

## Efecto fenotípico del alelo BMP15/Fecx<sup>R</sup> en la prolificidad de la población de CarnesOviaragon S.C.L.

J.J. Jurado\*, A. Martínez-Royo\*\*, J.H. Calvo\*\*

\* Dpto. de Mejora Genética Animal. INIA, Ctra. de la Coruña km 7,000. 28040 Madrid

\*\* Dpto. de Producción Animal. CITA. Avda. de Montañana, 930. 50059 Zaragoza

E-mail: jurado@inia.es

### Resumen

Recientemente se ha detectado e identificado un nuevo alelo del gen BMP15 que aumenta la prolificidad de las ovejas en raza Rasa-Aragonesa. Este gen ha recibido el nombre de FecX<sup>R</sup> y ha sido hallado a partir del estudio de la base de datos de CarnesOviaragon SCL. Está situado en el cromosoma X de modo que los machos son hemicigóticos. Las hembras homocigóticas para el gen salvaje tienen prolificidad normal, las heterocigóticas son prolíficas y las homocigóticas para este alelo son estériles. Su efecto se estima en 0,32 corderos por oveja y parto. Del estudio de parámetros genéticos se deduce que este alelo explica una parte de la varianza genética quedando otra parte no explicada por el mismo.

**Palabras clave:** Prolificidad, Ovejas, Rasa-aragonesa, Genética, BMP15, FecX<sup>R</sup>

### Summary

#### Phenotypic effect of the BMP15/Fecx<sup>R</sup> allele in prolificacy of the CarnesOviaragon S.C.L. population

A new allele of the gene BMP15 which increases the prolificacy of sheep has been recently detected and identified in the Rasa-aragonesa breed. This gene has been called FecX<sup>R</sup> and has been found as a result of research on the Rasa-aragonesa data bank. It is located in the chromosome X, so that the males are hemicygotic. The homocytotic females for the wild gene have normal prolificacy, those heterocytotic are prolific and those homocytotic for this allele are sterile. Its effect is estimated to be 0,32 lambs per sheep and lamb. From the study of genetic parameters, it is concluded that this allele explains a part of the genetic variance, leaving another part yet to be explained.

**Key words:** Prolificacy, sheep, Rasa-aragonesa, genetic, BMP15, FecX<sup>R</sup>

### Introducción

Recientemente se ha señalado la detección e identificación de un nuevo alelo del gen BMP15 que consiste en una delección de 17 nucleótidos (Martínez-Royo *et al.*, 2008) que incrementa la prolificidad de ovejas en la raza Rasa-Aragonesa. En la secuencia proteica se observó que la delección supone un cambio en la pauta de lectura de la proteína

y la aparición de un codon de stop prematuro en la región de la preproteína. De esta forma, la interrupción de la síntesis proteica antes de la secuencia aminocídica que va a dar lugar a la proteína activa, tiene como consecuencia que no hay proteína funcional de BMP15 en el ovario. Aunque en el gen BMP15 se han detectado hasta la fecha 5 alelos, esta mutación no había sido descrita y por lo tanto se trata de un nuevo alelo del

gen. El nuevo alelo (denominado FecX<sup>R</sup>) fue detectado a partir del análisis de la base de datos acumulado por el programa de selección genética que lleva a cabo la cooperativa CarnesOviaragon SCL. (Jurado *et al.*, 2007). El alelo ha sido denominado como ROA (Raso OviAragon) en el campo comercial.

El gen BMP15 está situado en el cromosoma X. Los machos hemicigóticos para el alelo FecX<sup>R</sup> presentan un fenotipo normal para características reproductivas y productivas, transmitiendo siempre a sus hijas el alelo con ventaja reproductiva. Las hembras homocigóticas para el alelo FecX<sup>R</sup> son estériles, mientras que las heterocigóticas son más prolíficas que las homocigóticas para el alelo salvaje, que tendrán una prolificidad acorde con la media de la raza.

El propósito de este trabajo es presentar un primer estudio de los efectos de la presencia de dicho alelo en los rebaños de la población objeto del programa de selección genética de CarnesOviaragon. También se pretende averiguar si existen otras causas genéticas involucradas en la expresión de la prolificidad.

## Material y métodos

La información utilizada ha sido la base de datos del control de producciones del programa de selección y los resultados del 15º Catálogo de reproductores de 2007. En la tabla 1 se presentan algunas cifras que permiten visualizar la magnitud de este programa de selección. Por núcleo de selección se entiende el conjunto de animales presentes en rebaños conectados. Un rebaño se considera conectado si tiene más de 10 hijas de tres machos diferentes. Las posibles madres de futuros sementales deben pertenecer a rebaños conectados, con fiabilidad mínima de un 40%, con calificación morfológica superior a 70 puntos y con un mínimo de tres partos.

El análisis estadístico para evaluar el efecto del gen se llevó a cabo asumiendo un modelo lineal que incluía como efectos fijos los mismos que se utilizan para la valoración genética añadiéndolo uno nuevo que clasifica a las ovejas según sea o no portadora del alelo en cuestión. El modelo sería

$$Y_{ijklmnp} = \mu + \text{RAE}_i + \text{MC}_j + \text{IP}_k + \text{NP}_l + \text{G}_m + \text{U}_n + \varepsilon_p + \varepsilon_{(ijklmnp)}$$

En donde:

$Y_{ijklmnp}$  es la prolificidad de la oveja  $n$  en el parto  $p$ .

$\mu$  es la media general de la población

$\text{RAE}_i$  es el efecto de la interacción rebaño-año-mes del parto (9616 niveles)

$\text{MC}_j$  es el efecto del modo de cubrición (6 niveles: sincronización sin IA, sincronización IA, monta natural, retorno tras sincronización sin IA, retorno tras sincronización con IA y desconocido).

$\text{IP}_k$  es el intervalo entre partos (4 niveles: ovejas primer parto, intervalo corto < 90 días, intervalo medio 90-160 días e intervalo largo > 160 días).

$\text{NP}_l$  es el efecto del número de partos (10 niveles: de 1 a 9 y 10 ó más).

$\text{G}_m$  es el efecto de la presencia-ausencia del alelo FecX<sup>R</sup>. (3 niveles: portadora con padre conocido, no portadora con padre conocido y no portadora con padre desconocido)

$\text{U}_n$  es el valor genético de la oveja  $n$ .

$\varepsilon_p$  es el efecto ambiental permanente de la medida  $p$  de la oveja  $n$ .

$\varepsilon_{(ijklmnp)}$  es el efecto residual.

En relación al nuevo efecto G, se declararon como portadoras del alelo aquellas ovejas que eran hijas de machos portadores. Los machos hemicigóticos para el alelo FecX<sup>R</sup> se genotiparon siguiendo el protocolo descrito en Martínez-Royo *et al.*, (2008). En todos los

Tabla 1. Algunos parámetros reproductivos y número de animales con información en el 15º Catalogo de Reproductores de la raza Rasa Aragonesa

*Table1. Some reproductive parameters and number of animals with information in 15th Catalogue of the Rasa Aragonesa Breed*

Variable	N /Media
Número total de rebaños con datos de partos	178
Número de rebaño en activo (siguen en control de producción)	137
Número de rebaños en el núcleo (rebaños conectados)	89
Número de ovejas en rebaños del núcleo	121.134
Número de rebaños en la base de selección	1.363
Número total de ovejas en la base de selección	584.375
Número de ovejas vivas en el control	108.256
Numero de ovejas vivas en el núcleo	60.629
Numero de ovejas posibles madres de futuros sementales	25.523
Número de ovejas con valoración genética	192.558
Número de ovejas que son madres	36.635
Número de ovejas con madres conocidas	47.909
Número de sementales con valoración genética	117
Número de ovejas con padre conocido	6.098
Número de sementales vivos	25
Número de sementales declarados positivos	64
Número de sementales declarados negativos	53
Numero de inseminaciones en 2006	8.076
Numero de inseminaciones efectuadas entre 1994 y 2006	60.150
Fertilidad de la inseminación artificial (2006)	60,8%
Prolificidad en la inseminación artificial	1,64
Número de partos medio por ovejas	3,82
Número medio de sementales con hijas por rebaño	20,62
Número medio de hijas de IA por rebaño.	73,55
Número medio de hijas de IA por rebaño y por machos	3,38
Numero medio de hijas por macho	53,36
Prolificidad media de la población controlada	1,366

demás casos se asumió que las ovejas no eran portadoras. Dada la baja frecuencia del alelo en la población esta asunción nos parece razonable. En la tabla 2 se presentan el numero de machos portadores, numero de hijas y prolificidad de cada clase. El número de machos portadores presentes en el ultimo catalogo de sementales del programa de selección genética para prolificidad de CarnesOviaragon (Jurado, 2007) fue de cinco. El número total de ovejas con padre conocido fue de 6.090.

Este mismo modelo se utilizó para obtener una estima de la heredabilidad del carácter "prolificidad en un parto" en el caso de que los datos de las ovejas se corrigieran por el efecto de este alelo. Asimismo se utilizó para estimar la heredabilidad en el caso del modelo usado para obtener las predicciones genéticas.

Para llevar a cabo los análisis de estima de las componentes de varianza se utilizo el paquete estadístico VCE-5 de Kovač y Groe-

Tabla 2. Numero de animales y partos en los tres niveles del efecto G (presencia-ausencia del alelo FecX<sup>R</sup>)

Table 2. Number of animals and number of lambs in the three levels of G factor (presence-absence of FecX<sup>R</sup> allele)

Nivel del efecto G	Nº ovejas	Nº Partos	Nº Corderos	Prolificidad	VG
1. Ovejas portadoras Padre conocido	978	2.504	4.121	1,645	+0,211
2. Ovejas no portadora Padre conocido	5.112	20.332	28.896	1,421	-0,002
3. Ovejas no portadoras Padre desconocido	185.900	717.830	978.754	1,363	-0,014
TOTAL	191.990	740.666	1.011.771	1,366	0,013

neveld (2003) del que se obtuvo también la estima del efecto del alelo. Para calcular su error de estima se utilizó el paquete BLUP-AM de Jurado *et al.*, (1991). El error típico se consigue a partir del cálculo de la diagonal de la inversa del LHS de las ecuaciones del modelo mixto por el método de muestro de Gibbs descrito por García-Cortés (1995).

### Resultados y discusión

En la tabla 3 se presenta los resultados obtenidos para los niveles del efecto G (presencia o ausencia del alelo).

De acuerdo con estos resultados se podría concluir que la presencia del alelo FecX<sup>R</sup> aumenta la prolificidad media de las ovejas

de esta población en 0,32 corderos por oveja y parto. Dado el valor bajo obtenido para los otros dos niveles se pueden considerar iguales, lo que pondría de manifiesto que las ovejas declaradas como no portadoras, en general, no llevan efectivamente el gen. Este resultado concuerda bien con el cabría esperar de la simple comparación de la prolificidad media de las ovejas portadoras y no portadora (1,645 -1,363= 0,276). El valor genético medio de las ovejas portadoras para prolificidad es +0,21 frente a -0,014 de las declaradas no prolíficas (tabla 2).

En la tabla 4 presentamos las estimas de las componentes de varianza tanto para el modelo usado en la valoración como el que añade el efecto G. En cada caso se hicieron tres repeticiones comenzando las iteraciones en puntos diferentes y obteniéndose resulta-

Tabla 3. Estima del valor de los niveles del efecto G (presencia o ausencia del alelo FecX<sup>R</sup>)  
Table 3. Estimated values for levels of G effect (presence-absence of FecX<sup>R</sup> allele)

Nivel del efecto G	Efecto del nivel
1. Ovejas portadoras	0.3243 ± 0,0448 <sup>1</sup>
2. Ovejas no portadoras. Padre conocido	-0,03117±0,0152 <sup>1</sup>
3. Ovejas no portadoras. Padre desconocido	0,0000

<sup>1</sup> Error típico calculado por BLUP-AM

Tabla 4. Componentes de varianza sumiendo un modelo que incluye el efecto del gen FecX<sup>R</sup> y otro que no lo incluye

Table 4. Variance components in models including and not including the G effect

Componente	Modelo incluye explícitamente el efecto G	Modelo no incluye efecto G (Modelo de valoración genética)
$\sigma^2_u/\sigma^2_p$	0,0303±0,0015	0,0341±0,0013
$\sigma^2_{\varepsilon_p}/\sigma^2_p$	0,0407±0,0016	0,0372±0,0015
$\sigma^2_{\varepsilon}/\sigma^2_p$	0,9288±0,0006	0,9286±0,0007
$\sigma^2_u$	0,0073±0,0007	0,0083±0,0006
$\sigma^2_{\varepsilon_p}$	0,0077±0,0007	0,0090±0,0007
$\sigma^2_{\varepsilon}$	0,2256±0,0005	0,2256±0,0006
$\sigma^2_p$	0,2429	0,2430
Heredabilidad	0,0303±0,0015	0,0341±0,0013
Repetibilidad	0,0617±0,0031	0,0719±0,0028

dos muy similares. Del examen de dicha tabla se deduce unas estimas de los parámetros genéticos ( $h^2$  y repetibilidad) de valores muy parecidos con independencia del modelo utilizado. La pequeña diferencia para la  $h^2$  (0,0038) es diferente de cero al 2%. Cabría esperar que estos parámetros disminuyeran considerablemente dado el gran efecto del gen, pero debe tenerse en cuenta la baja frecuencia del alelo prolífico. Las ovejas declaradas portadoras sólo representan un 0,005% de todas las ovejas del control pero, no obstante, inducen un cierto cambio. En el caso de la repetibilidad la diferencia es de 0,0102 y es también distinta de cero al 2%.

Se puede comprobar que la presencia del efecto G en el modelo hace disminuir la varianza genética y la del efecto permanente mientras la varianza residual es la misma. Esto implica que la inclusión de forma explícita del efecto G (de origen exclusivamente genético) en el modelo hace disminuir tanto la  $h^2$  como la repetibilidad. En la situación actual esta disminución es muy pequeña y cabe esperar que conforme la frecuencia del alelo aumente, disminuyan las estimas de los parámetros genéticos cuando el modelo incluye el efecto G. La razón por la cual tam-

bién cambia la repetibilidad podría ser que una parte de la varianza genética asociada al alelo se añade a la del efecto permanente y el modelo no puede separarlas por la escasa genealogía conocida. Así pues, parecería que, descontando el efecto G, existe varianza genética, lo que implicaría la existencia de otras causas de origen genético que influye en la prolificidad.

De lo expuesto antes cabe concluir:

- El efecto medio del alelo FecX<sup>R</sup> es de 0,32 ± 0,045 corderos por oveja y parto.
- La varianza genética de la prolificidad en un parto disminuye cuando se incluye de forma explícita el efecto G en el modelo pues este efecto es de origen genético exclusivamente. Se podría esperar que aumente esta diferencia cuando lo haga la frecuencia del alelo en la población.
- La varianza del efecto permanente disminuye cuando se explicita el efecto G en el modelo, lo que indicaría que existe una cierta asociación del alelo con el animal que una genealogía escasa no puede separar.
- La heredabilidad del carácter prolificidad en un parto en esta población es de 0,0341 ±

0,0013. La heredabilidad no atribuible al alelo sería de  $0,0303 \pm 0,0015$ . Se concluye que han de existir otras causas genéticas que explican la prolificidad (poligenes u otros alelos del gen analizado).

### Bibliografía

- García Cortés LA, Sorensen D, Moreno C, Varona L, Altarriba J, 1995. Cálculo de la inversa de la matriz de coeficientes de las ecuaciones de modelo mixto utilizando el muestreo de Gibbs y aplicaciones. Comunicación oral en VI Jornadas de Producción Animal, ITEA Vol. Extra 16, 263-265, Zaragoza.
- Jurado JJ, Calvo JH, 2007. ¿Un gen de gran efecto para prolificidad en raza Rasa-Aragonesa?. XII Jornadas sobre producción animal. Zaragoza. ITEA, 28, 504-506.
- Jurado JJ, 2007. XV Catalogo de reproductores de raza Rasa-Aragonesa. Junio de 2007.
- Jurado JJ, Hernandez D, Serrano M, 1991. Catalogo de software de interés en agricultura. Fundesco, IRYDA, MAPA, programa 248 BLUP-AM, pag 142.
- Kovač M, Groeneveld E, 2003. VCE-5 User's guide and reference manual. Version 5.1
- Martínez- Royo A, Jurado JJ, Smulders JP, Martí JJ, Alabart JL, Roche A, Fantova E, Bodin L, Mulsant P, Serrano M, Folch J, Calvo JH, 2008. A Deletion in *Bone Morphogenetic Protein 15 Gene (BMP15)* causes sterility and increased prolificacy in Rasa-Aragonesa Sheep. Animal Genetics (aceptada para publicación el 13-1-2008).

(Aceptado para publicación el 28 de abril de 2008)