

Relaciones entre los efectos del gen *BMP15* y los efectos poligénicos sobre la prolificidad en la raza ovina Rasa Aragonesa

S. Fathallah^{1,*}, J.L. Alabart², L. Bodin¹, M.A. Jiménez-Hernando³, B. Lahoz², E. Fantova⁴, I. David¹ y J.J. Jurado³

¹ INRA, UMR1388 Génétique, Physiologie et Systèmes d'Élevage, F-31326, Castanet-Tolosan, France

² CITA de Aragón. Av. de Montañana 930. 50059 Zaragoza, España

³ Departamento de Mejora Genética Animal. INIA. Ctra. La Coruña, km 7,5. 28040 Madrid, España

⁴ UPRA-Grupo Pastores. 50014 Zaragoza, España

Resumen

Los efectos del gen *BMP15*, localizado en el cromosoma X, sobre la media y la variabilidad de la prolificidad fueron estimados en la población Rasa Aragonesa, donde se analizaron 918.956 partos de ovejas de distintos genotipos (heterocigotas para el alelo *FecX^R* o *ROA[®]*; y no portadoras). En primer lugar, se utilizaron modelos umbral que incluían o no el efecto del gen para estimar el efecto del genotipo *BMP15* y su contribución a la variabilidad genética de la prolificidad en esta población. También se utilizaron otros dos modelos para estimar las interacciones entre el genotipo y los poligenes, así como el efecto del genotipo sobre la variabilidad de la prolificidad. Todos los análisis se hicieron con el programa ASReml. El efecto del genotipo sobre la media fue de 0,32 corderos adicionales por parto cuando el alelo *ROA[®]* se encontraba presente. Debido a que durante muchos años la selección por prolificidad en esta población se ha llevado a cabo desconociendo la presencia de esta mutación, los animales selectos portadores tienen un valor genético poligénico residual más bajo que los no portadores. No se encontró interacción significativa entre el genotipo y los efectos poligénicos sobre el valor genético. Aunque la interacción entre el genotipo y el conjunto de umbrales fue significativa, la diferencia entre ambos genotipos en la varianza de la prolificidad sobre la escala observada a una prolificidad media dada es escasa y muy poco relevante.

Palabras clave: *BMP15*, prolificidad, efecto poligénico.

Abstract

Relationship between the effects of the *BMP15* gene and the polygenic effects on prolificacy in the Rasa Aragonesa sheep breed

The effects of the *BMP15* gene, located on the X chromosome, on mean prolificacy and its variability, were estimated in the Rasa Aragonesa sheep population through the analysis of 918,956 lambing records from ewes of different genotypes (*FecX^R* or *ROA[®]* heterozygous ewes; and non-carrier ewes). Threshold models including or not the gene effect were first run to determine the effect of the *BMP15* genotype and its importance in the total genetic variability of prolificacy. Two other models were also run to estimate the interaction between the *BMP15* genotype and the polygenic background, as well as the

* Autor para correspondencia: Loys.Bodin@toulouse.inra.fr

<http://dx.doi.org/10.12706/itea.2016.003>

effect of the genotype on the variability of prolificacy. All the models were run using the ASReml software. The effect of the presence of the ROA[®] allele of the *BMP15* gene on the mean prolificacy was 0.32 extra lambs per lambing. Due to the selection on prolificacy performed during many years in this population ignoring the presence of this major gene, animals carrying the mutation were found to have lower remaining polygenic estimated breeding values than non-carrier animals, and there was no interaction between the *BMP15* genotype and the polygenic background. Although the interaction between the genotype and the set of thresholds was significant, the resulting between-genotypes difference of variance of prolificacy on the observed scale, at a similar mean litter size, was very low and not relevant.

Key words: *BMP15*, prolificacy, polygenic effect, breeding value.

Introducción

Desde que Piper y Bindon (1982) descubrieron el primer gen mayor que controla la prolificidad en la especie ovina, se han publicado hasta ahora 14 mutaciones localizadas en 4 genes distintos (8 mutaciones en *BMP15*; 4 en *GDF9*; 1 en *BMPR1b*, 1 en *B4GALNT2*) con un gran efecto sobre la tasa de ovulación y por lo tanto sobre la prolificidad de las ovejas (Fabre et al., 2015). A pesar de esa multiplicidad, el número de poblaciones ovinas que realmente manejan alguno de esos genes como herramienta de mejora es escaso. Las situaciones de la raza Lacaune en Francia y de la raza Rasa Aragonesa en España son destacables. Desde el descubrimiento de las mutaciones *FecL^L* (Bodin et al., 2002) y *FecX^R* (Jurado y Calvo, 2007; Martínez-Royo et al., 2008), los organismos de selección de ambas poblaciones decidieron aumentar el número de hembras heterocigotas en los rebaños: *FecL^L/FecL⁺* (o L+) en el caso de la raza Lacaune y *FecX^R/FecX⁺* (o sencillamente R+) en el caso de la Rasa Aragonesa. Pero debido a la hiperprolificidad de las homocigotas *FecL^L/FecL^L* (o LL) y a la esterilidad de las homocigotas *FecX^R/FecX^R* (o RR) estos organismos decidieron evitar la generación de tales animales (Folch et al., 2010; Martín et al., 2014). Si bien el efecto de esos genes sobre la tasa de ovulación y la prolificidad es bien conocido (Bodin et al., 2002; Lahoz et al., 2009), es preciso determinar las relaciones entre estos efectos y los efectos del fondo poli-

génico para una gestión más precisa y especialmente para mejorar la orientación de la selección y lograr una evaluación genética más eficaz. Estas relaciones no habían sido estudiadas por falta de datos suficientes. Sin embargo, debido a la transmisión particular del alelo ROA[®] del gen *BMP15* en la población de producción (localización en el cromosoma X y esterilidad de las hembras homocigotas), se dispone ahora en Rasa Aragonesa de un gran número de hembras con genotipo conocido, obtenido bien por genotipado o por deducción a partir del genotipo de sus parientes. El objetivo de este trabajo es evaluar las relaciones entre el efecto del alelo ROA[®] del gen *BMP15* y los efectos poligénicos sobre la prolificidad de la Rasa Aragonesa. La metodología de este estudio podrá ser utilizada posteriormente para la raza Lacaune cuando se disponga de una cantidad de datos suficiente así como para cualquier población donde un gen mayor que controla un carácter discreto esté en segregación.

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 registros

de parto con sus características recogidos durante 15 años en 309 rebaños; 2) el pedigrí tras 7 generaciones de dichas ovejas; 3) el genotipo *BMP15* de dichas ovejas y el de sus padres. Los efectos considerados en los análisis de esa muestra global fueron: la combinación rebaño-año-mes del parto (*RAM*: 15.704 niveles), la edad al parto medida en años (*Edad*: 9 niveles), el tiempo transcurrido entre el parto anterior y la fecha de fecundación (intervalo post-parto; *PostP*: 5 niveles: <90 días; 90-160 días; 161-1000 días; >1000 días; primer

parto), el genotipo (*Genot*: 3 niveles: no portadora [++], $n = 1.023$; heterocigota [R+], $n = 10.013$; o desconocida [desc.] $n = 258.467$), el efecto permanente ligado a cada oveja productiva (*Perm*: 269.503 niveles), y finalmente, el efecto genético aditivo que corresponde al número de animales en el pedigrí (*u*: 305.703 niveles). En este estudio, los partos de más de 3 corderos fueron agrupados en la categoría "4+". La distribución por genotipos en función del tipo de parto observado en esta muestra global aparece en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución (números y %) del tipo de parto (TP) observado para cada genotipo y prolificidad en la muestra global analizada
Table 1. Distribution (numbers and %) of the observed litter size (TP) for each genotype in the global sample

Genotipo		TP = 1	TP = 2	TP = 3	TP = 4+	Partos totales	Prolificidad observada
++	n	1.453	588	22	3	2.066	1,31
(1.023 ♀)	%	70,3	28,5	1,1	0,15		
R+	n	12.501	14.200	2.526	210	29.437	1,68
(10.013 ♀)	%	42,5	48,2	8,6	0,71		
desc.	n	608.755	268.218	10.035	445	887.453	1,33
(258.467 ♀)	%	68,6	30,2	1,1	0,05		

El tipo de parto (TP) es una variable discreta que se analizó mediante el software ASReml (Gilmour et al., 2009), utilizando varios modelos umbral (Gianola, 1982). La parametrización utilizada para todos los modelos supone que la variable subyacente sigue una distribución normal estandarizada $l \sim N(0, 1)$ y que el vector de umbrales $\mathbf{t} = (\tau_1, \tau_2, \tau_3)$, que determina las cuatro categorías de parto, está afectado por efectos ambientales y genéticos. Todos los modelos incluyeron tres efectos aleatorios: la interacción rebaño-año-mes de parto ($RAM \sim N(0, \sigma_{RAM}^2)$), un efecto genético aditivo animal ($u \sim N(0, \sigma_u^2 \otimes A)$) asociado a la matriz de parentesco entre los

individuos, y un efecto ambiental permanente ligado a cada oveja ($Perm \sim N(0, \sigma_{Perm}^2)$).

El primer modelo (M1) consideró únicamente como efectos fijos la edad de la oveja al parto (*Edad*) y el intervalo post-parto (*PostP*):

$$t = \mu + RAM + Edad + PostP + u + Perm$$

El segundo modelo (M2) también incluyó el efecto fijo del genotipo (*Genot*), resultando el modelo:

$$\mathbf{t} = \mu + RAM + Edad + PostP + Genot + u + Perm$$

A continuación, se probó un tercer modelo (M3) que incluyó la interacción entre el efecto genético aditivo y el factor genotipo,

para tener en cuenta la interacción entre los efectos poligénicos y el efecto del genotipo sobre la media del carácter:

$$\mathbf{t} = \mu + RAM + Edad + PostP + Genot.u + Perm$$

Donde: *Genot.u* es una variable normal *Genot.u*

$$\sim N(0, G \otimes A), \text{ siendo } G = \begin{pmatrix} \sigma_{u^{++}}^2 & \sigma_{u^{++}u^{R+}} \\ \sigma_{u^{++}u^{R+}} & \sigma_{u^{R+}}^2 \end{pmatrix}$$

la matriz de varianza-covarianza entre los valores genéticos u^{++} y u^{R+} de cada individuo y A la matriz de parentesco entre los individuos. Debido a problemas de estructura de datos, no se pudieron estimar los parámetros de este modelo sobre la muestra global; se utilizó entonces para este modelo una submuestra que consideraba únicamente los animales de genotipo conocido con más de tres partos naturales (22.946 partos de 5.035 hembras de genotipo ++ o R+). Finalmente, para estimar un posible efecto del genotipo sobre la variabilidad del carácter, se probó sobre la muestra global un cuarto modelo (M4) con los mismos efectos que el modelo M1 y la interacción entre el factor genotipo y los umbrales. Para ello se utilizó una posibilidad del programa ASReml que consistió en considerar un vector de umbrales para cada genotipo, en vez de considerar un solo vector de umbrales común para los genotipos. Al igual que en el modelo sin interacciones, el programa supone que estos vectores están sometidos a efectos ambientales y genéticos:

$$\{\mathbf{t}^{++}, \mathbf{t}^{R+}, \mathbf{t}^{desc}\} = \mu + RAM + Edad + PostP + u + Perm$$

Las comparaciones entre los modelos se realizaron a partir del criterio de información de Akaike (AIC). Las estimaciones de la prolificidad media y de su varianza sobre la escala observada se calcularon a partir de las estimaciones de cada tipo de parto proporcionadas con el modelo de umbrales: la probabilidad de repuesta en la j -ésima categoría del nivel i de un efecto (por ejemplo $i = ++, R+$ o desc. para el efecto genotipo) fue esti-

mada mediante $\hat{\Pi}_j^i = \Phi(\hat{T}_j^i) - \Phi(\hat{T}_{j-1}^i)$ donde $\Phi(x)$ es la función de distribución acumulada de la distribución normal y el vector $\{\hat{T}_j^i\}$ proviene de las soluciones para el nivel i del efecto en el modelo considerado. La media y la varianza sobre la escala observada se calcularon finalmente a partir de las fórmulas siguientes:

$$\mu_{obs}^i = \sum_{j=1}^4 j \hat{\Pi}_j^i \quad \text{y} \quad \sigma_{obs}^2 = \sum_{j=1}^4 j^2 \hat{\Pi}_j^i - \hat{\mu}_{obs}^i{}^2$$

Aunque los valores genéticos se estimaron para todos los individuos del pedigrí, se presentan únicamente los de las ovejas que han tenido por lo menos un parto.

Resultados y discusión

Justificación del uso de un modelo umbral

Debido a la naturaleza discreta de la variable "tipo de parto", que además tiene pocas categorías (TP4+ <1%), existe una relación muy fuerte entre su media y su varianza. Por lo tanto, la metodología clásica de análisis de varianzas no está bien adaptada para estudiar este tipo de carácter. El modelo umbral, desarrollado por Gianola (1982), permite superar una parte de los problemas pero, al ser un modelo no lineal, crea otras dificultades. Sin embargo, numerosos estudios demuestran que bajo ciertas condiciones (calidad del protocolo experimental, porcentaje de cada categoría, etc.) hay una escasa diferencia entre los resultados obtenidos con estas dos metodologías (David et al., 2007). Además, Jurado y Espinosa (1996), mostraron precisamente en la Rasa Aragonesa que la evaluación genética de la prolificidad podía hacerse utilizando un modelo clásico lineal en vez del modelo umbral. En el presente estudio, se ha utilizado el modelo umbral porque, tal y como lo han mostrado Martin et al. (2014) y Bodin et al. (2015), la posibilidad de introducir una interacción entre los umbrales y cual-

quier otro factor del modelo (ambiental o genético), permite modelizar el efecto de ese factor sobre la variabilidad del carácter.

Modelos que ignoran la presencia del gen o suponen un simple efecto sobre la media

Los parámetros genéticos de la variable subyacente y la media de los valores genéticos estimados en los modelos que ignoran la presen-

cia del genotipo ROA (M1) o que consideran que este tiene solamente un efecto sobre la media (M2), se presentan en la Tabla 2. Como era de esperar, la varianza genética estimada es menor cuando el efecto del gen mayor ROA está incluido en los modelos. En estos casos, la varianza genética es puramente poligénica (debido a los genes de pequeño efecto), lo que permite estimar que el genotipo ROA representa alrededor del 20% de la variabilidad genética en esta población.

Tabla 2. Varianzas, parámetros genéticos de la prolificidad y medias de los valores genéticos estimados sobre la escala subyacente¹
 Table 2. Variance components of the models and genetic parameters estimated on the underlying scale

Parámetro	Modelo M1 (sin el factor genotipo)	Modelo M2 (con el factor genotipo)
σ^2_{animal}	0,1202 (0,0038)	0,0967 (0,0039)
$\sigma^2_{\text{permanente}}$	0,0228 (0,0037)	0,0394 (0,0039)
Heredabilidad: h^2	0,105 (0,001)	0,085 (0,003)
Repetibilidad: r	0,125 (0,003)	0,120 (0,001)
Efecto del gen (escala observada)	/	0,32
– Valor genético ² : media de ++	-0,1719 (0,2273)	-0,0147 (0,1195)
– Valor genético: media de R+	-0,5614 (0,3419)	-0,0049 (0,1819)
– Valor genético: media de desconocido	-0,0113 (0,1520)	-0,0104 (0,1263)

¹ Error estándar entre paréntesis.

² Valores genéticos calculados sobre la escala de la variable subyacente. Los valores más altos corresponden a la prolificidad más baja: cuanto más altos son los umbrales, mayor es la proporción de la variable subyacente que está por debajo (y viceversa).

El efecto medio del alelo $FecX^R$, estimado como la diferencia entre las medias del tipo de parto sobre la escala observada para los genotipos ++ y R+, es de 0,32 corderos por oveja y parto (1,62-1,29), lo que se corresponde con las estimaciones previamente obtenidas por Jurado et al. (2008) y Lahoz et al. (2011). Este efecto es de la misma magnitud que la de

otros genes mayores, aunque ligeramente inferior al efecto de los genes Booroola o LaCaune (Martin et al., 2014). Los valores genéticos estimados con el modelo M1, que ignora la presencia del gen mayor y que por lo tanto incluye de manera oculta el efecto de ese gen, son obviamente mejores para los individuos R+ que para los de genotipo descono-

cido y los ++ (Tabla 2). Nótese que los valores genéticos están expresados en términos de la variable subyacente, de forma que los valores más altos corresponden a la prolificidad más baja: cuanto más altos son los umbrales, mayor es la proporción de la variable subyacente que está por debajo (y viceversa).

Los valores genéticos proporcionados por el modelo M2 representan los valores exclusivamente poligénicos y su media intra-genotipo es próxima a cero. Sin embargo nótese

que estos valores genéticos poligénicos son significativamente mejores ($P < 0,001$) para los ++ ($\mu = -0,0147$) que para los R+ ($\mu = -0,0049$). Este fenómeno es debido sencillamente a la selección de los individuos más prolíficos durante más de 35 años (Perez-Almero y Valls Ortiz, 1977) sobre un valor genético global que era la suma del valor poligénico y del valor del alelo del gen mayor. Para un valor global dado, los individuos ++ tienen necesariamente un mejor valor poligénico (Figura 1).

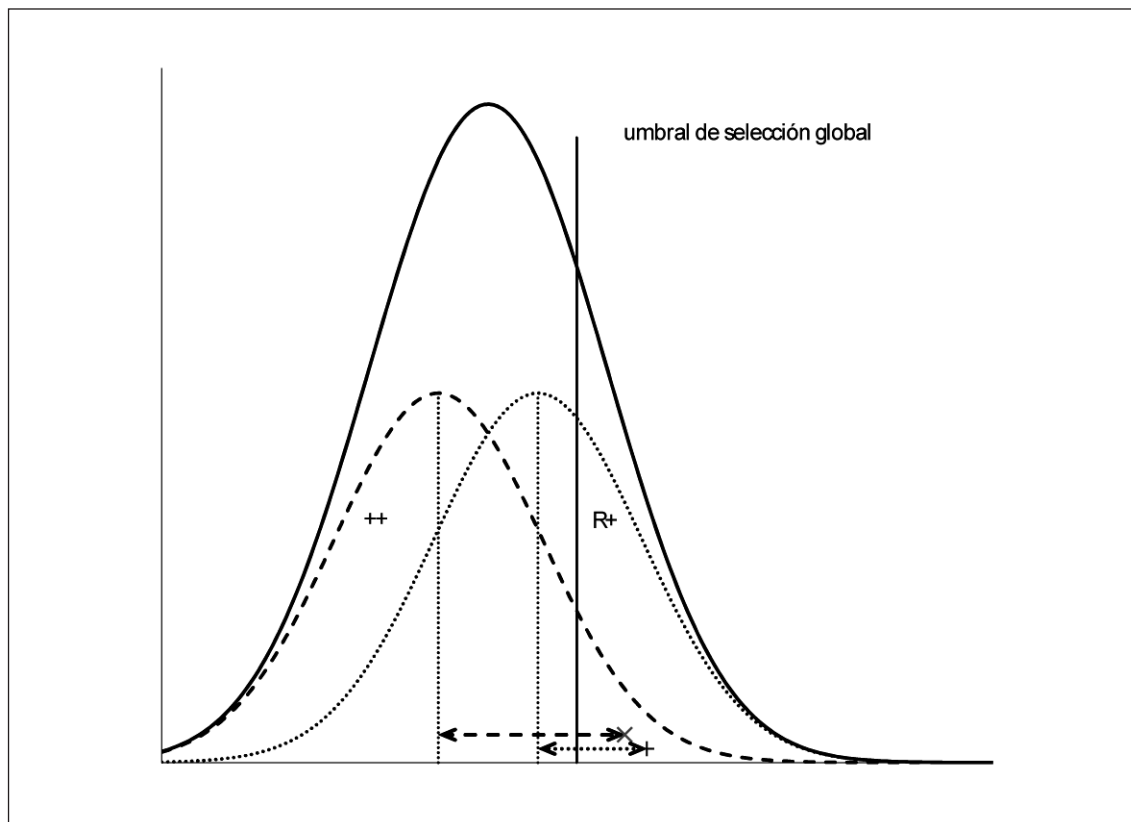


Figura 1. Distribución teórica de los valores genéticos globales (línea continua) y media de los individuos seleccionados de cada genotipo (++: X y R+: +) sobre la escala observada, así como la distribución de los valores poligénicos de cada genotipo con su media relativa (++: <- - -> y R+: <.....>).
 Figure 1. Theoretical distributions of the global breeding values (solid line) and mean of selected animals for each genotype (++: X y R+: +) on the observed scale, as well as polygenic distribution for each genotype with its relative mean (++: <- - -> y R+: <.....>).

La Tabla 3 presenta el porcentaje de las hembras reproductoras ++ y R+ de la muestra global que hay en distintos cuantiles de la distribución de los valores genéticos estimados con el modelo M1. Esta tabla indica también el valor poligénico (modelo M2) de estos animales y la diferencia de valores poligénicos entre los ++ y R+ de cada grupo. Podemos averiguar que, dentro de las 25% mejores ovejas clasificadas sobre su valor genético global, están incluidas solo un 5% de las mejores ++, frente a un 44% de las R+. Como consecuencia, las ++ tienen un valor poligénico más alto que las R+. Este fenómeno clásico en un caso de selección de un carácter en presencia de un gen mayor, explica los valores poligénicos más bajos de los machos R+ comparando con los ++ en el catálogo de sementales de la cooperativa UPRA-Grupo Pastores (Jurado, 2014). Esta mera asociación entre genes, muy distinta de una interacción

entre genes, seguramente empezó a evolucionar desde el año 2009 cuando la selección sobre el valor poligénico reemplazó la selección sobre el valor genético global.

La heredabilidad de los efectos poligénicos sobre la escala subyacente (Tabla 2) es baja y consistente con los valores encontrados en la literatura, pero ligeramente superior a las estimaciones obtenidas por Jurado *et al.* (2008) en esta raza. Sin embargo, en el citado trabajo analizaron los partos como un carácter continuo y Gianola (1982) mostró que la heredabilidad sobre la escala subyacente es siempre superior a la heredabilidad de los datos observados. Por otra parte, se consideraron los partos procedentes de celo natural y de celo inducido por tratamiento hormonal como el mismo carácter mientras que hoy sabemos que son dos caracteres distintos con una correlación genética de 0,75 (Baelden *et al.*, 2005).

Tabla 3. Porcentajes de las hembras ++ y R+ de la población en diversas muestras de individuos elegidos sobre valores genéticos globales (modelo M1); valores genéticos poligénicos medios de estos individuos (modelo M2) y diferencia entre genotipos

Table 3. Percentages of the ++ and R+ ewes from the population in samples chosen on the global genetic value (Model M1); polygenic breeding values of these females (Model M2) and difference between genotypes

Porcentajes de individuos (incluyendo los desconocidos)	Porcentajes de ++ y R+ incluidos en la muestra		Valor genético poligénico ¹		Diferencia de valor genético poligénico (R+) – (++)
	++	R+	++	R+	
10%	1%	18%	-0.437	-0.193	0,244
25%	5%	44%	-0.286	-0.092	0,194
50%	32%	75%	-0.125	-0.022	0.103
75%	69%	91%	-0.052	0.003	0,055
100%	100%	100%	-0.006	0.027	0,033

¹ Valores genéticos poligénicos (modelo M2) calculados sobre la escala de la variable subyacente. Los valores más altos corresponden a la prolificidad más baja; diferencias positivas entre R+ y ++ indican que los ++ tienen mejores valores poligénicos (ver Figura 1).

Interacción entre el efecto del genotipo ROA y los efectos poligénicos sobre la media

Desafortunadamente, la estructura de la muestra global no permitió estimar la interacción entre el genotipo del animal y su efecto poligénico, cualesquiera que fueran los otros factores del modelo. La transmisión particular del gen y su modo de gestión en la población introducen confusiones entre el genotipo del animal, su valor poligénico y su valor de efecto permanente. De hecho, la mayor parte de la información que permite estimar los efectos poligénicos (separados de los efectos permanentes) viene de las relaciones entre medias hermanas de padre (sobre todo de los padres usados en inseminación con un

gran número de hijas). Como intrafamiliarmente tienen casi todas el mismo genotipo (excepto algunas hijas de los machos ++), no se puede medir la interacción. El hecho de que los machos portadores no transmiten la mutación a sus hijos machos no permite evitar la confusión, puesto que estos hijos tienden a tener un valor poligénico más bajo que la media (ver párrafo anterior), y por lo tanto son muy poco utilizados y tienen poca descendencia. Sin embargo, considerar una submuestra limitada, construida únicamente con los partos de ovejas de genotipo conocido que tienen por lo menos 3 partos naturales, permite obtener parámetros satisfactorios con el modelo que incluye la interacción alelo ROA-poligenes (Tabla 4).

Tabla 4. Varianzas (σ^2) y parámetros genéticos de la prolificidad sobre la escala subyacente en un modelo con interacción entre los efectos poligénicos y el genotipo ROA¹
 Table 4. Variance (σ^2) components and genetic parameters of litter size on the underlying scale in a model including the interaction between the polygenic effects and the ROA genotype

Parámetro	++	R+
$\sigma^2_{\text{permanente}}$	0,0306 (0,028)	
$\sigma^2_{\text{animal.genotipo}}$	0,163 (0,062)	0,167 (0,035)
Heredabilidad: h^2	0,137 (0,046)	0,136 (0,050)
Repetibilidad: r	0,163 (0,039)	0,165 (0,010)
Correlación genética	0,983 (0,293)	

¹ Submuestra limitada a partos de individuos de genotipo conocido y con más de 3 partos.

En esta submuestra, el efecto del gen sobre la escala observada es de 0,34 corderos por parto, lo que es muy próximo al efecto encontrado sobre la muestra global y confirma de cierta forma la validez de ese muestreo. Según este modelo, es posible estimar efectos poligénicos para cada genotipo o en los dos ambientes genotípicos (++ y R+). Las varianzas genéticas y las heredabilidades (Tabla 4) son ligeramente más altas que en la muestra global

con el modelo sin interacción (Tabla 2). Esto es debido al escaso porcentaje de individuos de genotipo desconocido de quienes se conoce por lo menos la madre (45%) en la muestra global, mientras que estos porcentajes son del 63% y 91% para los ++ y R+ en la submuestra. Sin embargo, estos parámetros son casi iguales en los dos ambientes genotípicos y la correlación genética es muy alta y no difiere de 1. Por lo tanto, se puede concluir que

no hay interacción relevante entre el genotipo ROA y los otros genes. Este resultado deberá confirmarse más adelante cuando la gestión del gen y el uso de los valores genéticos poligénicos haya aumentado los vínculos entre individuos de genotipo diferente.

Efecto del genotipo ROA sobre la media y la variabilidad de la prolificidad

La introducción en el modelo de una interacción entre el genotipo del animal y los umbrales de la variable subyacente permite ajustar a la vez un efecto del genotipo sobre la media de los tipos de parto y sobre su variabilidad. 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. Estas variaciones (traslación del vector de umbrales) cambian las proporciones de las categorías delimitadas por los umbrales; y por lo tanto cambian, de manera totalmente ligada, la media y la varianza sobre la escala observada. La mayor parte de los cambios de varianza de los tipos de partos entre razas de ovino es una consecuencia directa de la variación de la prolificidad media (Bodin y Elsen, 1989). En nuestro estudio, la interacción entre el genotipo y los umbrales (Figura 2 y Tabla 5) es significativa ($P < 0,001$) y produce dos efectos: un cambio de la media sobre la escala observada y un cambio adicional de la variabilidad. El efecto sobre la media es parecido al encontrado en el modelo sin interacción. La existencia de umbrales

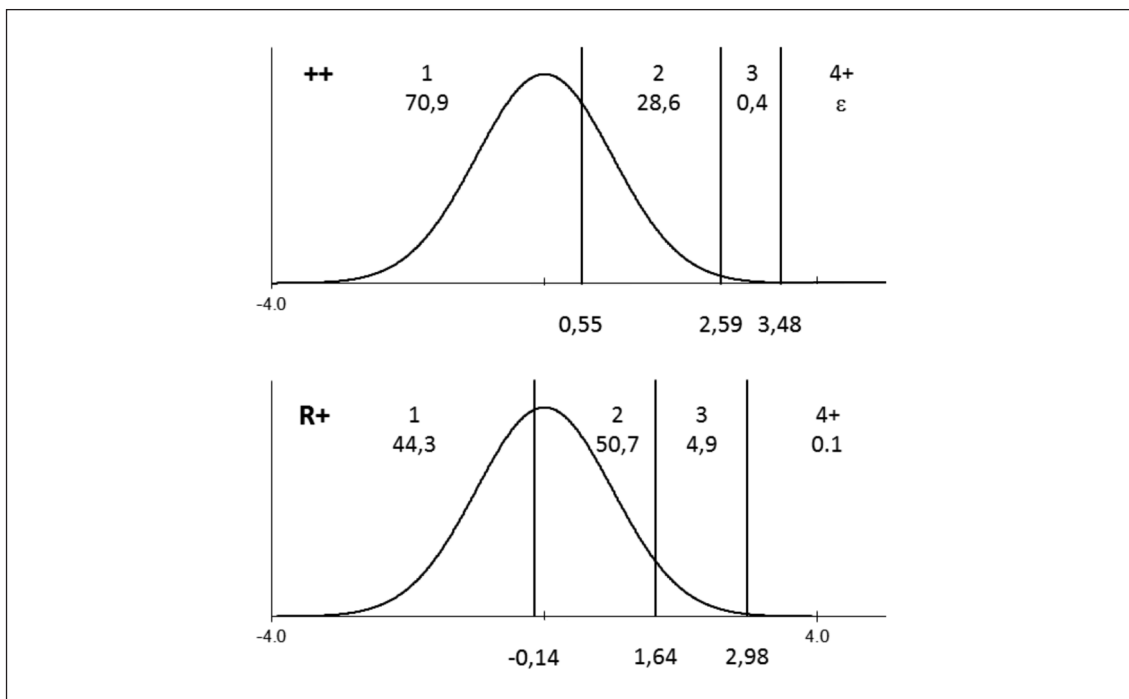


Figura 2. Distribución de la variable subyacente Normal (0, 1) y valores de los umbrales de cada genotipo que delimitan las distintas categorías del tipo de parto.

Figure 2. Distribution of the underlying variable $N(0,1)$ and threshold values delimiting the litter size values for each genotype.

les específicos a cada genotipo modifica más la distribución que si fuera solamente una traslación del conjunto de umbrales y conlleva un incremento de variabilidad adicional al meramente ligado al aumento de la media. Puede apreciarse (Tabla 5) que para unas medias de la variable subyacente que proporcionan la misma media en ++ y R+, la varianza sobre la escala observada es siempre superior para los animales R+. Sin embargo, esta diferencia debida a un solo gen es muy escasa. Por otra parte, la distancia entre los dos primeros umbrales es superior para las ++ ($\Delta_{2-1}^{++} = 2,04$) que para las R+ ($\Delta_{2-1}^{R+} = 1,78$) mientras que la distancia entre el segundo y tercer umbral es inferior para los ++ ($\Delta_{3-2}^{++} = 0,88$) que para los R+ ($\Delta_{3-2}^{R+} = 1,34$).

En consecuencia, no se puede establecer una transformación lineal entre estos dos conjun-

tos de umbrales, lo que no permite pasar de un conjunto al otro por un simple cambio de escala (scaling factor), lo que podría interpretarse como un cambio de varianza de la variable subyacente (Martin *et al.*, 2014). Aunque la interacción entre el genotipo y los umbrales es altamente significativa y los conjuntos de umbrales de las ++ y R+ son significativamente diferentes, como se ha visto en Bodin *et al.* (2015), el efecto adicional del gen sobre la varianza del tamaño de camada es muy escaso y parece carecer de relevancia. Por otra parte, el criterio AIC, que mide la calidad relativa de los modelos estadísticos, es mejor para el modelo simple M2 (AIC = 123.324) que para el modelo con la interacción entre el efecto del gen y los umbrales (AIC = 123.400) lo que nos hace rechazar definitivamente el modelo más complejo.

Tabla 5. Umbrales estimados para cada genotipo y distribución de los tipos de partos según distintos parámetros de la variable subyacente
 Table 5. Estimates of the threshold values for each genotype and litter size distribution for different values of the parameters of the underlying variable

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

Conclusiones

La presencia del alelo ROA en la población Rasa Aragonesa aumenta la prolificidad de una manera muy favorable para los ganaderos puesto que no proporciona porcentajes muy elevados de corderos nacidos de parto triple o de orden superior. La separación entre el efecto del gen y los efectos puramente poligénicos muestra la inferioridad poligénica de los animales portadores de la mutación, pero dicha inferioridad no es debida a una interacción o efectos epistáticos entre el alelo ROA y los poligenes. Esta asociación del alelo ROA a valores genéticos poligénicos más bajos se puede separar fácilmente mediante selección. Aparte de esta ausencia de interacción, la ausencia de efecto relevante del gen sobre la variabilidad del tipo de parto es también particularmente interesante. Todos estos argumentos refuerzan aún más el interés de este gen para la gestión actual y futura de la prolificidad. Sin embargo, se plantea ahora la cuestión de determinar cómo utilizar las informaciones genotípicas y poligénicas en el proceso de selección. Una cierta presión de selección tiene que estar orientada hacia las cualidades maternas de las ovejas, puesto que tienen que asegurar el crecimiento de los corderos suplementarios, pero no se puede eliminar la prolificidad del objetivo de selección. De hecho, dejar de seleccionar poligénicamente la prolificidad o aplicar la misma presión de selección para los ++ que la presión actual sobre los R+ llevaría a un descenso en la prolificidad. Existen varias soluciones (Manfredi *et al.*, 1998) que permiten no fijar la mutación sino mantenerla a una cierta frecuencia y gestionar los apareamientos conociendo los genotipos y los valores poligénicos. Si bien la solución óptima, descrita por Manfredi *et al.* (1998), es complicada de aplicar, la selección única utilizando la suma de los valores poligénicos y genotípicos es relativamente fácil. Una solución intermedia sería seleccionar los ++ y los R+ sobre su valor poligénico, pero utilizando reglas de

gestión de los animales específicas para cada genotipo; por ejemplo, utilizando simplemente presiones de selección distintas.

Agradecimientos

Ese trabajo se ha realizado en el marco de la tesis doctoral de Samira Fathallah financiada por el INRA (Francia) y el CORAM (Collectif des Races des Massifs, Francia). Los datos necesarios para la elaboración de este trabajo se obtuvieron gracias a la cofinanciación de proyectos INIA y CDTI.

Bibliografía

- Baelden M, Tiphine L, Poivey JP, Bouix J, Bibe B, Robert-Granie C, Bodin L (2005). Estimation of genetic parameters for litter size after natural and hormone-induced oestrus in sheep. *Livestock Production Science* 97: 275-281.
- Bodin L, Elsen JM (1989). Variability of litter size of french sheep breeds following natural or induced ovulation. *Animal Production* 48: 535-541.
- Bodin L, SanCristobal M, Lecerf F, Mulsant P, Bibe B, Lajous D, Belloc JP, Eychenne F, Amigues Y, Elsen JM (2002). Segregation of a major gene influencing ovulation in progeny of Lacaune meat sheep. *Genetics Selection Evolution* 34: 447-464.
- Bodin L, Alabart JL, Fathallah S, Jimenez-Hernando M, Lahoz B, David I, Fantova E, Jurado JJ (2015). Efecto del gen *BMP15* sobre la distribución del tipo de parto en ovejas Rasa Aragonesa. En: XVI Jornadas sobre Producción Animal (Eds. J Álvarez-Rodríguez, B Panea, JH Calvo, M Blanco, A Abecia, D Villalba, MA Latorre), pp. 498-500. Asociación Interprofesional para el Desarrollo Agrario (AIDA), Zaragoza, España.
- David I, Bodin L, Lagriffoul G, Leymarie C, Manfredi E, Robert-Granie C (2007). Genetic analysis of male and female fertility after artificial insemination in sheep: Comparison of single-trait and joint models. *Journal of Dairy Science* 90: 3917-3923.

- Fabre S, Demars J, Drouilhet L, Mansanet C, Tosser Klopp G, Bodin L (2015). Major genes influencing prolificacy in sheep: A source of basic knowledge of ovarian function and a tool for genetic improvement. XXIII Plant & Animal Genome Conference. San Diego, California, EE.UU. 10-14 enero 2015.
- Folch J, Jurado JJ, Calvo JH, Martínez Royo A, Alabart JL, Lahoz B, Fantova E (2010). Cómo mejorar la prolificidad de las ganaderías de ovino de carne mediante el programa de divulgación de la variante génica raza oviaragón (ROA). *Pequeños Rumiantes* 11: 17-20.
- Gianola D (1982). Theory and analysis of threshold characters. *Journal of Animal Science* 54: 1079-1096.
- Gilmour AR, Gogel BJ, Cullis BR, Thompson R (2009). ASReml user guide release 3.0. VSN: Hemel Hempstead: VSN International Ltd.
- Jurado JJ, Espinosa MJ (1996). Problemática del desarrollo de un programa de mejora genética en prolificidad en la raza Rasa Aragonesa. *Información Técnica Económica Agraria* 92A: 44-56.
- Jurado JJ, Calvo JH (2007). ¿Un gen de gran efecto para prolificidad en raza Rasa Aragonesa? En: XII Jornadas sobre Producción Animal. Zaragoza. *Información Técnica Económica Agraria. Volumen extra* 28: 504-506.
- Jurado JJ, Martínez-Royo A, Calvo JH (2008). Efecto fenotípico del alelo *BMP15/FecX^R* en la prolificidad de la población de Carnes Oviaragón S.C.L. *Información Técnica Económica Agraria* 104: 149-154.
- Jurado JJ (2014). 21° Catálogo de reproductores de UPRA-Grupo Pastores.
- Lahoz B, Alabart JL, Echegoyen E, Sanchez P, Calvo JH, Martínez-Royo A, Jurado JJ, Fantova E, Folch J (2009). Efecto del alelo *FecX^R* del gen *BMP15* sobre la tasa de ovulación y la prolificidad en ovejas Rasa Aragonesa. En: XIII Jornadas sobre Producción Animal, pp. 678-680. Asociación Interprofesional para el Desarrollo Agrario (AIDA), Zaragoza, España.
- Lahoz B, Alabart JL, Jurado JJ, Calvo JH, Martínez-Royo A, Fantova E, Folch J (2011). Effect of the *FecX^R* polymorphism in the bone morphogenetic protein 15 gene on natural or equine chorionic gonadotropin-induced ovulation rate and litter size in Rasa Aragonesa ewes and implications for on-farm application. *Journal of Animal Science* 89(11): 3522-3530.
- Manfredi E, Barbieri M, Fournet F, Elsen JM (1998). A dynamic deterministic model to evaluate breeding strategies under mixed inheritance. *Genetics Selection Evolution* 30: 127-148.
- Martin P, Raoul J, Bodin L (2014). Effects of the *FecL* major gene in the Lacaune meat sheep population. *Genetics Selection Evolution* 46: 48.
- 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 the bone morphogenetic protein 15 gene causes sterility and increased prolificacy in Rasa Aragonesa sheep. *Animal Genetics* 39: 294-297.
- Pérez-Almero J, Valls Ortiz M (1977). El control de producciones del Servicio de Mejora Ovina de la Excm. Diputación Provincial de Zaragoza. *Objetivos, metodología y primeros resultados. Diputación Provincial de Zaragoza*, 146 pp.
- Piper LR, Bindon BM (1982). Genetic segregation for fecundity in booroola merino sheep. *Proceedings of the First World Congress On Sheep And Beef Cattle Breeding. Noviembre 1980. Palmerston North. Nueva Zelanda.* pp. 395-400.

(Aceptado para publicación el 28 de mayo de 2015)