

## EFECTO DEL GEN BMP15 SOBRE LA DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE PARTO EN OVEJAS RASA ARAGONESA

Bodin., L.<sup>1</sup>, Alabart, J.L.<sup>2</sup>, Fathallah, S.<sup>1</sup>, Jiménez-Hernando, M.A.<sup>4</sup>, Lahoz, B.<sup>2</sup>, David, I.<sup>1</sup>, Fantova, E.<sup>3</sup> y Jurado, J.J.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>INRA, UMR1388 Génétique, Physiologie et Systèmes d'Élevage, F-31326, Castanet-Tolosan, France. E-mail: Loys.Bodin@toulouse.inra.fr

<sup>2</sup>CITA de Aragón. Av. de Montañana 930. 50059 Zaragoza. España.

<sup>3</sup>UPRA-Grupo Pastores. Zaragoza. España.

<sup>4</sup>Departamento de Mejora Genética Animal. INIA. Ctra. La Coruña, km 7,5. 28040-Madrid. España.

### INTRODUCCIÓN

La mutación *FecX<sup>R</sup>* del gen *BMP15*, descubierta en la raza Rasa Aragonesa (Alelo ROA®; Jurado y Calvo, 2007; Martínez-Royo et al., 2008), produce un incremento en la prolificidad de las ovejas heterocigotas (*FecX<sup>R</sup>/FecX<sup>+</sup>* o R+) respecto a las no portadoras (*FecX<sup>+</sup>/FecX<sup>+</sup>* o ++) y esterilidad en las homocigotas (*FecX<sup>R</sup>/FecX<sup>R</sup>* o RR). Este aumento de prolificidad observado en las ovejas heterocigotas condujo a la cooperativa UPRA-Grupo Pastores a proponer el manejo de dicho gen en los rebaños de sus socios (seleccionadores o no) a través de un programa de difusión que evita la generación de hembras homocigotas (Folch et al., 2010). Desde la implementación de dicho programa de difusión, hay 11.036 hembras con genotipo conocido, obtenido bien por genotipado o por deducción a partir del genotipo de sus parientes. Si bien el efecto de la mutación *FecX<sup>R</sup>* sobre la tasa de ovulación y la prolificidad media es bien conocido (Lahoz et al., 2009), su efecto sobre la distribución del tipo de parto (simple, doble, triple...) no ha sido estudiado todavía por falta de datos suficientes. El objetivo de ese trabajo es conocer si, al igual que ocurre con la mutación Lacaune (*FecL*; Martin et al., 2014), la mutación *FecX<sup>R</sup>* produce también un aumento en la variabilidad del tipo de parto adicional al incremento funcional ligado al simple aumento de la prolificidad media.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos proceden de la base de datos utilizada para la evaluación genética de la población Rasa Aragonesa de UPRA-Grupo Pastores (Jurado, 2014) e incluyen: 1) los partos procedentes de monta natural de 269.503 ovejas, que se componen de 918.956 resultados con sus características recogidos durante 15 años en 309 rebaños; 2) el pedigrí tras 7 generaciones de dichas ovejas; 3) el genotipo de dichas ovejas y el de sus padres: ++; R+ o desconocido (desc.). La distribución por genotipos en función del tipo de parto observado se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1.** Distribución (números y %) del tipo de parto observado para cada genotipo.

Genotipo		TP=1	TP=2	TP=3	TP=4+	Total	Prolificidad observada
++	n	1.453	588	22	3	2.066	1,31
	%	70,3	28,5	1,1	0,15		
R+	n	12.501	14.200	2.526	210	29.437	1,68
	%	42,5	48,2	8,6	0,71		
desc.	n	608.755	268.218	10.035	445	887.453	1,33
	%	68,6	30,2	1,1	0,05		

El tipo de parto (TP) es una variable discreta que se analizó mediante el software ASReml, utilizando varios modelos umbral que asumen la existencia de una variable subyacente normal y unos umbrales que determinan las distintas categorías de parto. Todos los modelos incluyeron tres efectos aleatorios: la interacción rebaño-año-mes del parto (RAM: 15.706 niveles), un efecto genético aditivo animal (305.703 niveles), y un efecto ambiental permanente ligado a cada oveja (269.503 niveles). El primer modelo consideró únicamente como efectos fijos la edad (9 niveles) y el intervalo post-parto (5 niveles). El segundo modelo también incluyó el efecto fijo de genotipo (3 niveles). Finalmente, el modelo más completo

incluyó además la interacción entre el factor genotipo y los umbrales, resultando así un conjunto de umbrales para cada genotipo ( $\{T^{R+}\}$ ,  $\{T^{++}\}$  y  $\{T^{desc.}\}$ ). Todos los modelos tuvieron la varianza residual sistemáticamente fijada a 1. La comparación de las varianzas en la escala observada se realizó a partir de las estimaciones de cada tipo de parto proporcionadas con el modelo de umbrales con interacción. La probabilidad de repuesta en la  $j$ -ésima categoría del genotipo  $i$  ( $i=++$ ,  $R+$  o  $desc.$ ) fue estimada mediante una variable normal  $N(\eta, 1)$  con  $\hat{\Pi}_j^i(\eta) = \Phi(\hat{\tau}_j^i + \eta) - \Phi(\hat{\tau}_{j-1}^i + \eta)$  asumiendo  $\tau_0^i = -\infty$  y  $\tau_4^i = +\infty$ . La media y la varianza sobre la escala observada para distintos valores de la media ( $\eta$ ) de la variable subyacente se calcularon a su vez a partir de las fórmulas siguientes:

$$\mu_{obs}^i(\eta) = \sum_{j=1}^4 j \hat{\Pi}_j^i(\eta) \text{ y } \sigma_{obs}^2(\eta) = \sum_{j=1}^4 j^2 \hat{\Pi}_j^i(\eta) - (\mu_{obs}^i(\eta))^2$$

Estas estimaciones se llevaron a cabo para distintos valores de  $\eta$  cubriendo el rango de prolificidad observada en los tres genotipos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los parámetros genéticos de la variable subyacente para los tres modelos se presentan en la Tabla 2. Como era de esperar, la varianza genética es menor cuando el efecto del gen mayor ROA está incluido en los modelos. En esos casos, la varianza genética es puramente poligénica (debido a los genes de efecto pequeño), lo que permite estimar que el gen ROA representa alrededor del 20% de la variabilidad genética en esta población.

**Tabla 2.** Varianzas y parámetros genéticos del tipo de parto para los tres modelos con umbrales; errores estándar entre paréntesis.

	Modelo sin el factor genotipo	Modelo con el factor genotipo	Modelo con el factor genotipo
Número de umbrales	3	3	9
$\sigma_{anim}^2$	0,1202 (0,0038)	0,0967 (0,0039)	0,0994 (0,0039)
$\sigma_{perm}^2$	0,0228 (0,0037)	0,0394 (0,0039)	0,0367 (0,0039)
Heredabilidad : $h^2$	0,105 (0,001)	0,085 (0,003)	0,087 (0,003)
Repetibilidad: $r$	0,125 (0,003)	0,120 (0,001)	0,120 (0,001)

En todos los casos la heredabilidad es baja y consistente con los valores encontrados en la literatura, aunque ligeramente superior a las estimaciones obtenidas por Jurado et al. (2008) en esta raza. Sin embargo, estos autores analizaron los partos como un carácter continuo y consideraron datos procedentes de distintos modos de cubrición como un carácter único.

El modelo con un conjunto de umbrales por cada genotipo, es decir, con un factor de interacción entre umbrales y genotipos, no proporciona distintos parámetros genéticos en comparación a los otros modelos a pesar de que dicha interacción es altamente significativa ( $P < 0,001$ ) y que el test de cociente de verosimilitudes indica que el modelo más completo es el preferible. Los umbrales estimados para los genotipos ++ y R+, así como la probabilidad de cada tipo de parto en función de distintos valores de la media ( $\eta$ ) de la variable subyacente se muestran en la Tabla 3. El efecto medio del alelo  $FecX^R$ , estimado como la diferencia entre las medias sobre la escala observada es de 0,314 corderos por oveja y parto (1,610-1,296), lo que se corresponde con las estimaciones previamente obtenidas por Jurado et al. (2008).

El modelo umbral clásico supone la existencia de una variable subyacente normal estándar  $N(\mu=0, \sigma^2=1)$  y unos umbrales que varían conjuntamente según los factores de variación; o lo que es lo mismo, un conjunto de umbrales fijos y una variable subyacente normal cuya media varía. El desplazamiento de esa media según los factores de variación resulta en un cambio en los porcentajes de cada categoría sobre la escala observada. Por ejemplo, en el caso del genotipo ++, cuando  $\eta$  aumenta de 0 a 0,741, la media sobre la escala observada aumenta de 1,296 a 1,610, pero la variabilidad aumenta también (de 0,219 a 0,314). Este cambio de la varianza está matemáticamente ligado al cambio de la media. La existencia de una interacción entre el genotipo y los umbrales significa que el gen ROA induce un cambio

adicional de variabilidad además del meramente producido por el cambio de la media. Obsérvese (Tabla 3) que dentro del rango de variación de esta raza, los desplazamientos de la media subyacente proporcionan una varianza sobre la escala observada siempre ligeramente superior para los individuos R+ para un mismo valor de prolificidad media.

**Tabla 3.** Umbrales estimados para cada genotipo y distribución de los tipos de partos según distintos parámetros de la variable subyacente.

Umbrales	Genotipo ++					Genotipo R+		
T <sub>1</sub>	0,5517 (0,0347)					-0,1445 (0,0164)		
T <sub>2</sub>	2,5955 (0,0936)					1,6358 (0,0184)		
T <sub>3</sub>	3,4764 (0,2366)					2,9777 (0,3340)		
Parámetros de la variable subyacente								
$\eta$	<b>0</b>	0,271	0,502	0,741	-0,710	-0,447	-0,225	<b>0</b>
$\sigma^2$	<b>1</b>	1	1	1	1	1	1	<b>1</b>
Distribución de los tipos de partos sobre la escala observada								
$\mu_{obs}$	<b>1,296</b>	1,400	1,500	1,610	1,296	1,400	1,500	<b>1,610</b>
$\sigma^2_{obs}$	<b>0,219</b>	0,263	0,292	0,314	0,228	0,278	0,315	<b>0,346</b>
%TP1	<b>70,9</b>	61,1	52,0	42,5	71,4	61,9	53,2	<b>44,3</b>
%TP2	<b>28,6</b>	37,9	46,2	54,3	27,6	36,2	43,7	<b>50,7</b>
%TP3	<b>0,4</b>	0,9	1,7	2,9	0,9	1,8	3,1	<b>4,9</b>
%TP4+	<b>0,03</b>	0,07	0,15	0,31	0,01	0,03	0,07	<b>0,15</b>

Sin embargo dicha diferencia es escasa. Por ejemplo, si la media fuera de 1,50 en los dos grupos, la varianza sobre la escala observada sería de 0,292 y 0,315 para los individuos ++ y R+, respectivamente, lo que se traduciría en unos porcentajes de corderos nacidos triples o más de 4% para los ++ y de 6% para los R+. Se trata pues de un efecto no relevante y muy inferior al aumento de variabilidad que proporciona el gen Lacaune (Martin et al., 2014). Esto puede ser debido a diferencias entre los mecanismos fisiológicos que se ven afectados por estas dos mutaciones, que se hallan en genes diferentes. En todo caso, de confirmarse este resultado, la diseminación de la mutación *FecX<sup>R</sup>* en la población Rasa es más interesante que la *FecL* en la Lacaune, puesto que además de tener un efecto interesante sobre la media de la prolificidad, su efecto sobre su variabilidad es muy marginal.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Folch J. et al. 2010. Pequeños Rumiantes 11(1): 17-20.
- Jurado J.J. & Calvo J.H. 2007. ITEA Vol. Extra 28(II):504-506.
- Jurado J.J. et al. 2008. ITEA 104(2):149-154.
- Jurado J.J., 2014. 21º Catálogo de reproductores de UPR-Grupo Pastores.
- Lahoz B. et al. 2009. XIII Jornadas sobre Producción Animal AIDA pp. 678-680.
- Martin P. et al. 2014. Genet. Sel. Evol. 46, 48.
- Martínez-Royo A. et al. 2008. Animal Genetics 39, 294-297.

### EFFECT OF THE BMP15 GENE ON LITTER SIZE VARIABILITY IN RASA ARAGONESA EWES

**ABSTRACT:** The effects of the BMP15 gene on litter size mean and variability were estimated in the Rasa Aragonesa population in which 31,503 lambing records from ewes of known genotype were analysed. Threshold models without the gene effect, with the gene effect and with the gene effect and the interaction between this effect and the set of thresholds were run using the ASReml software. The effect of the gene on the mean was 0.314 lambs per lambing and the interaction between genotype and the set of thresholds was highly significant. However, the change of resulting variance of litter size on the observed scale at a similar mean litter size was very low between genotypes. The effect of the BMP15 gene on litter size variability is much lower than that induced by the Lacaune gene, which reinforces the interest of this mutation in *BMP15* for increasing prolificacy in this breed.

**Keywords:** BMP-15, prolificacy, variability, Rasa aragonesa.