

VARIANTES GÉNICAS DE ALTA PROLIFICIDAD EN EL OVINO

J.J. Jurado García¹, J.H. Calvo Lacosta² y R. Muñoz Flores¹. 2012. PV ALBEITAR 155.

1. Dpto. de Mejora Genética Animal. INIA.

2. Dpto. de Producción Animal. CITA.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Genética ovinos, selección y cruzamientos](#)

INTRODUCCIÓN

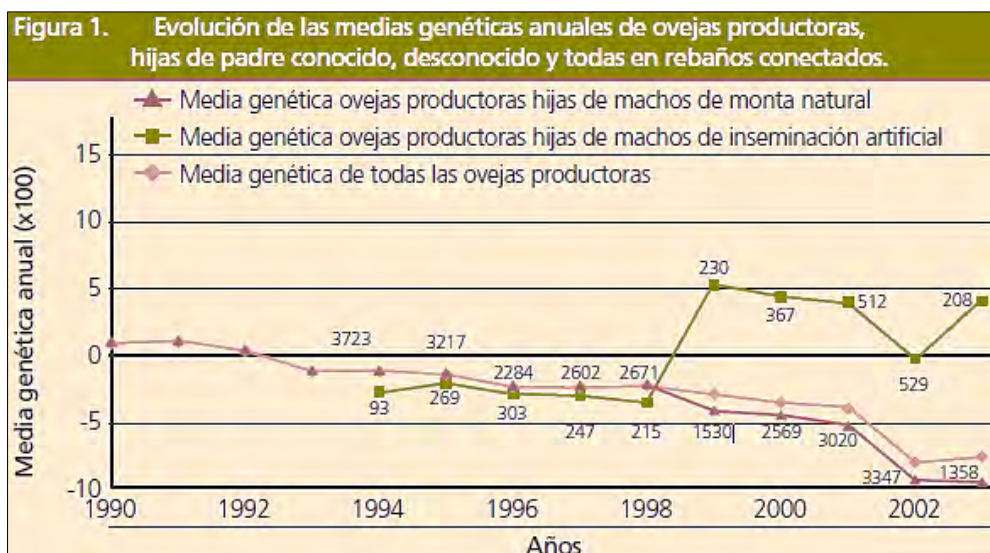
Un programa de mejora genética de la Unión de Productores de Rasa aragonesa (UPRA)-Grupo Pastores, para incrementar la productividad numérica por parto, llevó a la detección en la Rasa del gen ROA, que podría estar presente en otras razas.

En 1994 la cooperativa Oviaragón-Grupo Pastores puso en marcha un programa de mejora genética para incrementar el rendimiento económico de sus rebaños de raza Rasa aragonesa. Se decidió que el carácter económico a mejorar (objetivo de selección) debería ser la productividad numérica por parto, ya que estudios anteriores habían puesto de manifiesto que éste era el factor más influyente en la rentabilidad de las explotaciones. El carácter elegido como criterio de selección de los reproductores sería la prolificidad en un parto.

LA DETECCIÓN DEL GEN ROA

Tres fueron los indicios que llevaron a la conclusión de la existencia de un gen de gran efecto para prolificidad en la raza Rasa aragonesa (Jurado y Calvo, 2007):

1. Una excesiva respuesta a la selección para un carácter como la prolificidad cuya heredabilidad es muy baja (menor de un 5%).
2. Grandes diferencias entre la prolificidad media de hijas de sementales no explicadas por un modelo poligénico.
3. Anomalías en la distribución de frecuencias de los diferentes valores medios de la prolificidad en ovejas con varios partos sucesivos.

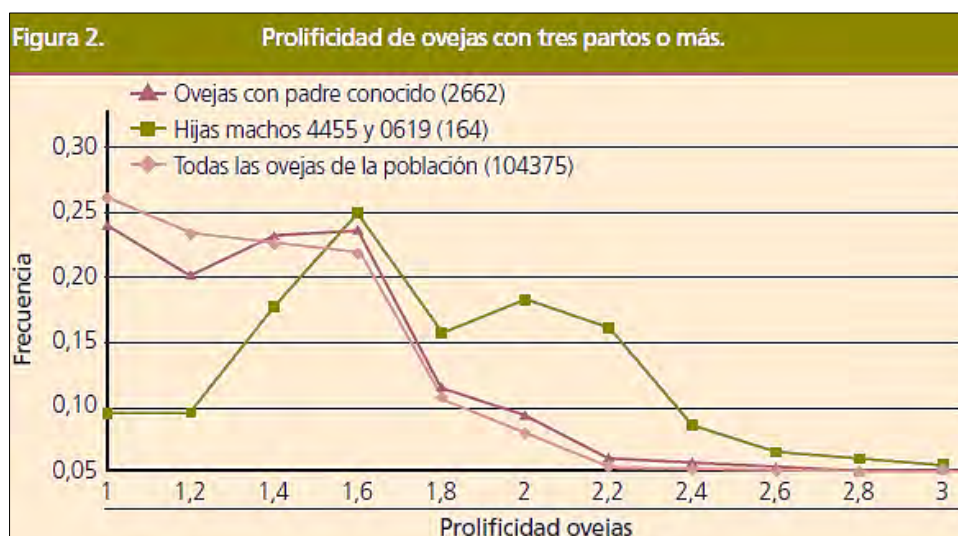


El primer catálogo de reproductores se llevó a cabo en febrero de 1997. En la figura 1 se presenta la gráfica de la tendencia genética de la población obtenida en 2003, y en ella se puede observar que en la línea correspondiente a las hijas de sementales se produjo un salto en las hijas con padre conocido (las de inseminación) entre 1998 y 1999. Esto y la baja heredabilidad del carácter no tenían explicación con las asunciones sostenidas hasta entonces. De aquellos sementales nacidos en 1997-98 hay algunos que destacan de forma notable (tabla). Nos referimos a los numerados como 4455 y 4456. Ambos son hijos de la misma madre y nacieron en el mismo parto. No es fácil entender que dos hermanos de la misma madre sean tan radicalmente diferentes. El tercer y último indicio se refiere a la distribución de frecuencias de los partos de las ovejas hijas de algunos machos especialmen-

te prolíficos. La figura 2 presenta la media del número de corderos por parto en al menos tres de ellos, con sus correspondientes frecuencias y en tres casos diferentes.

Relación de sementales (ATPSYRA—Gobierno de Aragón—) e hijas con información genética y fenotípica de la prolificidad de sus hijas															
Identificación del semental	V.G.	Información hijas				Porcentaje de parto				Padre		Madre			
		NH	NC	NP	PROLIF.	S	D	T	C	IDENTIF.	V.G.	IDENTIF.	V.G.	NP	PROLIF.
4455	52,56	394	1465	869	1,686	41,4	48,9	9,3	0,3	-	-	Z20603188	40,5	3	3,66
619	38,10	101	526	320	1,644	47,1	43,1	8,1	1,2	4630	14,51	Z09890725	24,5	9	2,11
4456	-5,27	208	828	614	1,349	67,1	31,1	1,6	0,2	-	-	Z20603188	40,5	3	3,66
2 hijas de 4455	8,15	85	300	227	1,319	69,2	29,5	1,2	0,0	4455	52,56	-	1,2	-	-
2 hijas de 4456	-5,2	109	214	171	1,215	79,3	20,1	9,4	0,2	4456	-5,27	-	5,6	-	-
Población	-	176023	-	-	1,338	67,9	30,4	1,5	0,1	-	-	-	-	-	-

En el primer caso la distribución sigue una tendencia normal en lo que a la prolificidad de una población regida por un poligén se refiere. En el segundo caso, cuando los padres son conocidos, se nota un pequeño repunte en los partos dobles, pero no se diferencia de la población completa. En el caso de las hijas de los dos sementales especiales, la distribución es radicalmente diferente, presentado dos máximos para prolificidades de 1,6 y 2,0.



CONCLUSIONES INICIALES

Llegamos a la conclusión de que había indicios de la presencia de un gen de gran efecto que influye en la prolificidad en algunos animales. Mediante la técnica de genes candidatos se descubrió que el gen de la Rasa aragonesa (denominado a partir de entonces ROA) era en realidad un alelo más del gen ya conocido BMP15 cuyo nombre científico es FecXR, que estaba situado en el cromosoma X y que se trataba de una delección de 17 nucleótidos que inactivaba la proteína que controlaba la prolificidad.

Los machos portadores en dosis única eran de aspecto y comportamiento totalmente normal, ya fuera el alelo normal o el ROA. Las hembras portadoras en heterocigosis eran prolíficas, las portadoras en homocigosis eran estériles y las no portadoras eran normales según la media racial. El efecto fenotípico de la presencia de este alelo en ovejas es el incremento de la prolificidad en 0,32 cordero por oveja y parto (Jurado *et al.*, 2007).

INDICIOS EN OTRAS RAZAS

En 2010 se comenzaron algunos estudios para aplicar la experiencia adquirida en la detección del gen ROA en otras razas ovina españolas. Se utilizaron las bases de datos de las razas Rasa aragonesa, Assaf, Manchega y Navarra. Se definió un protocolo de actuación basado en cinco puntos:

- ◆ Valoración genética de los animales.
- ◆ Distribución de frecuencias de las prolificidades de las ovejas.
- ◆ Análisis de las genealogías individuales de sementales.
- ◆ Comparación de las correlaciones intraclase de los partos de las ovejas.
- ◆ Análisis estadístico de las prolificidades medias de las hijas de determinados sementales.

En la Rasa aragonesa no detectamos ningún otro gen de gran efecto que pueda explicar diferencias entre prolificidades de algunas ovejas. En la Navarra, detectamos dos machos posiblemente portadores de un gen de gran efecto. En la Manchega sí hubo evidencia de algún gen para prolificidad y se pudieron identificar hasta cinco po-

sibles sementales portadores. Por último, en la raza Assaf no encontramos indicios claros. En las razas en las que hay indicios parece que no se trataría del gen ROA, pues los resultados sugieren que no estarían ligados al sexo.

UN GEN MAYOR RELACIONADO CON LA PROLIFICIDAD

Una vez que se tienen evidencias de la existencia de un gen mayor se puede proceder a buscar el polimorfismo responsable del incremento de la prolificidad mediante dos metodologías: gen candidato y genotipado masivo de alta densidad o asociación de genoma completo. La búsqueda de este polimorfismo se llevará a cabo en animales extremos para el carácter prolificidad. La estrategia del gen candidato consiste en buscar las nuevas variantes génicas o polimorfismos en genes asociados a la prolificidad descritos en la bibliografía. En la especie ovina se han descrito 16 fenotipos con mayor tasa de ovulación y prolificidad asociados a genes mayores. La mayor parte se asocia a mutaciones localizadas en genes relacionados con la superfamilia del TGF- β (Transforming growth factor β) (Lahoz *et al.*, 2011): BMP15 (Bone morphogenetic protein 15), que se encuentra en el cromosoma X (seis mutaciones diferentes) (Galloway *et al.*, 2000; Hanrahan *et al.*, 2004; Bodin *et al.*, 2007; Martínez-Royo *et al.*, 2008), GDF9 (Growth differentiation factor 9) (Hanrahan *et al.*, 2004; Nicol *et al.*, 2009; Silva *et al.*, 2011), en el cromosoma 5 (tres mutaciones), o bien en el gen BMPRIB (que codifica el receptor BMP tipo 1B o activin-like kinase 6 ALK6), en el cromosoma 6 (la mutación Booroola) (Mulsant *et al.*, 2001). En otros dos fenotipos sólo se ha establecido la localización de las mutaciones responsables en los cromosomas X y 11, respectivamente, pero no se ha encontrado cuál es el gen mutado. En concreto, la mutación del fenotipo Lacaune, localizada en el cromosoma 11, no se ha detectado, aunque se ha encontrado un polimorfismo en el gen DLX3 que permite detectar con un 99% de precisión el fenotipo hiperprolífico (Drouilhet *et al.*, 2009). La elección del gen o genes candidatos sobre los que buscar las posibles mutaciones implicadas en el carácter prolificidad dependerán de diferentes factores:

- ◆ Fenotipos prolíficos (BMP15 o GDF9) o hiperprolíficos (BMPRIB o “Lacaune”) con incrementos de prolificidad media de entre 0,32-0,6 o 0,7-1,2, respectivamente.
- ◆ Presencia de esterilidades en hembras (BMP15 o GDF9).
- ◆ Distribución de valores genéticos en hijas de machos portadores ligado al cromosoma X (BMP15).
- ◆ Elevada frecuencia de partos de tres o más corderos (BMPRIB o “Lacaune”).

Una vez propuesto el gen o genes candidatos, hay que buscar las mutaciones existentes mediante técnicas moleculares y confirmar, a través de estudios de segregación, que dichas variaciones alélicas pueden explicar la variabilidad fenotípica del carácter.

La estrategia de estudios de asociación de genoma completo mediante genotipado masivo de alta densidad se basa en el uso de microchips o microarrays de SNP. Los SNP son polimorfismos del ADN que afectan a un nucleótido. En ovino existe un chip que contiene 54.241 SNP con una distribución uniforme de los mismos a lo largo de todos los cromosomas y, por lo tanto, del genoma ovino (Ovine SNP50BeadChip) (Kijas *et al.*, 2009). Mediante el genotipado masivo de SNP de animales extremos para el carácter prolificidad podremos detectar regiones del genoma implicadas en este carácter con una significación estadística. El siguiente paso es seleccionar genes candidatos, que por su función bioquímica y localización de esa función podrían contener mutaciones responsables del incremento de prolificidad, para posteriormente, mediante técnicas moleculares, buscar y verificar el efecto de dichas mutaciones en el carácter prolificidad.



Oveja con gen ROA.

BIBLIOGRAFÍA

Bodin, L., Di Pasquale, E., Fabre, S. et al. (2007) A novel mutation in the bone morphogenetic protein 15 gene causing defective protein secretion is associated with both increased ovulation rate and sterility in Lacaune sheep. *Endocrinology* 148: 393–400. Fine mapping of the FeCL locus influencing prolificacy in Lacaune sheep. *Anim. Genet.* 40(6):804-12.

- Drouilhet, L., Lecerf, F., Bodin, L. et al. (2009). Galloway S.M., McNatty K.P., Cambridge L.M. et al. (2000) Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. *Nature Genet.* 25: 279–83.
- Hanrahan, J.P., Gregan, S.M., Mulsant, P. et al. (2004). Mutations in the genes for oocyte-derived growth factors GDF9 and BMP15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambridge and Belclare sheep (*Ovis aries*). *Biol. Reprod.* 70:900-909-
- 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., Martínez-Royo A., Calvo JH. (2008). Efecto fenotípico del alelo BMP15/FecX^R en la prolificidad de la población de CarnesOviaragon S.C.L. ITEA Vol 104 (2)
- Kijas, J.W., Townley, D., Dalrymple, B.P. et al. (2009). A genome wide survey of SNP variation reveals the genetic structure of sheep breeds. *PLoS One.* 4(3):e4668.
- Lahoz, B., Alabart, J.L., Folch, J. et al. (2011) Genes mayores para el incremento de la prolificidad. *Albeitar* 136: 20-21.
- Martínez-Royo, A., Jurado, J.J., Smulder, J.P. et al. (2008). A deletion in the bone morphogenetic protein 15 gene causes sterility and increased prolificacy in Rasa Aragonesa sheep. *Anim. Genet.* 39(3):294–7.
- Mulsant, P., Lecerf, F., Fabre, S. et al. (2001). Mutation in bone morphogenetic protein receptor-IB is associated with increased ovulation rate in Booroola Merino ewes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98:5104-5109
- Nicol, L., Bishop, S.C., Pong-Wong, R. et al. (2009). Homozygosity for a single basepair mutation in the oocyte-specific GDF9 gene results in sterility in Thoka sheep. *Reproduction* 138(6):921–933
- Silva, B.D., Castro, E.A., Souza, C.J. et al. (2010). A new polymorphism in the growth and differentiation factor 9 (GDF9) gene is associated with increased ovulation rate and prolificacy in homozygous sheep. *Anim. Genet.* 42:89-92.

[Volver a: Genética ovinos, selección y cruzamientos](#)