locus Causing Dominant White Color in the Domestic Pig. *Genetics*, *160*(1), 305-311. <https://doi.org/10.1093/genetics/160.1.305>
- Price, M., & Hongo, H. (2020). The Archaeology of Pig Domestication in Eurasia. *Journal of Archaeological Research*, *28*(4), 557-615. <https://doi.org/10.1007/s10814-019-09142-9>
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., De Bakker, P. I. W., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. *The American Journal of Human Genetics*, *81*(3), 559-575. <https://doi.org/10.1086/519795>
- Purugganan, M. D. (2022). What is domestication? *Trends in Ecology & Evolution*, *37*(8), 663-671. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2022.04.006>
- Qiao, R., Li, X., Madsen, O., Groenen, M. A. M., Xu, P., Wang, K., Han, X., Li, G., Li, X., & Li, K. (2023). Potential selection for lipid kinase activity and spermatogenesis in Henan native pig breeds and growth shaping by introgression of European genes. *Genetics Selection Evolution*, *55*(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s12711-023-00841-y>
- Qiu, Q., Wang, L., Wang, K., Yang, Y., Ma, T., Wang, Z., Zhang, X., Ni, Z., Hou, F., Long, R., Abbott, R., Lenstra, J., & Liu, J. (2015). Yak whole-genome resequencing reveals domestication signatures and prehistoric population expansions. *Nature Communications*, *6*(1), 10283. <https://doi.org/10.1038/ncomms10283>
- Ramos-Onsins, S. E., Burgos-Paz, W., Manunza, A., & Amills, M. (2014). Mining the pig genome to investigate the domestication process. *Heredity*, *113*(6), 471-484. <https://doi.org/10.1038/hdy.2014.68>

- Rehfeldt, C., Henning, M., & Fiedler, I. (2008). Consequences of pig domestication for skeletal muscle growth and cellularity. *Livestock Science*, *116*(1-3), 30-41. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2007.08.017>
- Ronald, J., & Akey, J. M. (2005). Genome-wide scans for loci under selection in humans. *Human Genomics*, *2*(2), 113. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-2-2-113>
- Roseboom, P. H., Nanda, S. A., Fox, A. S., Oler, J. A., Shackman, A. J., Shelton, S. E., Davidson, R. J., & Kalin, N. H. (2014). Neuropeptide Y Receptor Gene Expression in the Primate Amygdala Predicts Anxious Temperament and Brain Metabolism. *Biological Psychiatry*, *76*(11), 850-857. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.012>
- Roth, R. B., Hevezi, P., Lee, J., Willhite, D., Lechner, S. M., Foster, A. C., & Zlotnik, A. (2006). Gene expression analyses reveal molecular relationships among 20 regions of the human CNS. *Neurogenetics*, *7*(2), 67-80. <https://doi.org/10.1007/s10048-006-0032-6>
- RStudio Team. (2022). *RStudio: Integrated Development Environment for R*. RStudio, PBC [Software].
- Rubin, C.-J., Megens, H.-J., Barrio, A. M., Maqbool, K., Sayyab, S., Schwochow, D., Wang, C., Carlborg, Ö., Jern, P., Jørgensen, C. B., Archibald, A. L., Fredholm, M., Groenen, M. A. M., & Andersson, L. (2012). Strong signatures of selection in the domestic pig genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(48), 19529-19536. <https://doi.org/10.1073/pnas.1217149109>
- Sabeti, P. C., Reich, D. E., Higgins, J. M., Levine, H. Z. P., Richter, D. J., Schaffner, S. F., Gabriel, S. B., Platko, J. V., Patterson, N. J., McDonald, G. J., Ackerman, H. C., Campbell, S. J., Altshuler, D., Cooper, R., Kwiatkowski, D., Ward, R., & Lander, E. S. (2002). Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. *Nature*, *419*(6909), 832-837. <https://doi.org/10.1038/nature01140>

- Saravanan, K. A., Panigrahi, M., Kumar, H., Bhushan, B., Dutt, T., & Mishra, B. P. (2020). Selection signatures in livestock genome: A review of concepts, approaches and applications. *Livestock Science*, 241, 104257. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2020.104257>
- Scanes, C. G. (2018). The Neolithic Revolution, Animal Domestication, and Early Forms of Animal Agriculture. En *Animals and Human Society* (pp. 103-131). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805247-1.00006-X>
- Schaschl, H., & Wallner, B. (2020). Population-specific, recent positive directional selection suggests adaptation of human male reproductive genes to different environmental conditions. *BMC Evolutionary Biology*, 20(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s12862-019-1575-0>
- Sha, Y., Liu, W., Li, S., Osadchuk, L. V., Chen, Y., Nie, H., Gao, S., Xie, L., Qin, W., Zhou, H., & Li, L. (2023). Deficiency in AK9 causes asthenozoospermia and male infertility by destabilising sperm nucleotide homeostasis. *eBioMedicine*, 96, 104798. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104798>
- Sherman, B. T., Hao, M., Qiu, J., Jiao, X., Baseler, M. W., Lane, H. C., Imamichi, T., & Chang, W. (2022). DAVID: A web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update). *Nucleic Acids Research*, 50(W1), W216-W221. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac194>
- Smith, S. P., Phillips, J. B., Johnson, M. L., Abbot, P., Capra, J. A., & Rokas, A. (2019). Genome-wide association analysis uncovers variants for reproductive variation across dog breeds and links to domestication. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 2019(1), 93-103. <https://doi.org/10.1093/emph/eoz015>
- Son, C. G., Bilke, S., Davis, S., Greer, B. T., Wei, J. S., Whiteford, C. C., Chen, Q.-R., Cenacchi, N., & Khan, J. (2005). Database of mRNA gene expression profiles of multiple human organs. *Genome Research*, 15(3), 443-450. <https://doi.org/10.1101/gr.3124505>

- Stephan, W. (2016). Signatures of positive selection: From selective sweeps at individual loci to subtle allele frequency changes in polygenic adaptation. *Molecular Ecology*, 25(1), 79-88. <https://doi.org/10.1111/mec.13288>
- Sun, T., Shen, J., Achilli, A., Chen, N., Chen, Q., Dang, R., Zheng, Z., Zhang, H., Zhang, X., Wang, S., Zhang, T., Lu, H., Ma, Y., Jia, Y., Capodiferro, M. R., Huang, Y., Lan, X., Chen, H., Jiang, Y., & Lei, C. (2020). Genomic analyses reveal distinct genetic architectures and selective pressures in buffaloes. *GigaScience*, 9(2), giz166. <https://doi.org/10.1093/gigascience/giz166>
- Suo, N., He, B., Cui, S., Yang, Y., Wang, M., Yuan, Q., & Xie, X. (2022). The orphan G protein-coupled receptor GPR149 is a negative regulator of myelination and remyelination. *Glia*, 70(10), 1992-2008. <https://doi.org/10.1002/glia.24233>
- Tajima, F. (1989). Statistical method for testing the neutral mutation hypothesis by DNA polymorphism. *Genetics*, 123(3), 585-595. <https://doi.org/10.1093/genetics/123.3.585>
- Takahashi, K., Mitoma, J., Hosono, M., Shiozaki, K., Sato, C., Yamaguchi, K., Kitajima, K., Higashi, H., Nitta, K., Shima, H., & Miyagi, T. (2012). Sialidase NEU4 Hydrolyzes Polysialic Acids of Neural Cell Adhesion Molecules and Negatively Regulates Neurite Formation by Hippocampal Neurons. *Journal of Biological Chemistry*, 287(18), 14816-14826. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.324186>
- Teletchea, F. (2019). Animal Domestication: A Brief Overview. En F. Teletchea (Ed.), *Animal Domestication*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.86783>
- Teng, J., Gao, Y., Yin, H., Bai, Z., Liu, S., Zeng, H., The PigGTEx Consortium, Bai, L., Cai, Z., Zhao, B., Li, X., Xu, Z., Lin, Q., Pan, Z., Yang, W., Yu, X., Guan, D., Hou, Y., Keel, B. N., ... Fang, L. (2024). A compendium of genetic regulatory effects across pig tissues. *Nature Genetics*, 56(1), 112-123. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01585-7>
- Thalmann, O., Shapiro, B., Cui, P., Schuenemann, V. J., Sawyer, S. K., Greenfield, D. L., Germonpré, M. B., Sablin, M. V., López-Giráldez, F., Domingo-Roura, X., Napierala, H., Uerpmann, H.-

- P., Loponte, D. M., Acosta, A. A., Giemisch, L., Schmitz, R. W., Worthington, B., Buikstra, J. E., Druzhkova, A., ... Wayne, R. K. (2013). Complete Mitochondrial Genomes of Ancient Canids Suggest a European Origin of Domestic Dogs. *Science*, *342*(6160), 871-874. <https://doi.org/10.1126/science.1243650>
- Tong, W. H., Abdulai-Saiku, S., & Vyas, A. (2019). Testosterone Reduces Fear and Causes Drastic Hypomethylation of Arginine Vasopressin Promoter in Medial Extended Amygdala of Male Mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *13*, 33. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00033>
- Uhlén, M., Fagerberg, L., Hallström, B. M., Lindskog, C., Oksvold, P., Mardinoglu, A., Sivertsson, Å., Kampf, C., Sjöstedt, E., Asplund, A., Olsson, I., Edlund, K., Lundberg, E., Navani, S., Szigartyo, C. A.-K., Odeberg, J., Djureinovic, D., Takanen, J. O., Hober, S., ... Pontén, F. (2015). Tissue-based map of the human proteome. *Science*, *347*(6220), 1260419. <https://doi.org/10.1126/science.1260419>
- Uhlén, M., Hallström, B. M., Lindskog, C., Mardinoglu, A., Pontén, F., & Nielsen, J. (2016). Transcriptomics resources of human tissues and organs. *Molecular Systems Biology*, *12*(4), 862. <https://doi.org/10.15252/msb.20155865>
- Ushida, K., Tsuchida, S., Ogura, Y., Toyoda, A., & Maruyama, F. (2016). Domestication and cereal feeding developed domestic pig-type intestinal microbiota in animals of suidae: EVOLUTION OF PIG-TYPE INTESTINAL MICROBIOTA. *Animal Science Journal*, *87*(6), 835-841. <https://doi.org/10.1111/asj.12492>
- Van Der Meer, T., Chan, W.-Y. I., Palazon, L. S., Nieduszynski, C., Murphy, M., Sobczak-Thépot, J., Carrington, M., & Colledge, W. H. (2004). Cyclin A1 protein shows haplo-insufficiency for normal fertility in male mice. *Reproduction*, *127*(4), 503-511. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00131>

- Vigne, J.-D. (2011). The origins of animal domestication and husbandry: A major change in the history of humanity and the biosphere. *Comptes Rendus Biologies*, 334(3), 171-181. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2010.12.009>
- Villanueva, R. A. M., & Chen, Z. J. (2019). ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis (2nd ed.). *Measurement: Interdisciplinary Research and Perspectives*, 17(3), 160-167. <https://doi.org/10.1080/15366367.2019.1565254>
- Vincent, C., Gilabert-Juan, J., Gibel-Russo, R., Alvarez-Fischer, D., Krebs, M.-O., Le Pen, G., Prochiantz, A., & Di Nardo, A. A. (2021). Non-cell-autonomous OTX2 transcription factor regulates anxiety-related behavior in the mouse. *Molecular Psychiatry*, 26(11), 6469-6480. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01132-y>
- Wang, C., Wang, H., Zhang, Y., Tang, Z., Li, K., & Liu, B. (2015). Genome-wide analysis reveals artificial selection on coat colour and reproductive traits in Chinese domestic pigs. *Molecular Ecology Resources*, 15(2), 414-424. <https://doi.org/10.1111/1755-0998.12311>
- Wang, G.-D., Xie, H.-B., Peng, M.-S., Irwin, D., & Zhang, Y.-P. (2014). Domestication Genomics: Evidence from Animals. *Annual Review of Animal Biosciences*, 2(1), 65-84. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022513-114129>
- Wang, H.-Y., Hsieh, P.-F., Huang, D.-F., Chin, P.-S., Chou, C.-H., Tung, C.-C., Chen, S.-Y., Lee, L.-J., Gau, S. S.-F., & Huang, H.-S. (2015). RBFOX3/NeuN is Required for Hippocampal Circuit Balance and Function. *Scientific Reports*, 5(1), 17383. <https://doi.org/10.1038/srep17383>
- Wang, J., Feng, S., Li, M., Liu, Y., Yan, J., Tang, Y., Du, D., & Chen, F. (2019). Increased Expression of Kv10.2 in the Hippocampus Attenuates Valproic Acid-Induced Autism-Like Behaviors in Rats. *Neurochemical Research*, 44(12), 2796-2808. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02903-4>



- Wang, J., Zou, H., Chen, L., Long, X., Lan, J., Liu, W., Ma, L., Wang, C., Xu, X., Ren, L., Gu, Z., Li, N., Hu, X., Zhao, Y., & Zhao, Y. (2017). Convergent and divergent genetic changes in the genome of Chinese and European pigs. *Scientific Reports*, 7(1), 8662. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09061-z>
- Wang, K., Wu, P., Chen, D., Zhou, J., Yang, X., Jiang, A., Ma, J., Tang, Q., Xiao, W., Jiang, Y., Zhu, L., Qiu, X., Li, M., Li, X., & Tang, G. (2021). Genome-wide scan for selection signatures based on whole-genome re-sequencing in Landrace and Yorkshire pigs. *Journal of Integrative Agriculture*, 20(7), 1898-1906. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(20\)63488-8](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(20)63488-8)
- Wang, X., Pipes, L., Trut, L. N., Herbeck, Y., Vladimirova, A. V., Gulevich, R. G., Kharlamova, A. V., Johnson, J. L., Acland, G. M., Kukekova, A. V., & Clark, A. G. (2018). Genomic responses to selection for tame/aggressive behaviors in the silver fox (*Vulpes vulpes*). *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(41), 10398-10403. <https://doi.org/10.1073/pnas.1800889115>
- Wang, X., Ran, X., Niu, X., Huang, S., Li, S., & Wang, J. (2022). Whole-genome sequence analysis reveals selection signatures for important economic traits in Xiang pigs. *Scientific Reports*, 12(1), 11823. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14686-w>
- Wang, Z., Fang, K., Wan, Y., Yin, Y., Li, M., Xu, K., Li, T., Cao, Y., Lv, Y., Lu, G., Liu, H., & Huang, T. (2023). TTC6-Mediated Stabilization of the Flagellum Annulus Ensures the Rapid and Directed Motion of Sperm. *Cells*, 12(16), 2091. <https://doi.org/10.3390/cells12162091>
- Wehr, N. H. (2021). Historical range expansion and biological changes of *Sus scrofa* corresponding to domestication and feralization. *Mammal Research*, 66(1), 1-12. <https://doi.org/10.1007/s13364-020-00534-7>
- Weir, B. S., & Cockerham, C. C. (1984). Estimating F-Statistics for the Analysis of Population Structure. *Evolution*, 38(6), 1358. <https://doi.org/10.2307/2408641>

- White, S. (2011). From Globalized Pig Breeds to Capitalist Pigs: A Study in Animal Cultures and Evolutionary History. *Environmental History*, 16(1), 94-120. <https://doi.org/10.1093/envhis/emq143>
- Wilkins, A. S., Wrangham, R. W., & Fitch, W. T. (2014). The “Domestication Syndrome” in Mammals: A Unified Explanation Based on Neural Crest Cell Behavior and Genetics. *Genetics*, 197(3), 795-808. <https://doi.org/10.1534/genetics.114.165423>
- Wilkinson, S., Lu, Z. H., Megens, H.-J., Archibald, A. L., Haley, C., Jackson, I. J., Groenen, M. A. M., Crooijmans, R. P. M. A., Ogden, R., & Wiener, P. (2013). Signatures of Diversifying Selection in European Pig Breeds. *PLoS Genetics*, 9(4), e1003453. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003453>
- Williams, H. L., Mansell, S., Alasmari, W., Brown, S. G., Wilson, S. M., Sutton, K. A., Miller, M. R., Lishko, P. V., Barratt, C. L. R., Publicover, S. J., & Martins Da Silva, S. (2015). Specific loss of CatSper function is sufficient to compromise fertilizing capacity of human spermatozoa. *Human Reproduction*, dev243. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev243>
- Wojtas, M. N., Diaz-González, M., Stavtseva, N., Shoam, Y., Verma, P., Buberman, A., Izhak, I., Geva, A., Basch, R., Ouro, A., Perez-Benitez, L., Levy, U., Borcel, E., Nuñez, Á., Venero, C., Rotem-Dai, N., Veksler-Lublinsky, I., & Knafo, S. (2024). Interplay between hippocampal TACR3 and systemic testosterone in regulating anxiety-associated synaptic plasticity. *Molecular Psychiatry*, 29(3), 686-703. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02361-z>
- Wright, D. (2015). Article Commentary: The Genetic Architecture of Domestication in Animals. *Bioinformatics and Biology Insights*, 9S4, BBI.S28902. <https://doi.org/10.4137/BBI.S28902>
- Wu, G.-S., Yao, Y.-G., Qu, K.-X., Ding, Z.-L., Li, H., Palanichamy, M. G., Duan, Z.-Y., Li, N., Chen, Y.-S., & Zhang, Y.-P. (2007). Population phylogenomic analysis of mitochondrial DNA in wild boars and domestic pigs revealed multiple domestication events in East Asia. *Genome Biology*, 8(11), R245. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-11-r245>

- Wu, X., Zhang, H., Long, H., Zhang, D., Yang, X., Liu, D., & E, G. (2023). Genome-Wide Selection Signal Analysis to Investigate Wide Genomic Heredity Divergence between Eurasian Wild Boar and Domestic Pig. *Animals*, *13*(13), 2158. <https://doi.org/10.3390/ani13132158>
- Wyler, S., Surbhi, Cao, N., Merchant, W., Bookout, A., & Gautron, L. (2024). Gpr149 is involved in energy homeostasis in the male mouse. *PeerJ*, *12*, e16739. <https://doi.org/10.7717/peerj.16739>
- Xiao, C., Li, J., Xie, T., Chen, J., Zhang, S., Elaksher, S. H., Jiang, F., Jiang, Y., Zhang, L., Zhang, W., Xiang, Y., Wu, Z., Zhao, S., & Du, X. (2021). The assembly of caprine Y chromosome sequence reveals a unique paternal phylogenetic pattern and improves our understanding of the origin of domestic goat. *Ecology and Evolution*, *11*(12), 7779-7795. <https://doi.org/10.1002/ece3.7611>
- Xie, K., Ning, C., Yang, A., Zhang, Q., Wang, D., & Fan, X. (2024). Resequencing Analyses Revealed Genetic Diversity and Selection Signatures during Rabbit Breeding and Improvement. *Genes*, *15*(4), 433. <https://doi.org/10.3390/genes15040433>
- Xing, L., Kubik-Zahorodna, A., Namba, T., Pinson, A., Florio, M., Prochazka, J., Sarov, M., Sedlacek, R., & Huttner, W. B. (2021). Expression of human-specific *ARHGAP11B* in mice leads to neocortex expansion and increased memory flexibility. *The EMBO Journal*, *40*(13), e107093. <https://doi.org/10.15252/emj.2020107093>
- Xu, Z., Sun, H., Zhang, Z., Zhao, Q., Olasege, B. S., Qiu-meng, L., Yue, Y., Ma, P., Zhang, X., Wang, Q., & Pan, Y. (2020). Genome-wide detection of selective signatures in a Jinhua pig population. *Journal of Integrative Agriculture*, *19*(5), 1314-1322. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(19\)62833-9](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(19)62833-9)
- Yanai, I., Benjamin, H., Shmoish, M., Chalifa-Caspi, V., Shklar, M., Ophir, R., Bar-Even, A., Horn-Saban, S., Safran, M., Domany, E., Lancet, D., & Shmueli, O. (2005). Genome-wide midrange transcription profiles reveal expression level relationships in human tissue

- specification. *Bioinformatics*, 21(5), 650-659.  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti042>
- Yang, L., Xu, L., Zhu, B., Niu, H., Zhang, W., Miao, J., Shi, X., Zhang, M., Chen, Y., Zhang, L., Gao, X., Gao, H., Li, L., Liu, G. E., & Li, J. (2017). Genome-wide analysis reveals differential selection involved with copy number variation in diverse Chinese Cattle. *Scientific Reports*, 7(1), 14299. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14768-0>
- Yang, M., Hussain, H. M. J., Khan, M., Muhammad, Z., Zhou, J., Ma, A., Huang, X., Ye, J., Chen, M., Zhi, A., Liu, T., Khan, R., Ali, A., Shah, W., Zeb, A., Ahmad, N., Zhang, H., Xu, B., Ma, H., ... Shi, B. (2024). *Deficiency in a special dynein DNAH12 causes male infertility by impairing DNAH1 and DNALI1 recruitment in humans and mice.* <https://doi.org/10.1101/2024.06.20.599934>
- Yang, X., Wan, R., Liu, Z., Feng, S., Yang, J., Jing, N., & Tang, K. (2023). The differentiation and integration of the hippocampal dorsoventral axis are controlled by two nuclear receptor genes. *eLife*, 12, RP86940. <https://doi.org/10.7554/eLife.86940.3>
- Yang Y., C. Adeola, A., Zhang, Y. P., Yang, Y., C. Adeola, A., Xie, H.-B., & Zhang, Y.-P. (2018). Genomic and transcriptomic analyses reveal selection of genes for puberty in Bama Xiang pigs. *Zoological Research*, 39(6), 424-430. <https://doi.org/10.24272/j.issn.2095-8137.2018.068>
- Yin, L., Zhang, H., Tang, Z., Xu, J., Yin, D., Zhang, Z., Yuan, X., Zhu, M., Zhao, S., Li, X., & Liu, X. (2021). rMVP: A Memory-Efficient, Visualization-Enhanced, and Parallel-Accelerated Tool for Genome-Wide Association Study. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 19(4), 619-628. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2020.10.007>
- Zeder, M. A. (2012). Pathways to Animal Domestication. En P. Gepts, T. R. Famula, R. L. Bettinger, S. B. Brush, A. B. Damania, P. E. McGuire, & C. O. Qualset (Eds.), *Biodiversity in Agriculture* (1.<sup>a</sup> ed., pp. 227-259). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139019514.013>

- Zeng, H., Schimpf, B. A., Rohde, A. D., Pavlova, M. N., Gragerov, A., & Bergmann, J. E. (2007). Thyrotropin-Releasing Hormone Receptor 1-Deficient Mice Display Increased Depression and Anxiety-Like Behavior. *Molecular Endocrinology*, *21*(11), 2795-2804. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0048>
- Zeng, L., Ming, C., Li, Y., Su, L.-Y., Su, Y.-H., Otecko, N. O., Liu, H.-Q., Wang, M.-S., Yao, Y.-G., Li, H.-P., Wu, D.-D., & Zhang, Y.-P. (2017). Rapid Evolution of Genes Involved in Learning and Energy Metabolism for Domestication of the Laboratory Rat. *Molecular Biology and Evolution*, *34*(12), 3148-3153. <https://doi.org/10.1093/molbev/msx238>
- Zhang, F., Bäumer, N., Rode, M., Ji, P., Zhang, T., Berdel, W. E., & Müller-Tidow, C. (2011). The Inhibitor of Growth Protein 5 (ING5) Depends on INCA1 as a Co-Factor for Its Antiproliferative Effects. *PLoS ONE*, *6*(7), e21505. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021505>
- Zhang, W., Yang, M., Wang, Y., Wu, X., Zhang, X., Ding, Y., & Yin, Z. (2020). Genomic analysis reveals selection signatures of the Wannan Black pig during domestication and breeding. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, *33*(5), 712-721. <https://doi.org/10.5713/ajas.19.0289>
- Zhang, W., Yang, M., Zhou, M., Wang, Y., Wu, X., Zhang, X., Ding, Y., Zhao, G., Yin, Z., & Wang, C. (2020). Identification of Signatures of Selection by Whole-Genome Resequencing of a Chinese Native Pig. *Frontiers in Genetics*, *11*, 566255. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.566255>
- Zheng, S., Xu, P., Wu, Z., Zhang, H., Li, D., Liu, S., Liu, B., Ren, J., Chen, H., & Huang, M. (2022). Genetic structure and domestication footprints of the tusk, coat color, and ear morphology in East Chinese pigs. *Journal of Genetics and Genomics*, *49*(11), 1053-1063. <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2022.03.011>
- Zhou, Z., Jiang, T., Zhu, Y., Ling, Z., Yang, B., & Huang, L. (2022). A comparative investigation on H3K27ac enhancer activities in the brain and liver tissues between wild boars and

domesticated pigs. *Evolutionary Applications*, 15(8), 1281-1290.

<https://doi.org/10.1111/eva.13461>

Zhou, Z.-Y., Li, A.-M., Adeola, A. C., Liu, Y.-H., Irwin, D. M., Xie, H.-B., & Zhang, Y.-P. (2014).

Genome-Wide Identification of Long Intergenic Noncoding RNA Genes and Their Potential Association with Domestication in Pigs. *Genome Biology and Evolution*, 6(6),

1387-1392. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu113>

Zhu, Y., Li, W., Yang, B., Zhang, Z., Ai, H., Ren, J., & Huang, L. (2017). Signatures of Selection and

Interspecies Introgression in the Genome of Chinese Domestic Pigs. *Genome Biology and*

*Evolution*, 9(10), 2592-2603. <https://doi.org/10.1093/gbe/evx186>

## 10. Anexos

### 10.1. Muestras de datos genómicos

Individuos usados para el análisis de estructuración poblacional y análisis de selección. En naranja, se resaltan aquellos individuos europeos que fueron retirados para estudios posteriores por su componente asiático.

RAZA / LOCALIDAD	GRUPO	NÚMERO DE ACCESO
LANDRACE	EUD	ERR173180
YORKSHIRE	EUD	ERR173187
YORKSHIRE	EUD	ERR173190
YORKSHIRE	EUD	ERR173194
PIETRAIN	EUD	ERR173208
PIETRAIN	EUD	ERR875316
PIETRAIN	EUD	ERR875318
PIETRAIN	EUD	ERR875320
BUNTE BENTHEIMER	EUD	ERR977195
BERKSHIRE	EUD	ERR977199
CASERTANA	EUD	ERR977222
MANGALITZA	EUD	SRR1178916
MANGALITZA	EUD	SRR1178923
MANGALITZA	EUD	SRR1178925
IBERIAN	EUD	SRR1513307
YORKSHIRE	EUD	SRR1581135
YORKSHIRE	EUD	SRR1581136
IBERIAN	EUD	SRR1917381
HAMPSHIRE	EUD	SRR3118615
LARGE-WHITE	EUD	SRR3123347
LANDRACE	EUD	SRR4341337
DUROC	EUD	SRR5337187
LANDRACE	EUD	SRR5337621
<b>DUROC</b>	<b>EUD</b>	<b>SRR5352275</b>
DUROC	EUD	SRR5357802
<b>DUROC</b>	<b>EUD</b>	<b>SRR5357804</b>
LARGE-WHITE	EUD	SRR5513124
IBERIAN	EUD	SRR5515065
XIANG	ASD	SRR949750
JINHUA	ASD	ERR977088
TONGCHEN	ASD	SRR1172563
TONGCHEN	ASD	SRR1172577
TONGCHEN	ASD	SRR1216635
TONGCHEN	ASD	SRR1216636
JINHUA	ASD	SRR3123375

<b>RAZA / LOCALIDAD</b>	<b>GRUPO</b>	<b>NÚMERO DE ACCESO</b>
RONGCHANG	ASD	SRR3123391
DIANNAN SMALL-EAR	ASD	SRR5332803
DAWEIZI	ASD	SRR5337191
MEISHAN	ASD	SRR5344050
MEISHAN	ASD	SRR5344678
MEISHAN	ASD	SRR5351568
WUZHISHAN	ASD	SRR949626
WUZHISHAN	ASD	SRR949628
WUZHISHAN	ASD	SRR949630
ERHUALIAN	ASD	SRR949638
LUCHUAN	ASD	SRR949662
SICHUAN	ASD	SRR949697
SICHUAN	ASD	SRR949702
SICHUAN	ASD	SRR949703
HETAO	ASD	SRR949726
HETAO	ASD	SRR949727
HETAODAER	ASD	SRR949728
MIN PIG	ASD	SRR949734
MINZHU	ASD	SRR949738
XIANG	ASD	SRR949742
XIANG	ASD	SRR949743
BAMAXIANG	ASD	SRR949747
XIANG	ASD	SRR949751
PAISES BAJOS, VELUWE	EUJ	ERR173213
PAISES BAJOS, VELUWE	EUJ	ERR173214
PAISES BAJOS, MEINWEG	EUJ	ERR173215
PAISES BAJOS	EUJ	ERR173216
FRANCIA	EUJ	ERR173217
SUIZA	EUJ	ERR173218
PAISES BAJOS	EUJ	ERR977326
PAISES BAJOS	EUJ	ERR977331
PAISES BAJOS	EUJ	ERR977340
SUIZA	EUJ	ERR977352
ITALIA	EUJ	ERR977356
GRECIA	EUJ	ERR977359
ORIENTE PRÓXIMO	EUJ	ERR977371
ORIENTE PRÓXIMO	EUJ	ERR977374
ITALIA	EUJ	ERR977377
ITALIA	EUJ	ERR977380
ITALIA	EUJ	ERR977383
UCRANIA	EUJ	ERR977386
ESPAÑA	EUJ	SRR1513306
ESPAÑA	EUJ	SRR3745077
JABALÍ TIBETANO	ASJ	SRR652257
JABALÍ TIBETANO	ASJ	SRR949690



<b>RAZA / LOCALIDAD</b>	<b>GRUPO</b>	<b>NÚMERO DE ACCESO</b>
JABALÍ ASIÁTICO	ASJ	SRR5337855
JABALÍ TIBETANO	ASJ	SRR949685
JABALÍ TIBETANO	ASJ	SRR949688
JABALÍ DE SUDESTE CHINO	ASJ	SRR652377
JABALÍ DEL NORTE DE CHINA	ASJ	ERR173222
JABALÍ DE JAPÓN	ASJ	ERR173212
JABALÍ DE SUR CHINO	ASJ	ERR173220
JABALÍ DE SUR CHINO	ASJ	SRR949641
JABALÍ DE SUR CHINO	ASJ	SRR949643
SUMATRA	ASJ	ERR173178
SUMATRA	ASJ	ERR173176
JABALÍ DE SUDESTE CHINO	ASJ	SRR652378
JABALÍ DE SUDESTE CHINO	ASJ	SRR652379
JABALÍ DE CHINA	ASJ	SRR949653
JABALÍ DEL NORTE DE CHINA	ASJ	ERR977180
JABALÍ DE COREA	ASJ	SRR1581061
JABALÍ DE COREA	ASJ	SRR1581063
JABALÍ DE COREA	ASJ	SRR1581067
JABALÍ DE COREA	ASJ	SRR1581070
JABALÍ DE SUR CHINO	ASJ	SRR949650
JABALÍ DE SUR CHINO	ASJ	SRR949654
JABALÍ DE COREA	ASJ	SRR1581080
JABALÍ DE RUSIA	ASJ	SRR3745076

## 10.2. Genes candidatos a la selección con expresión restringida en Europa

Lista de genes codificantes de proteínas candidatos a la selección ( $F_{ST} \geq 0.1937$  al comparar jabalí y cerdo doméstico) y con expresión restringida ( $\tau \geq 0.85$ ) en *Sus scrofa* de Europa. En naranja se resaltan aquellos compartidos con la población asiática (cumplen ambas condiciones en ambas poblaciones continentales).

Nombre del gen	$F_{ST}$	Tau
<i>ADAD1</i>	0.2249	0.9603
<i>ANKRD34B</i>	0.2014	0.8588
<i>C15orf65</i>	0.2367	0.9338
<i>CCDC172</i>	0.3068	0.9367
<i>CCNA1</i>	0.2224	0.8626
<i>CDH10</i>	0.2308	0.8511
<i>CDH20</i>	0.2036	0.8583
<i>DNAH12</i>	0.2222	0.8750
<b><i>EPHA10</i></b>	0.2959	0.8640
<i>FLACC1</i>	0.2171	0.9025
<i>GIPC3</i>	0.2114	0.9619
<i>GLIPR1L1</i>	0.2099	0.9874
<i>GLIPR1L2</i>	0.2099	0.9872
<b><i>GPR149</i></b>	0.1985	0.9005
<i>GRIN2B</i>	0.2339	0.8940
<b><i>GRM7</i></b>	0.2009	0.8610
<i>GRM8</i>	0.1969	0.8518
<i>INS</i>	0.2469	0.8822
<i>INSM2</i>	0.2822	0.8894
<i>KCNS2</i>	0.2947	0.8767
<i>LOC100157720</i>	0.2155	0.8790
<i>LOC100517834</i>	0.2136	0.8753
<i>LOC100518203</i>	0.2055	0.8591
<i>LOC100519606</i>	0.1940	0.9454
<i>LOC100524732</i>	0.2054	0.9803
<i>LOC110260574</i>	0.1959	0.8520
<i>MYOM3</i>	0.1976	0.8510
<i>NEU4</i>	0.2377	0.9149
<i>NSUN7</i>	0.2377	0.8765
<i>OR10G3</i>	0.1975	0.9719
<i>OTX2</i>	0.2324	0.8556
<i>PIWIL2</i>	0.1977	0.9188
<i>PNLIPRP3</i>	0.3564	0.9803
<i>RAX</i>	0.2971	0.9454

<b>Nombre del gen</b>	<b>F<sub>ST</sub></b>	<b>Tau</b>
<i>RBFOX3</i>	0.1974	0.8859
<i>RPGRIP1</i>	0.3201	0.9178
<i>SCN2A</i>	0.2091	0.8831
<i>SYNDIG1L</i>	0.3215	0.9382
<i>TEX49</i>	0.2056	0.9631
<i>TNR</i>	0.2190	0.8766
<i>TPRG1</i>	0.2768	0.8663
<i>TRHR</i>	0.2320	0.8886
<i>TTC6</i>	0.2773	0.9660
<i>VEPH1</i>	0.2523	0.8609
<i>VRTN</i>	0.3504	0.9908

### 10.3. Genes candidatos a la selección con expresión restringida en Asia

Listado genes codificantes de proteínas candidatos a la selección ( $F_{ST} \geq 0.0915$  al comparar jabalí y cerdo doméstico) y con expresión restringida ( $\tau \geq 0.85$ ) en *Sus scrofa* de Asia. En naranja se resaltan aquellos compartidos con la población europea (cumplen ambas condiciones en ambas poblaciones continentales).

Nombre del gen	$F_{ST}$	Tau
<i>ADCYAP1</i>	0.1247	0.8853
<i>AK9</i>	0.1010	0.9345
<i>ANKAR</i>	0.1337	0.8811
<i>BEST3</i>	0.1155	0.9371
<i>C1QTNF8</i>	0.1104	0.9804
<i>CABS1</i>	0.1136	0.9912
<i>CATSPERD</i>	0.0965	0.9670
<i>CCDC148</i>	0.1237	0.8669
<i>CLUL1</i>	0.1244	0.9918
<i>CNBD2</i>	0.1011	0.9142
<i>CPA4</i>	0.0956	0.8911
<i>CPB1</i>	0.0918	0.9362
<i>CSN3</i>	0.1332	0.9691
<i>DMRT2</i>	0.0961	0.8567
<i>DUSP27</i>	0.0944	0.9099
<b><i>EPHA10</i></b>	0.0991	0.8640
<i>FDCSP</i>	0.1411	0.9638
<i>GABRG3</i>	0.1019	0.9029
<b><i>GPR149</i></b>	0.1132	0.9005
<b><i>GRM7</i></b>	0.1366	0.8610
<i>IQCM</i>	0.0955	0.9533
<i>KCNH5</i>	0.0958	0.8910
<i>LAMA2</i>	0.1116	0.9250
<i>LHX5</i>	0.1078	0.9492
<i>LOC100512727</i>	0.1304	0.9444
<i>LOC100513844</i>	0.1340	0.8774
<i>LOC100514252</i>	0.1497	0.9283
<i>LOC100515195</i>	0.0935	0.9668
<i>LOC100524789</i>	0.1094	0.9440
<i>LOC100524975</i>	0.1094	0.9477
<i>LOC100525034</i>	0.1334	0.9117
<i>LOC100621352</i>	0.1026	0.9303
<i>LOC102165457</i>	0.1111	0.9095
<i>LOC110259618</i>	0.1070	0.9362

<b>Nombre del gen</b>	<b>F<sub>ST</sub></b>	<b>Tau</b>
<i>LOC110259754</i>	0.1070	0.9542
<i>LOC110259951</i>	0.1054	0.9055
<i>LRRC10</i>	0.1155	0.9764
<i>LYZ</i>	0.1154	0.9219
<i>MC1R</i>	0.1685	0.8753
<i>MEI4</i>	0.1022	0.8622
<i>MSTN</i>	0.1437	0.9061
<i>NKAIN2</i>	0.1135	0.8528
<i>NPY5R</i>	0.1014	0.8779
<i>ODAM</i>	0.1603	0.9549
<i>OR11</i>	0.1025	0.8742
<i>OR6K3</i>	0.1075	0.8807
<i>OSBP2</i>	0.0996	0.8904
<i>PGK2</i>	0.0983	0.9930
<i>PIWIL3</i>	0.1000	0.9370
<i>PLA2G1B</i>	0.1190	0.9369
<i>PLA2G2E</i>	0.1039	0.9399
<i>PPP1R1C</i>	0.1085	0.9212
<i>RPH3A</i>	0.0985	0.8608
<i>SCGB1D1</i>	0.1111	0.9118
<i>SERPINB12</i>	0.0945	0.9799
<i>SERPINB13</i>	0.0945	0.9805
<i>SL44-1</i>	0.1243	0.8628
<i>SLC27A5</i>	0.1194	0.9364
<i>SLC4A10</i>	0.1011	0.8965
<i>SNTN</i>	0.1028	0.9260
<i>SPTA1</i>	0.1075	0.8970
<i>TBR1</i>	0.1054	0.9282
<i>TBX19</i>	0.3579	0.9380
<i>TMCO5A</i>	0.1266	0.9877
<i>TMPRSS11A</i>	0.0926	0.9099
<i>TMPRSS11D</i>	0.1107	0.9461

## 10.4. Distribución tisular

Distribución tisular de genes con expresión restringida (ER) transcriptoma porcino, y de los genes candidatos a la selección (CS) con expresión restringida (ER) en Asia y Europa. Se incluye la corrección de genes BS y con ER en Asia y Europa. En naranja se resaltan aquellos órganos/tejidos que en ambos continentes tienen un valor corregido mayor a 0.015.

TEJIDO	RECuento GENES ER	RECuento GENES CS Y ER ASIA	RECuento GENES CS Y ER EUROPA	ASIA CORRECCIÓN*	EUROPA CORRECCIÓN**
<b>TEJIDO ADIPOSO</b>	150.4561	2.45760	2.75102	0.01633	0.01828
<b>ARTERIA</b>	108.7700	1.82319	2.08504	0.01676	0.01917
<b>SANGRE</b>	99.4394	0.91967	0.83286	0.00925	0.00838
<b>CEREBRO</b>	386.2004	7.66449	8.32191	0.01985	0.02155
<b>CARTÍLAGO</b>	59.0627	1.43802	0.58498	0.02435	0.00990
<b>COLON</b>	137.8531	2.27109	2.02899	0.01647	0.01472
<b>CORTEZA CEREBRAL PREFRONTAL</b>	538.0498	8.98321	11.50038	0.01670	0.02137
<b>DUODENO</b>	247.5510	3.33354	4.03279	0.01347	0.01629
<b>TIMO</b>	181.6495	3.69489	2.09371	0.02034	0.01153
<b>CORAZÓN</b>	626.4367	9.07852	8.33810	0.01449	0.01331
<b>HIPOTÁLAMO</b>	276.4355	5.98480	6.97985	0.02165	0.02525
<b>ÍLEON</b>	263.8944	4.37901	5.57626	0.01659	0.02113
<b>YEYUNO</b>	43.4326	1.20149	0.62292	0.02766	0.01434
<b>RIÑÓN</b>	163.6308	1.28424	2.83074	0.00785	0.01730
<b>INTESTINO GRUESO</b>	136.2902	2.24589	2.00998	0.01648	0.01475
<b>HÍGADO</b>	234.7278	2.58449	0.65229	0.01101	0.00278
<b>PULMÓN</b>	211.6976	3.44062	2.81214	0.01625	0.01328
<b>GANGLIO LINFÁTICO</b>	316.5171	3.68138	5.16518	0.01163	0.01632
<b>MÚSCULO</b>	274.0977	4.31822	5.28223	0.01575	0.01927
<b>OVARIO</b>	331.9090	4.15675	7.76317	0.01252	0.02339
<b>PITUITARIA</b>	200.7361	4.24418	3.90976	0.02114	0.01948
<b>INTESTINO DELGADO</b>	200.4992	3.14489	3.78174	0.01569	0.01886
<b>BAZO</b>	281.7228	3.00903	3.64280	0.01068	0.01293
<b>MEMBRANA SINOVIAL</b>	16.4983	0.60534	0.41999	0.03669	0.02546
<b>TESTÍCULO</b>	1787.8783	27.06981	34.01595	0.01514	0.01903
<b>ÚTERO</b>	268.5640	4.98564	3.96520	0.01856	0.01476

\*Asia corrección = Recuento genes CS y ER Asia / Recuento genes ER

\*\*Europa corrección = Recuento genes CS y ER Europa / Recuento genes ER