

# MODULACIÓN DE LA HEREDABILIDAD DEL PESO AL NACIMIENTO EN RATONES

Formoso-Rafferty, N.<sup>1</sup>, Cervantes, I.<sup>1</sup>, Ibáñez-Escriche, N.<sup>2,3</sup>, Gutiérrez, J.P.<sup>1\*</sup>  
<sup>1</sup>Departamento de Producción Animal. Facultad de Veterinaria. UCM. <sup>2</sup>Genética i Millora Animal, IRTA, Lleida. <sup>3</sup>The Roslin Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK.  
\*gutgar@vet.ucm.es

## INTRODUCCIÓN

Se considera que la heredabilidad es un parámetro propiedad de un determinado carácter para una determinada población. Conocer su valor permite, entre otras cosas, predecir la respuesta a la selección para dicho carácter, ya que dicha respuesta es proporcional a este parámetro (Falconer y Mackay, 1996). Por la misma razón la posibilidad de incrementar la heredabilidad podría reportar mayores ganancias genéticas por selección. La utilización de un modelo que asume varianza residual heterogénea lleva a la estimación de distintas heredabilidades de acuerdo a las distintas combinaciones de efectos sistemáticos (Gutiérrez et al., 2006; Ibáñez-Escriche et al., 2008). Formoso-Rafferty et al. (2015) han mostrado que es posible seleccionar para modificar la varianza ambiental del peso al nacimiento en un experimento de selección divergente en ratón. El objetivo de este trabajo fue estudiar si la heredabilidad del peso al nacimiento en ratones puede ser modulada escogiendo los datos de niveles apropiados de los diferentes efectos sistemáticos, así como por selección, utilizando datos de 12 generaciones de selección divergente para variabilidad del peso al nacimiento (PN) en el ratón de laboratorio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos se obtuvieron tras 12 generaciones de un experimento de selección divergente para PN en ratones a partir de una población preexistente creada por el cruce de tres líneas consanguíneas de ratones: BALB/c, C57BL y CBA y mantenida en panmixia durante más de 40 generaciones. Se tomaron inicialmente 60 hembras y 60 machos al azar y se aparearon obteniéndose dos camadas de cada cruce. Para establecer las líneas se hizo una evaluación genética y se simuló un apareamiento escogiendo cuatro machos y cuatro hembras descendientes de cada una de las 10 mejores hembras por su valor genético aditivo más alto o más bajo para variabilidad ambiental del PN, para crear respectivamente las líneas de alta y baja variabilidad. Se restringieron los apareamientos sólo entre animales que no compartieran ningún abuelo. A partir de la segunda generación se repitió el proceso para las siguientes generaciones. Para maximizar la respuesta, y con ayuda de un procedimiento de "simulated annealing" (Fernández y Toro, 1999), se permitió que los mejores animales dejaran más descendencia maximizando la respuesta siempre que el parentesco medio de la descendencia no superase el de la solución simulada anteriormente. Se utilizaron 15.341 registros de PN pertenecientes a 1.641 camadas de 1.039 hembras y todo el pedigrí incluyendo 5 generaciones atrás con un total de 8.592 animales. Los datos de PN fueron asignados a la madre. El modelo empleado en este trabajo fue una modificación del propuesto por SanCristobal et al. (1998) en el que se asume que la varianza ambiental es heterogénea y parcialmente bajo control genético. En este caso el efecto genético de la variabilidad fue eliminado para que el efecto línea-generación absorbiese el resultado de la respuesta a la selección obtenida:

$$y_i = \mathbf{x}_i' \mathbf{b} + \mathbf{z}_i' \mathbf{u} + \mathbf{w}_i' \mathbf{c} + e^{\frac{1}{2}(\mathbf{x}_i' \mathbf{b}^* + \mathbf{w}_i' \mathbf{c}^*)} \varepsilon_i$$

Siendo  $y_i$  el valor del carácter para el individuo  $i$ . El asterisco (\*) identifica los efectos ajustados para analizar la variabilidad ambiental,  $\mathbf{b}$  y  $\mathbf{b}^*$  son los vectores asociados con los efectos sistemáticos línea-generación (25 niveles, uno para la generación inicial y 12 para las generaciones dentro de cada línea), tamaño de camada (de 2 a 17, 16 niveles) y sexo (macho, hembra, desconocido),  $\mathbf{u}$  el vector asociado con el efecto genético de la madre (14.786 niveles) y  $\mathbf{c}$  y  $\mathbf{c}^*$  los vectores asociados con el segundo efecto aleatorio, el efecto camada (1.641 niveles).  $\mathbf{x}_i$ ,  $\mathbf{z}_i$  y  $\mathbf{w}_i$  son los vectores de incidencia para los efectos hijos, animal, y camada respectivamente. Para el vector  $\mathbf{u}$  se asume una distribución normal con:

$$(\mathbf{u}) | \sigma_u^2, \mathbf{A} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{A} \sigma_u^2)$$

donde **A** es la matriz de relaciones genéticas aditivas y  $\sigma_u^2$  es la varianza genética aditiva del carácter. Los vectores **c** y **c\*** se asumen también independientes, con  $\mathbf{c}|\sigma_c^2 \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_c\sigma_c^2)$  y  $\mathbf{c}^*|\sigma_{c^*}^2 \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_c\sigma_{c^*}^2)$ , siendo  $\mathbf{I}_c$  la matriz identidad de orden igual al número de niveles del segundo efecto aleatorio y  $\sigma_c^2$  y  $\sigma_{c^*}^2$  las componentes de varianza asociadas al efecto camada. Siguiendo este modelo se resolvió el modelo con el programa GSEVM (Ibáñez-Escriche et al., 2010).

Con este procedimiento se obtienen distintas estimaciones de heredabilidad ya que la varianza residual varía dentro de los efectos sistemáticos. En este caso, la varianza fenotípica ( $\sigma_p^2$ ) no es única ya que depende de los niveles de los efectos sistemáticos que afecten a la varianza ambiental (**b\***). De igual manera se obtienen distintas estimaciones de la heredabilidad. Estos parámetros se obtienen:

$$\sigma_{p_i}^2 = \sigma_u^2 + \sigma_c^2 + \sigma_{e_i}^2 = \sigma_u^2 + \sigma_c^2 + e^{(\mathbf{Xb}^* + 1/2\sigma_{c^*}^2)} \text{ y}$$

$$h_i^2 = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_c^2 + \sigma_{e_i}^2} = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_c^2 + e^{(\mathbf{Xb}^* + 1/2\sigma_{c^*}^2)}}$$

### Heredabilidad dentro de los efectos sistemáticos

A partir de las ecuaciones anteriores, las varianzas residuales pueden ser estimadas para cada nivel de efecto sistemático. Se promediaron todas las soluciones para los otros efectos sistemáticos y se añadieron al nivel particular del efecto fijo deseado, con el objeto de obtener una combinación lineal de los mismos que fuera función una estimable. Así, la varianza residual para el nivel *l* del efecto sistemático *s* se calculó usando la ecuación:

$$\sigma_{e_{sl}}^2 = e^{\sum_{i=1, n_s}^{i \neq s} \left( \sum_{j=1, n_{sj}} \hat{b}_{ij} \right) + \hat{b}_{sl} + \sigma_{c^*}^2/2}$$

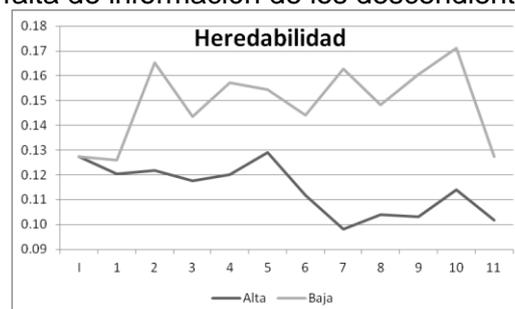
siendo  $\hat{b}_{ij}$  la solución para el nivel *j* del efecto sistemático *i*,  $n_s$  el número de efectos sistemáticos,  $n_{sl}$  el número de niveles del efecto sistemático *s* y su correspondiente heredabilidad:

$$h_{sl}^2 = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_c^2 + \sigma_{e_{sl}}^2}$$

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

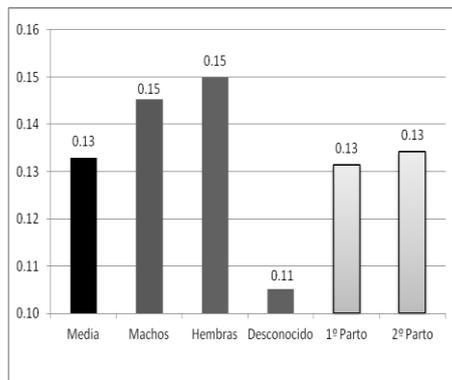
La varianza genética aditiva ( $\sigma_u^2$ ) estimada y su desviación estándar (entre paréntesis) dieron como resultado  $5,22 \times 10^{-3}$  ( $7,93 \times 10^{-4}$ ) y la correspondiente para la camada ( $\sigma_c^2$ ) fue  $1,04 \times 10^{-2}$  ( $6,39 \times 10^{-4}$ ). La varianza del efecto camada asociado a la variabilidad ambiental fue 0,3269 ( $2,14 \times 10^{-2}$ ). La heredabilidad del PN en la combinación de efectos sistemáticos correspondiente a la media de todos los niveles de cada efecto fue 0,13.

La evolución de la heredabilidad para el carácter PN por generación en ambas líneas, obtenida a partir de las soluciones del efecto fijo línea-generación, se muestra en la Figura 1. Se observa una evolución divergente como consecuencia lógica de la selección realizada. En la última generación se produce una bajada de heredabilidad, principalmente en la línea de baja, pero probablemente se debe en parte a una peor estimación en esta generación como consecuencia de la falta de información de los descendientes en la misma.

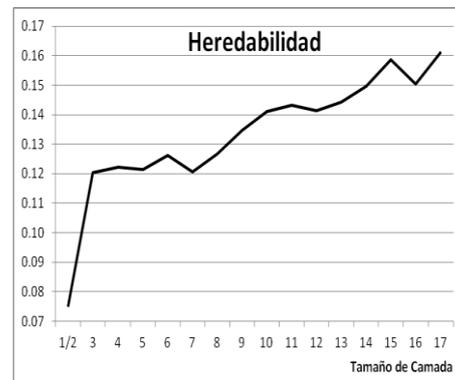


**Figura 1.** Heredabilidad para el carácter peso al nacimiento por generación en ambas líneas.

En la Figura 2 y 3 se muestran las heredabilidades estimadas para cada nivel dentro de los efectos sistemáticos: sexo (macho, hembra y desconocido), número de parto y tamaño de camada. De acuerdo con los resultados no existen diferencias relevantes entre las heredabilidades atribuidas a los machos o a las hembras; sin embargo en el caso de sexo desconocido se obtienen 4 puntos menos de heredabilidad, lo que muestra la consecuencia que tendría ignorar el efecto sexo en un modelo para valorar genéticamente para PN. En el caso del número de parto, apenas hay diferencias en heredabilidad, obteniéndose tanto para el primero como para el segundo un valor de 0,13. Conforme aumenta el tamaño de camada lo hace la heredabilidad, manteniéndose más o menos estable para tamaños de 3 a 7 crías (Figura 3). Argente et al. (2012) demostraron que la selección para reducir la varianza residual puede aumentar la heredabilidad del tamaño de camada, con el consiguiente beneficio en respuesta a la selección del carácter. Dado que la línea de baja variabilidad presentó un mayor tamaño de camada (Formoso-Rafferty et al., 2016) este resultado permite predecir una probable mayor respuesta a la selección en poblaciones con mayor tamaño de camada medio en origen.



**Figura 2.** Valores medios de heredabilidad para cada nivel de efectos fijos.



**Figura 3.** Heredabilidad del tamaño de camada para el carácter peso al nacimiento.

De acuerdo con los resultados, la posibilidad de modular la heredabilidad para el carácter peso al nacimiento en ratones parece posible y puede valorarse de dos maneras: seleccionando para disminuir la varianza ambiental o escogiendo los niveles adecuados de efectos sistemáticos.

**Agradecimientos:** Este estudio se ha realizado con una financiación parcial a través del proyecto europeo Feed-a-Gene y un proyecto MEC-INIA (RTA2014-00015-C02-01). Además, ha sido parcialmente financiado mediante un proyecto del Plan Nacional (AGL2008-00794).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Argente, M.J., García, M.L., Muelas, R. & Blasco, A. 2012. 10th World Rabbit Congress, Sharm El-Sheikh, Egypt.
- Falconer, D.S. & Mackay, T.F.C. 1996. Introduction to Quantitative Genetics, Longman, Harlow.
- Fernández, J. & Toro, M. 1999. J. Anim. Breed. Genet. 116: 447-466.
- Formoso-Rafferty, N., Cervantes, I., Ibáñez-Escriche, N. & Gutiérrez, J.P. 2015. J. Anim. Breed. Genet. DOI: 10.1111/jbg.12174.
- Formoso-Rafferty, N., Cervantes, I., Ibáñez-Escriche, N. and Gutiérrez, J.P. 2016. Animal, in press.
- Gutiérrez, J.P., Nieto, B., Piqueras, P., Ibáñez, N. & Salgado, C., 2006. Genet. Sel. Evol. 38: 445-462.
- Ibáñez-Escriche, N., García, M. & Sorensen, D. 2010. J. Anim. Breed. Genet. 127: 249-251.
- Ibáñez-Escriche, N., Moreno, A., Nieto, B., Piqueras, P., Salgado, C. & Gutiérrez, J.P. 2008. Genet. Sel. Evol. 40: 279-293.
- SanCristobal-Gaudy, M., Elsen, J., Bodin, L. & Chevalet, C. 1998. Genet. Sel. Evol. 30: 423-451.