

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE VETERINARIA  
Departamento de Producción Animal



**TESIS DOCTORAL**

**Selección divergente para variabilidad del peso al nacimiento en ratones**

**Divergent selection experiment for birth weight environmental variability in mice**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Nora Formoso-Rafferty Castilla**

Directores

**Juan Pablo Gutiérrez García**  
**Isabel Cervantes Navarro**

**Madrid, 2017**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE VETERINARIA  
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL

**SELECCIÓN DIVERGENTE PARA VARIABILIDAD  
DEL PESO AL NACIMIENTO EN RATONES**

DIVERGENT SELECTION EXPERIMENT FOR BIRTH  
WEIGHT ENVIRONMENTAL VARIABILITY IN MICE

**TESIS DOCTORAL**

**NORA FORMOSO-RAFFERTY CASTILLA**

DIRECTORES

Juan Pablo Gutiérrez García

Isabel Cervantes Navarro

MADRID, 2017





**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE VETERINARIA  
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL

**SELECCIÓN DIVERGENTE PARA VARIABILIDAD  
DEL PESO AL NACIMIENTO EN RATONES**

MEMORIA DE TESIS PRESENTADA POR:

**NORA FORMOSO-RAFFERTY CASTILLA**

Para optar al Grado de Doctor con Mención Internacional por la Universidad  
Complutense de Madrid

DIRECTORES

Juan Pablo Gutiérrez García

Isabel Cervantes Navarro

Madrid, abril de 2017





**D. JUAN PABLO GUTIÉRREZ GARCÍA,**  
PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN  
ANIMAL DE LA FACULTAD DE VETERINARIA DE LA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**INFORMA:**

Que la memoria de Tesis Doctoral titulada “**SELECCIÓN DIVERGENTE PARA VARIABILIDAD DEL PESO AL NACIMIENTO EN RATÓN**” realizada por la Ingeniera Agrónoma **Dña. Nora Formoso-Rafferty Castilla**, ha sido realizada bajo su dirección, y cumple las condiciones exigidas para optar al Grado de Doctor en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid.

Para que así conste, firma la presente en Madrid, a 30 de abril de 2017.





**Dña. ISABEL CERVANTES NAVARRO,**  
PROFESORA CONTRATADA DOCTOR INTERINA DEL  
DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN ANIMAL DE LA FACULTAD  
DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE  
MADRID

**INFORMA:**

Que la memoria de Tesis Doctoral titulada “**SELECCIÓN DIVERGENTE PARA VARIABILIDAD DEL PESO AL NACIMIENTO EN RATÓN**” realizada por la Ingeniera Agrónoma **Dña. Nora Formoso-Rafferty Castilla**, ha sido realizada bajo su dirección, y cumple las condiciones exigidas para optar al Grado de Doctor en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid.

Para que así conste, firma la presente en Madrid, a 30 de abril de 2017.



*A mi madre,*

*“Son vanas y están plagadas de errores las ciencias que no han nacido del experimento, madre de toda incertidumbre” (Leonardo Da Vinci)*

*“A scientist in his laboratory is not a mere technician: he is also a child confronting natural phenomena that impress him as though they were fairy tales” (Marie Curie)*



## **Agradecimientos**

*La elaboración de una tesis doctoral es difícil. A medida que se va avanzando se van presentando dificultades, a veces no necesariamente tienen que ser sobre la investigación, si no problemas personales o ajenos a ella, o que simplemente se llega a un punto que no es fácil continuar. Afortunadamente en mi caso, no estuve sola en esa situación donde las cosas no estaban saliendo como yo esperaba y sentía que todo se venía abajo, siempre estuvieron pendientes de mí muchas personas...*

*En primer lugar, no sabría cómo agradecer a Juan Pablo Gutiérrez García, mi director de tesis, toda su ayuda, apoyo, paciencia, enseñanzas y tantos buenos momentos pasados en estos años. No tengo ni espacio, ni adjetivos, ni palabras suficientes para agradecerse.*

*Igualmente a mi directora de tesis, Isabel Cervantes Navarro, gracias por tu implicación, apoyo, y porque siempre estabas dispuesta con agrado y entusiasmo a ayudarme en todo. Sin duda, eres un referente y un modelo a seguir, ojalá lo pueda seguir intentando mucho tiempo.*

*En especial a Loys Bodin por su tiempo y buena disposición para ayudarme en lo que necesitara, y al resto del personal investigador del INRA de Toulouse, que me acogieron como una más durante mis estancias allí con ellos.*

*A mis primeras "jefas" Blanca Nieto y M<sup>a</sup> Concepción Salgado por ser las primeras que confiaron en mí. Tampoco me quiero olvidar de M<sup>a</sup> Ángeles Pérez-Cabal, gracias por estar siempre disponible para cualquier cosa. Gracias también a Noelia Ibáñez-Esriche por su gran ayuda en la parte de los artículos científicos. A Pilar García Rebollar, siempre te agradeceré que me permitieras trabajar y poder aprender tantas cosas contigo, a la vez que pasar muy buenos ratos. A Morris Villarroel, gracias porque sin tu consejo, esto no hubiera sido posible.*

*A mis padres, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo siempre. Todo este trabajo ha sido posible gracias en gran parte a ellos. Al resto de mi familia, también muchas gracias.*

*A Javi, gracias por aparecer en mi vida, haciendo que todo tuviera sentido otra vez, por sentirte tan orgulloso de mí y por todo lo que me enseñas cada día.*

*Tampoco me quiero olvidar de mis amigas que estuvieron a mi lado en el peor momento. Gracias por apoyarme y tratar de comprenderme aunque no fuera nada fácil. Ana, Jose y Myriam, Ángela, Laura, Rocío, María, Bea y a mis amigos de Agrónomos.*

*A Kaiser, gracias por todos esos días en los que yo estaba sentada al ordenador y tú, junto a mí, haciéndome compañía como sólo tú sabes hacer.*

*Y por último, no puedo olvidarme de todos mis pequeños roedores...*

*... A todos, ¡mil gracias!*



## INDICE GENERAL

<b>RESUMEN.....</b>	<b>5</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
1.1. El peso al nacimiento en la producción animal .....	16
1.1.1. La importancia del peso al nacimiento y su variabilidad.....	19
1.1.2. Relación entre el PN y su variabilidad con otros caracteres.....	20
1.2. Varianza ambiental y su control genético.....	23
1.2.1. Conceptos relacionados con la variabilidad .....	23
1.2.1.1. Robustez .....	24
1.2.1.2. Rusticidad.....	24
1.2.1.3. Flexibilidad .....	25
1.2.1.4. Resiliencia .....	25
1.2.1.5. Plasticidad .....	25
1.2.1.6. Canalización .....	26
1.2.2. Control genético de la variabilidad ambiental.....	27
1.3. Revisión de parámetros genéticos relacionados con variabilidad .....	29
1.4. Modelos de análisis genético de variabilidad ambiental.....	32
1.4.1. Modelos de norma de reacción.....	33
1.4.2. Modelos de estado del carácter .....	33
1.4.3. Modelos de regresión aleatoria.....	33
1.4.4. Modelos sobre varianza residual .....	34
1.4.4.1. Modelo aditivo .....	34
1.4.4.2. Modelo de la desviación estándar.....	35
1.4.4.3. Modelo exponencial.....	35
1.4.5. Uso de las transformaciones de los datos.....	36
1.5. Experimentos de selección.....	38
1.5.1. Uso de animales de laboratorio en experimentación animal .....	38
1.5.2. Experimentos de selección genética para la variabilidad .....	39
1.5.2.1. Conejos .....	40
1.5.2.2. Porcino .....	40
1.5.2.3. Ratones.....	41
1.5.2.4. Experimento de selección divergente para variabilidad del PN en ratones.....	42
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>51</b>

<b>3. EXPERIMENTO DE SELECCIÓN DIVERGENTE .....</b>	<b>49</b>
3.1. Diseño experimental .....	51
3.2. Evolución de la información registrada .....	53
3.3. Intensidad de selección .....	55
3.4. Optimización del proceso de selección .....	59
3.5. Estructura genética a partir del pedigrí .....	62
<b>4. ARTÍCULO 1 .....</b>	<b>67</b>
Genetic control of the environmental variance for birth weight in seven generations of a divergent selection experiment in mice .....	69
<b>5. ARTÍCULO 2 .....</b>	<b>85</b>
Correlated genetic trends for production and welfare traits in a mouse population divergently selected for birth weight environmental variability..	85
<b>6. ARTÍCULO 3 .....</b>	<b>99</b>
Modulating birth weight heritability in mice .....	99
<b>7. DISCUSIÓN GENERAL.....</b>	<b>109</b>
7.1. Factores que limitan la respuesta a la selección .....	111
7.1.1. La limitación derivada del tamaño de la población seleccionada .....	111
7.1.2. Las dificultades de seleccionar por la varianza .....	113
7.2. Evidencias de respuesta a la selección divergente para variabilidad .....	114
7.3. Evolución de los parámetros genéticos estimados .....	116
7.4. Comparación entre la respuesta esperada y obtenida .....	118
7.5. Síntesis de información generada en los artículos .....	123
<b>8. CONCLUSIONES.....</b>	<b>127</b>
<b>9. CONCLUSIONS .....</b>	<b>127</b>
<b>10. REFERENCIAS .....</b>	<b>127</b>

## INDICE TABLAS

Tabla 1.1: Estimaciones de la heredabilidad, coeficientes de variación genéticos (GCV) y correlaciones genéticas ( $\rho$ ) entre efecto genético aditivo para la media del carácter y su varianza residual. ....	30
Tabla 3.1: Predictores de los valores genéticos de la variabilidad del pn de los candidatos a la selección, de la solución estándar y óptima en la línea A.....	56
Tabla 3.2: Predictores de los valores genéticos de la variabilidad del pn de los candidatos a la selección, de la solución estándar y óptima en la línea B.....	57
Tabla 7.1: Valores genéticos medios por generación, diferencia en valor genético medio con respecto a la generación precedente, intensidades de selección y precisión empírica por línea y generación.....	120
Tabla 7.2: Diferencia en valor genético medio con respecto a la generación precedente, incremento de la varianza residual en porcentaje respecto a la generación precedente, valor esperado del porcentaje de la varianza residual inicial y varianza residual esperada en la generación por línea y generación. ....	122

## INDICE ECUACIONES

Ecuación 1.1.....	27
Ecuación 1 2.....	27
Ecuación 1.3 .....	34
Ecuación 1.4 .....	35
Ecuación 1.5 .....	36
Ecuación 3.1.....	55
Ecuación 3.2.....	56
Ecuación 3.3.....	63
Ecuación 3.4.....	63
Ecuación 3.5.....	63
Ecuación 3.6.....	63
Ecuación 3.7.....	65
Ecuación 7.1 .....	119
Ecuación 7.2.....	119
Ecuación 7.3.....	119
Ecuación 7.4.....	120
Ecuación 7.5.....	121
Ecuación 7.6.....	126

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1.1: Camada de ratones recién nacidos. ....	17
Figura 1.2: Camadas de ratones recién nacidos lactando.....	18
Figura 1.3: Camadas con peso al nacimiento heterogéneo (a) y homogéneo (b).....	19
Figura 1.4: Las diferencias de peso al nacimiento se mantienen durante varias edades. ....	21
Figura 3.1: Diseño esquemático del experimento de selección divergente para variabilidad del peso al nacimiento.....	53
Figura 3.2: Número de hembras con parto (a) y de camadas (b) por generación y línea. ....	54
Figura 3.3: Número de datos generados de peso al nacimiento y de pedigrí por generación. ..	55
Figura 3.4: Proporciones seleccionadas equivalentes (%) teórica y realizada por línea y generación.....	58
Figura 3. 5: Intensidades de selección teórica y realizadas para la línea A (a) y la línea B (b) por generación.....	59
Figura 3.6: Número de descendientes necesarios para reproducir en la generación 16 para la solución estándar y la óptima en función del valor genético para la variabilidad del pn en la línea A (a) y B (b). ....	61
Figura 3.7: Evolución del tamaño efectivo $N_e$ (f) y $N_e$ (c) para cada línea y generación. ....	64
Figura 7.1: Ejemplos de dos camadas con sus respectivos pn de las crías y sus varianzas. .	114
Figura 7.2: Varianzas ordenadas por su valor de todas las camadas de la línea A y la línea B en la generación 15.....	115
Figura 7.3: Varianzas ordenadas dentro de línea, por su valor de todas las camadas de la línea A y la línea B en la octava generación. ....	115
Figura 7.4: Media de las distribuciones posteriores de los parámetros genéticos para pn por generaciones. (a) $\sigma^2_u$ y $\sigma^2_c$ : varianza genética del carácter y del efecto aleatorio camada respectivamente. (b) $\sigma^2_{u^*}$ y $\sigma^2_{c^*}$ : varianza genética de la variabilidad ambiental del carácter y del efecto aleatorio camada. (c) $\rho_{uv}$ : correlación genética entre el carácter y su variabilidad.....	117
Figura 7.5: Predicción obtenida y esperada según la línea y generación. ....	123

## ABREVIATURAS

PN: peso al nacimiento

Línea A: línea de alta variabilidad para peso al nacimiento

Línea B: línea de baja variabilidad para peso al nacimiento

PM: parentesco medio

GCV: coeficientes de variación genéticos

P: correlaciones genéticas

$h^2$ : heredabilidad

REML: análisis de máxima verosimilitud restringida

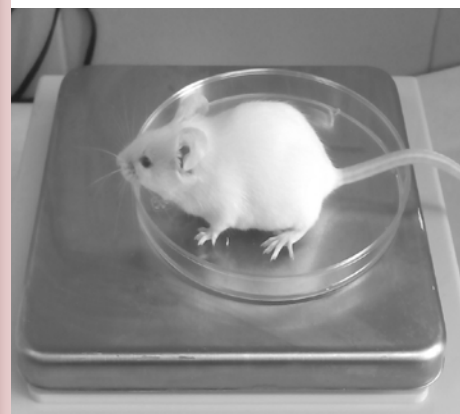
ANOVA: análisis de varianza

MCMC: análisis Markov chain Monte Carlo

3R: reducción, refinamiento y reemplazar



## RESUMEN





## RESUMEN

Esta Tesis Doctoral se ha fundamentado en el análisis de los resultados de un experimento de selección divergente para variabilidad del peso al nacimiento de los ratones de una misma camada.

Se partió de una población con alto nivel de variabilidad genética de la que se seleccionaron los descendientes de los 10 mejores cruces de entre 60 para el establecimiento de las líneas, y posteriormente 10 de 40 por cada línea y generación, siendo así la intensidad de selección teórica en el establecimiento de las líneas del 17% y del 25% en el resto de generaciones. Teniendo en cuenta la fertilidad conocida de la población, se decidió efectuar 64 y 43 cruces en lugar de 60 y 40 respectivamente, escogiendo descendientes de los 11 mejores. El procedimiento de selección divergente para variabilidad ambiental del peso al nacimiento se realizó durante 13 generaciones más obteniendo un total de 18.626 datos de peso al nacimiento de 1.999 camadas, 1.195 madres y 18.288 registros en el pedigrí que además de los registrados en el experimento incluía cinco generaciones más de la población fundadora.

El criterio de selección empleado durante el experimento fue el valor genético predicho para la variabilidad del peso al nacimiento obtenido tras ajustar a los datos un modelo estadístico que asume que la varianza ambiental es heterogénea y está parcialmente bajo control genético. Para el diseño de este experimento se tuvieron en cuenta las conclusiones obtenidas en un experimento anterior, entre las que destacaba la necesidad de asignar la variabilidad del peso al nacimiento a la madre de los animales que proporcionaban los datos. Así, el modelo asumía los mismos efectos afectando tanto a la media del carácter como a su variabilidad, incluyendo el efecto genético de la madre y el efecto de camada como efectos aleatorios, y el número de parto, el sexo (macho, hembra o desconocido), el tamaño de camada y la generación como efectos sistemáticos. Una vez se obtuvieron los valores genéticos de los candidatos, se utilizó un procedimiento de optimización que permitía maximizar la respuesta mediante selección ponderada al tiempo que se imponían restricciones en el incremento de la consanguinidad.

Debido a que el número de partos fue reduciéndose y que los mejores animales resultaban ser más emparentados por generación, la intensidad de selección equivalente resultó ser en la mayoría de los casos inferior a la planificada del 25%. La intensidad de selección podría haber empeorado porque el tamaño efectivo de la población fue disminuyendo ligeramente a través de las generaciones aunque no se modificaron ni los criterios ni la forma de realizar la selección.

El núcleo principal de esta Tesis Doctoral está compuesto por tres artículos interrelacionados entre sí que han sido publicados en revistas internacionales especializadas. En el primer artículo se estudia la respuesta a la selección del experimento de selección divergente para variabilidad ambiental del peso al nacimiento en ratón durante las primeras siete generaciones. Los resultados mostraron que el éxito de la selección comienza realmente a partir de la segunda generación debido a estimaciones de parámetros genéticos poco fiables en la generación inicial, pudiéndose considerar válidos los estimados a partir de la tercera, cuando se tiene una cantidad considerable de datos. Respecto a los resultados de las tendencias fenotípicas y genéticas se pudo concluir que el control genético de la varianza ambiental del peso al nacimiento era posible.

En el segundo artículo se estudió cómo se ven afectados otros caracteres como el tamaño de camada, el peso al destete, la supervivencia al destete, y sus variabilidades ambientales, así como el peso total de la camada tanto al nacimiento como al destete, cuando se selecciona genéticamente por la variabilidad del peso al nacimiento. Los datos se analizaron mediante tres modelos estadísticos: homogéneo materno, homogéneo directo y heterogéneo dependiendo del carácter. Los resultados mostraron una evolución casi idéntica para el tamaño de camada y el peso al destete en los modelos homogéneo y heterogéneo. Al analizar las variabilidades de ambos caracteres en ambos modelos, los resultados fueron similares para el peso al destete pero no para el tamaño de camada debido al reducido número de datos disponibles para el segundo carácter. Respecto a las tendencias fenotípicas, todas se comportaron irregularmente en todos los caracteres durante todas las generaciones.

Respecto a la supervivencia, la línea de caja variabilidad presentó tendencias más favorables tanto fenotípicas como genéticas. La línea de baja variabilidad fue así mejor en términos de supervivencia y tamaño de camada, lo que conlleva beneficios en la productividad y en el bienestar animal. El mayor tamaño de camada y la mayor tasa de supervivencia resultan indicadores de una mayor eficacia biológica, lo que podría interpretarse como un signo de robustez.

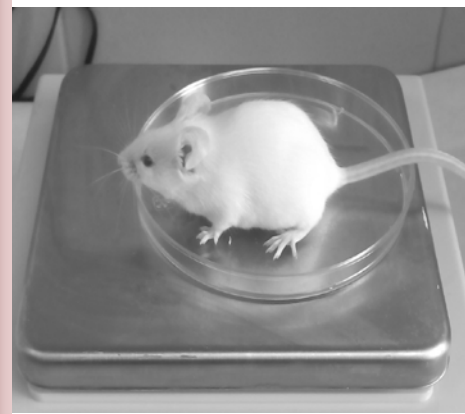
Por último, en el tercer artículo se planteó la posibilidad de modular la heredabilidad cuando se selecciona para modificar la variabilidad ambiental del peso al nacimiento. Se obtuvieron distintas estimaciones de heredabilidades ya que la varianza ambiental varía dentro de los efectos sistemáticos y por tanto no existe una varianza fenotípica única. Se obtuvieron mayores heredabilidades en la línea de baja variabilidad en todas las generaciones. La estimación de la evolución de la heredabilidad fue irregular debido al elevado ruido estadístico que existe durante el proceso de selección. En la generación 11 se obtuvo un 68% más de heredabilidad en la línea de baja variabilidad. Respecto a los efectos sistemáticos, se mostró la importancia de tener en cuenta el sexo en un hipotético modelo que se ajustara para el carácter peso al nacimiento, ya que se obtiene un 30% más de heredabilidad que si no se considera dicho efecto en la ecuación del modelo, con la consecuente mejora en respuesta a la selección. Los tamaños de camada pequeños presentaron una baja heredabilidad del peso al nacimiento, mientras que para los tamaños intermedios (3-7 crías) fue estable. Los tamaños de camada elevados presentaron heredabilidades elevadas, aunque para estos tamaños de camada, como para el caso de los tamaños de camada bajos, el resultado debe interpretarse con precaución dado que el número de camadas fue reducido. En este tercer artículo se concluyó que se puede modular la heredabilidad de un carácter escogiendo convenientemente los niveles de los efectos sistemáticos y seleccionando para reducir la variabilidad ambiental.

Finalmente cabe resaltar que si se analizan las respuestas a la selección, la línea de baja variabilidad pareció responder aproximadamente según lo esperado, mientras que en la de alta variabilidad, la respuesta

observada fue muy similar a la esperada en las 10 primeras generaciones pareciendo que a partir de esa generación se alcanza un límite a la selección. Esto se puede deber a varias razones si se comparan ambas líneas. En primer lugar a su menor robustez, que conlleva un menor número de animales nacidos, siendo asimismo más emparentados entre sí llevando a una menor intensidad de selección según avanzan las generaciones, aunque, dicha pérdida de intensidad de selección no pareció muy diferente entre líneas. Una explicación alternativa tendría una causa fisiológica, de manera que una elevada variabilidad implicaría la aparición de animales de un tamaño tan elevado que excedería la capacidad de alojamiento del útero de las madres, lo que constituiría un mecanismo natural de evitar un exceso de variabilidad que conduciría a individuos menos viables.

El desarrollo de esta Tesis Doctoral ha demostrado que la selección para modificar la variabilidad ambiental es posible, y se han encontrado ventajas concretas en la reducción de la misma relacionadas con la robustez y el bienestar animal.

## SUMMARY





## SUMMARY

This Doctoral Thesis has been developed using the results of a divergent selection experiment for birth weight environmental variability within litter in mice.

The initial population was characterized by a high level of genetic variability. In order to establish the lines, the descendants of the best 10 matings out of 60 were selected. Afterwards, the descendants of the best 10 matings out of 40 were selected within line and generation, being the theoretical intensity selection 17% in the stabilizing lines step and 25% in next generations. Considering the population fertility, it was decided to increase to 64 and 43 matings instead of 60 and 40, in the establishment of the lines and next generations respectively, and to choose the descendants of the 11 best matings. The divergent selection experiment was developed during 13 generations, giving a total of 18,626 birth weight records of 1,999 litters, 1,195 mothers and 18,288 pedigree records that included in addition five generations of the founder population.

The selection criterion of the animals was the predicted breeding value for birth weight environmental variability. Predictions were done using a model which assumes that the environmental variance is heterogeneous and partially under genetic control. According to the conclusions arisen from a previous experiment, this experiment was designed taking into account that environmental variability of birth weight should be assigned to the mother. So, the model assumed the same effects affecting both to the mean of the trait and its variability, including mother genetic effect and litter effect as random effects, and parity number, sex (male, female, unknown), litter size and generation as systematic effects. Once the candidates breeding values were predicted, a optimizing procedure was used to maximize the response while restricting the coancestry at the same time.

In most generations, the selection intensity was less than the 25% initially designed because the number of births was decreasing and also because the best animals tended to be more closely related per generation. In addition, the genetic selection intensity could have been decreasing because the population

effective size was decreasing across generations, although selection criterions were the same in all generations.

The body of this Doctoral Thesis is compounded by three related papers which have been published in specialized international journals. The first paper studied the selection response of the divergent selection experiment for birth weight environmental variability in mice during seven generations. The results showed that genetic trend started after the second generation when the number of records was enough, because the estimated genetic parameters became unreliable in the first generation. It was shown that genetic control of the birth weight environmental variability had been shown to be possible according to the genetic and phenotypic trends.

The second paper aimed at studying the changes that selecting for environmental variability of birth weight could produce in other interesting traits such as litter size, weaning weight, survival at weaning and their variability, and also the total litter weight at birth and at weaning. Data were analyzed, depending on the trait, under three statistical models: maternal homoscedastic, direct-maternal homoscedastic and heteroscedastic. The evolution of litter size and weaning weight was equal in both homoscedastic and heteroscedastic models. In the case of the variability level, results were similar in weaning weight under both models, but not in litter size due to the lower number of data. All phenotypic trends were irregular during generations. Regarding survival at weaning, genetic and phenotypic trends were better in the low line. Considering litter size and survival, low variability line was preferable from productivity and welfare point of view. Positive results in litter size and survival are good indicators of a better biologic efficiency in this line, which could be understood as an evidence of robustness.

In the last paper the possibility of modulating the heritability of birth weight was studied. There were several estimations of heritability for the trait because residual variance varies among levels of the systematic effects so phenotypic variance is not unique. Heritabilities were higher in the low line across generations. As a consequence of the high level of statistical noise involved in the selection process, the evolution of heritability was irregular. The

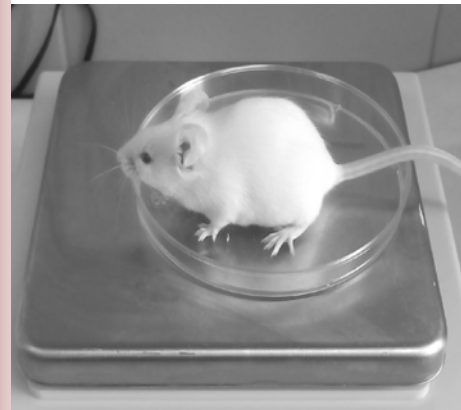
highest difference was in the 11<sup>th</sup> generation being the heritability 68% higher in the low line. Regarding the systematic effects, the heritability was 30% higher if the sex was adjusted than if the sex was unknown. Fitting the sex effect would clearly increase the selection response. Smaller litter sizes had much lower heritability of birth weight, while the heritability in intermediate litter size (3-7 pups) was similar. In the case of highest litter size, the heritability was higher, but this has to be interpreted with caution because the number of records of both small and high litter sizes was small. There is a possibility of modulating heritability by selecting to decrease the residual variability, or by choosing the specific levels of the systematic effects.

Finally, it is important to notice that observed selection response in the low variability line seemed to be as expected, while in the high line it only happened in the first ten generations. It seemed that a selection limit was achieved in the high variability line. The reasons could be: first, because in the high line the robustness decreased, so the number of newborns decreased, increasing relatedness and decreasing the selection intensity across generation despite this was not so different between lines. An alternative physiological reason could be given as in the high variability line the presence of too big fetus could exceed the mother uterus capacity. So, it could be a natural mechanism to avoid excess of variability leading to less viable animals.

Summarizing, it has been proved in this Doctoral Thesis that selecting for modifying environmental variability was possible, and there are some associated advantages related with robustness and animal welfare.



# 1. INTRODUCCIÓN





La mejora genética animal constituye uno de los pilares básicos de la producción animal actual. Su aplicación ha permitido incrementar los niveles productivos mediante programas de selección y cruzamientos de la mayor parte de las especies de interés agropecuario. Las condiciones actuales de la producción animal implican un mayor conocimiento y dominio de conceptos biológicos, económicos, genéticos y/o técnicos por parte de los productores.

Para conseguir una mejora genética sostenida, es necesario implementar las estrategias de selección de las poblaciones, que consisten en la identificación de los que mejorarían el comportamiento productivo de acuerdo a los objetivos del productor y utilizarlos preferiblemente como reproductores con el fin de aumentar la frecuencia de genes favorables en la expresión de un determinado carácter. Normalmente no se tiene suficiente información sobre los genes que poseen los candidatos a la selección, sino que se cuenta con información fenotípica del individuo o de sus parientes (Hill, 2013).

El principal objetivo de la mejora genética actual en especies prolíficas de ciclo corto y de aptitud cárnica, como son el conejo, el cerdo, la oveja o la gallina entre otros, es mejorar la media productiva de determinados caracteres como son el tamaño de camada, o el índice de conversión, por ejemplo en ganado porcino (Ibáñez-Escriche, 2006). En el conejo, una especie de intervalo generacional muy corto, también se han seleccionado líneas para mejorar la eficiencia alimentaria para la tasa de crecimiento post-destete y para el peso al sacrificio (Rochambeau *et al.*, 1989; Lukefahr *et al.*, 1996; Piles y Blasco, 2003; Larzul *et al.*, 2005). Otros caracteres están siendo utilizados con éxito como criterios en los programas de mejora, ya sea en líneas maternas como la duración de la vida productiva, la tasa de ovulación y la supervivencia de los gazapos (Piles *et al.*, 2006; Garreau *et al.*, 2008b; Sánchez *et al.*, 2008; Laborda *et al.*, 2011; Ziadi *et al.*, 2013; Larzul *et al.*, 2014a, 2014b) o en líneas paternas como el rendimiento a la canal, volumen muscular, grasa intramuscular, tolerancia al calor, resistencia a la pasteurelisis y a otras enfermedades que causan trastornos digestivos (Eady *et al.*, 2007; Garreau *et al.*, 2008b; Sánchez y Piles, 2013; Zomeño *et al.*, 2013; Matics *et al.*, 2014).

Actualmente la producción animal está aumentando su interés sobre la calidad y la homogeneidad del producto final. De ahí la importancia del estudio de la variabilidad de los caracteres productivos y su posible disminución por selección. Una mayor homogeneidad influye en la mayoría de los casos en un coste de producción menor y por tanto se obtienen mayores rendimientos productivos (Bolet *et al.*, 2007). La obtención de rendimientos homogéneos en la producción animal conlleva además una reducción de los costes de manejo y producción aumentando los beneficios y mejorando el bienestar animal (Argente *et al.*, 2012).

La reducción de la heterogeneidad de un carácter puede abordarse desde distintos puntos de vista. Puede considerarse como un problema ambiental, modificando la homogeneidad a través del manejo (como por ejemplo en las adopciones al nacimiento homogeneizando el tamaño de camada, aumento del periodo del cebo, etc), o también podría abordarse desde un punto de vista genético. Reducir la heterogeneidad a través de la selección genética sería posible siempre y cuando una parte de la variación ambiental del carácter en cuestión estuviera controlada por genes (Waddington, 1960; Gibson y Bradley, 1974; Scheiner y Lyman, 1991; Ibáñez-Escriche, 2006).

### **1.1. El peso al nacimiento en la producción animal**

La presente tesis doctoral se ha centrado en el carácter peso al nacimiento (PN) en ratones de laboratorio, concretamente en el manejo de su variabilidad. Aunque el PN no suele ser considerado de importancia económica en producción animal, resulta un carácter de interés en este contexto ya que se mide de forma temprana y es un indicador importante del vigor, supervivencia y crecimiento potencial de un animal. Como ya apuntó Alexander (1974) y más recientemente Gardner (2007), en todas las especies de mamíferos hay un PN teóricamente óptimo para que un parto natural se dé sin complicaciones, maximizándose la probabilidad de supervivencia neonatal. Por otro lado, un PN bajo es el principal factor determinante de la mortalidad pre-destete, siendo más relevante en los casos de tamaños de camada grandes (Banerjee y Jana, 2010). Así, se ha visto que el PN está relacionado con la vitalidad y mortalidad de los corderos durante su desarrollo (Morris *et al.*, 2000; Cloete *et al.*, 2001;

Zapasnikiene, 2002; Berhan y Arendonk, 2006; Vatankhah y Talebi, 2009). También se ha comprobado que el PN influye directamente en la capacidad de crecimiento posterior en lechones. Los cerdos con bajo PN comienzan el crecimiento siendo más pequeños que sus hermanos de camada, por lo que crecen menos durante todas las fases de producción y son menos pesados al final del período de cebo (Václavková *et al.*, 2012). Además, las fuertes relaciones entre el PN con el peso al destete y de éste con el peso al sacrificio, condicionan el rendimiento económico de la producción de carne de cordero. Estos pesos se ven afectados por factores genéticos, fisiológicos y ambientales (Combellas *et al.*, 1980). Por tanto, la variación del PN afectaría a la salud y viabilidad inmediatas al nacimiento y a largo plazo de los animales (Cogswell y Yip, 1995; Godfrey y Barker, 2001), y resultaría interesante mantener el PN por encima de un valor mínimo con el fin de reducir los efectos adversos de los factores que influyen en él.

Todo lo visto hasta aquí muestra que es preciso identificar los factores que determinan el PN, aunque también es conveniente comprender los mecanismos que influyen sobre el mismo y cómo y por qué lo afectan. El estudio de los factores que afectan al PN ha sido abordado frecuentemente en el contexto de la valoración genética en busca de un modelo que explique lo mejor posible su variabilidad. En este contexto Assan (2012) muestra que el valor del PN depende de factores no genéticos, genéticos, y de la interacción entre ambos.

Así, en primer lugar, el PN depende de circunstancias no genéticas, que en el contexto de la descomposición fenotípica, son denominados habitualmente como condiciones ambientales. Por ejemplo, en diversos estudios realizados en corderos, se demostró que el año y la estación de nacimiento, la edad de la madre, el tipo de nacimiento y el sexo tenían efecto sobre el PN (Sormunen y Suvela, 1999; Hansen y Shrestha, 2002; Rosa y Bryant, 2003; Fisher, 2004; Notter *et al.*, 2005; Sušić *et al.*, 2005). En cuanto al



Figura 1.1: Camada de ratones recién nacidos.

porcino, el número de parto y el tamaño de la camada son algunos de los factores que afectan al PN. Milligan *et al.* (2002) indicaron que el número de parto influye en el PN de forma que las cerdas de primer parto tienen menores rendimientos en PN que las cerdas multíparas. Por otro lado, existe una correlación negativa entre el tamaño de la camada y el PN, por lo que el aumento en el tamaño de la camada reduce el PN (Damgaard *et al.*, 2003).

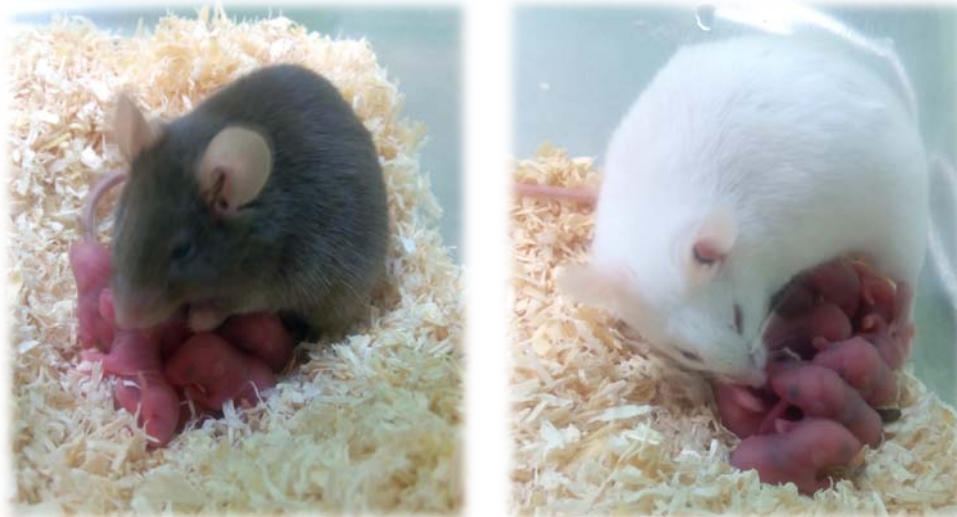


Figura 1.2: Camadas de ratones recién nacidos lactando.

En cuanto a la componente genética del PN, en la década de los años 60, Kidwell y Howard (1969), basándose en el carácter métrico del PN en ratones, ya mostraron que su determinación genética era de tipo cuantitativo, corroborando lo descrito anteriormente por Roberts (1966) según el cual, el PN estaría controlado por 20 *loci* con aproximadamente el mismo efecto.

Finalmente, el PN depende a su vez del ambiente materno, un efecto que resulta ambiental para el neonato, pero que tiene un componente genético desde el punto de vista de la madre junto con un posible componente materno no genético. Por ejemplo, se ha comprobado que la nutrición de la madre influye sobre el PN de los corderos, aunque se encontraron diferencias probablemente debidas al efecto raza y a los tamaños de las muestras utilizadas (Russel, 1971; Robinson, 1977; Mellor y Matheson, 1979; Wallace *et al.*, 1996; Heasman *et al.*, 2000). La importancia del efecto materno se ha comprobado también al estimar parámetros genéticos para el PN, de manera

que ignorar el efecto genético materno en el modelo conduciría a una sobreestimación de su heredabilidad (Bermejo *et al.*, 2010).

### 1.1.1. La importancia del peso al nacimiento y su variabilidad

La homogeneidad del PN conduce a una reducción de la mortalidad de los animales jóvenes, incrementa la facilidad de manejo grupal, mejora el bienestar animal y conduce a la homogeneidad en los productos finales (Damgaard *et al.*, 2003), lo que aumentaría su valor económico. Además, el PN es un carácter muy importante en las especies multíparas como el conejo (Bodin *et al.*, 2010a, 2010b) o el cerdo (Berard *et al.*, 2008; Václavková *et al.*, 2012) donde la homogeneidad dentro de la camada determina la competitividad entre los animales jóvenes y el porcentaje de supervivencia durante la lactación (Damgaard *et al.*, 2003). Por otro lado, la variabilidad del PN es un carácter de alto interés económico cuya determinación presenta cierto componente genético, aunque posee heredabilidad baja (Wang *et al.*, 2016). Este componente genético puede ser responsable de variaciones del PN, lo que podría conllevar valores bajos de PN en algunos animales, provocando mayor mortalidad neonatal, y también valores altos de PN en otros, originando complicaciones al parto que incluso podrían acompañarse de mortalidad de la madre.

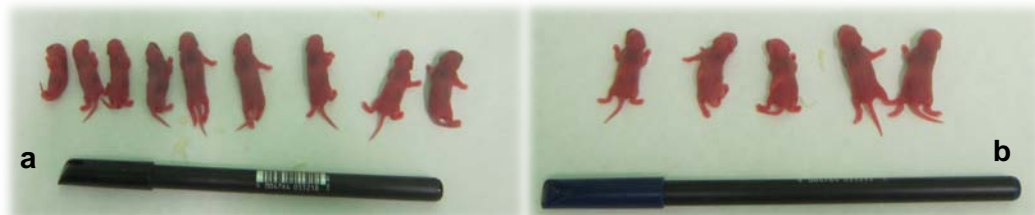


Figura 1.3: Camadas con peso al nacimiento heterogéneo (a) y homogéneo (b).

Por estas razones desde hace más de 50 años se intenta reducir la variabilidad de caracteres cualitativos y cuantitativos en animales de experimentación y laboratorio inicialmente mediante la estandarización de sus genotipos, de las condiciones ambientales y del estado de salud. La reducción de la variabilidad justificaría la investigación experimental en estos animales (Gärtner, 2012). Por otro lado, el tamaño de camada al nacimiento se ha considerado como el índice más importante para evaluar la productividad en porcino en las últimas décadas (Wang *et al.*, 2016) obteniéndose una exitosa

mejora genética para este carácter en la mayoría de las razas comerciales porcinas (Blasco *et al.*, 1998; Noguera *et al.*, 2002). Sin embargo, la mortalidad pre-destete ha continuado siendo bastante alta (Roehe y Kalm, 2000). Ello hizo necesario encontrar un carácter más aplicable para evaluar la productividad del porcino como es el número total de lechones vivos al destete producidos por madre al año. La mortalidad pre-destete está influenciada por una serie de factores, y se ha demostrado que la variabilidad del PN es un factor esencial para la supervivencia de los lechones. Varios estudios han informado que la variabilidad del PN estaba positivamente relacionada con la mortalidad pre-destete (Roehe y Kalm, 2000; Wang *et al.*, 2016). Recientemente, se ha abordado la investigación acerca del efecto genético sobre la variabilidad del PN dentro de la camada, y se ha concluido que la selección de la capacidad de las cerdas para producir camadas más homogéneas puede reducir la mortalidad de los lechones, mejorar el crecimiento medio durante la lactación y obtener camadas más homogéneas al destete, lo que se traduce en la obtención de mayores beneficios económicos (Damgaard *et al.*, 2003; Wittenburg *et al.*, 2008).

### **1.1.2. Relación entre el PN y su variabilidad con otros caracteres**

Gran parte de la relación entre el PN y su variabilidad con otros caracteres ha sido ya introducida en secciones previas, en las que se ha mostrado entre otras cosas que la supervivencia de lechones, gazapos o crías de especies prolíficas al destete, depende, entre otras cosas, de la competencia establecida entre ellas durante la lactación (Akdag *et al.*, 2009; Allen *et al.*, 2010). Dicha competencia es mayor cuando existen diferencias en el tamaño entre los animales, diferencias que se aprecian ya desde el nacimiento, pero que se incrementan durante la lactación como consecuencia de la propia diferencia inicial que favorece a los más grandes y perjudica a los más pequeños (Moreno, 1997). De esta forma, se ha comprobado que la mortalidad de las crías al destete es superior en camadas con más variabilidad (Formoso-Rafferty *et al.*, 2015). En conejos se ha comprobado también que en general las líneas genéticas de baja variabilidad son consideradas más robustas (produciendo mayores tamaños de camada con una mayor

supervivencia de las crías) que las líneas de alta variabilidad (García *et al.*, 2012; Martínez, 2013). Consecuentemente, la presentación de camadas con PN más homogéneos, afectaría directamente a dos componentes muy importantes de la producción animal, como son una mayor productividad y un incremento del bienestar animal.

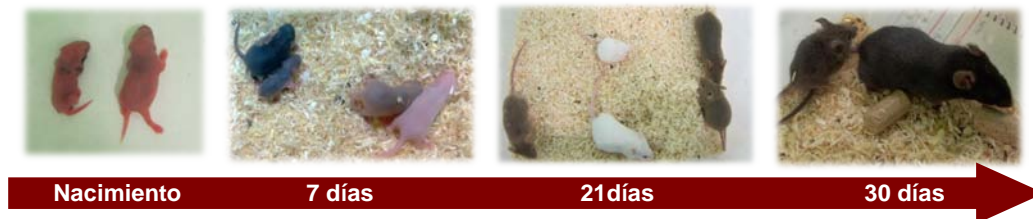


Figura 1.4: Las diferencias de peso al nacimiento se mantienen durante varias edades.

En producción porcina, el número de animales destetados y el peso al destete son parámetros importantes, y el PN está correlacionado positivamente con ellos, de manera que valores altos de PN tienden a aumentar el número de lechones destetados (Quiniou *et al.*, 2002; Gondret *et al.*, 2005) como consecuencia de la ya comentada relación inversa entre el PN y la mortalidad de los lechones que lleva a una alta tasa de mortalidad pre-destete en lechones con bajo PN (Damgaard *et al.*, 2003). Por otro lado, Milligan *et al.* (2002) demostraron que una elevada variabilidad del PN se asocia con una alta variabilidad del peso al destete en porcino, pero no con el peso medio al destete. Es decir, los lechones con PN muy por debajo del rango de la mayoría de la camada tendrían más probabilidades de morir que sus hermanos de camada, pero posteriormente su ganancia de peso sería similar al resto de la camada si conseguían sobrevivir. La mayoría de las camadas tenían una distribución asimétrica negativa del PN, con más lechones muy por debajo de la media que por encima de ella. Los lechones más pequeños tenían una desventaja competitiva en comparación con sus hermanos de camada más grandes, una desventaja que se exacerbaba en camadas numerosas y camadas de cerdas más longevas. Por todo ello, estos autores concluyeron que la selección para aumentar el tamaño de la camada que da como resultado mayor número de lechones con bajo PN por camada, podría no ser beneficiosa a menos que se tomen medidas para mejorar igualmente la supervivencia de los lechones de bajo PN. Una vez más, una reducción de la variabilidad del PN

podría contribuir a reducir el número de animales que nacen demasiado pequeños. La magnitud del PN y su variabilidad están pues estrechamente relacionados con el tamaño de camada. Quiniou *et al.* (2002) demostraron en porcino que el peso corporal promedio de los lechones podría disminuir y que el porcentaje de lechones con bajo PN puede aumentar con el aumento del tamaño de la camada. En cambio, una disminución de la variabilidad del PN permitiría reducir el número de animales con bajo PN cuando el tamaño de camada fuera elevado. Y una elevada variación del PN dentro de las camadas podría afectar a la supervivencia de los lechones y a su posterior incremento de peso.

Aunque ya ha sido comentado también anteriormente, es bueno recordar las consecuencias que el PN y su variabilidad tienen sobre el rendimiento económico de la explotación que en este tipo de especies procede del total de kilogramos de animales destetados. Así, la mortalidad antes del destete es una causa importante de las pérdidas económicas en la producción porcina (Herčík, 2003). Finalmente, se ha demostrado que ligeras variaciones del PN de los lechones se ven amplificadas a lo largo de la lactación causando diferencias importantes que se manifiestan en el momento del sacrificio (Collel y Azlor 2017). Por tanto, tratar de homogeneizar el PN de los lechones podría ser un factor clave para lograr un mayor número de cerdos más homogéneos en el momento del sacrificio.

La explicación de la variabilidad del PN puede ser debida a cuestiones relacionadas con el aparato reproductor femenino, ya que se ha demostrado que la variabilidad del PN en mamíferos debe ser atribuida principalmente a un efecto materno, existiendo hembras que producen camadas más variables y otras que dan lugar a crías de tamaño similar (Bolet *et al.*, 2007). Estos autores sugieren que estas diferencias son atribuidas a las características anatómicas y fisiológicas del aparato reproductor de la hembra. Entre ellas están las diferencias en la morfología del útero, de manera que podrían ser debidas a asimetría bilateral, (el cuerno derecho es muy diferente del izquierdo), elasticidad (el útero se deforma o no para alojar embriones del mismo o diferente tamaño respectivamente), o diferencias entre el extremo distal y el

proximal de los cuernos uterinos (Bolet *et al.*, 2007). Yuan *et al.* (2015) confirmaron que las causas de la variabilidad del PN dentro de la camada en porcino incluían las características de la raza que afectan al espacio uterino, la tasa de ovulación, el grado de maduración de los ovocitos, la duración del tiempo necesario para la ovulación, el intervalo entre la ovulación y la fecundación, la capacidad uterina para la implantación y la placentación, el transporte placentario de nutrientes, la comunicación entre la placenta y el feto, así como el estado nutricional y las influencias ambientales durante la gestación. Además, los factores que influyen en el desarrollo vascular placentario tendrán un impacto dramático en el crecimiento y desarrollo fetal, y por lo tanto en la mortalidad y morbilidad neonatal y por consiguiente en el PN y su variabilidad (Redmer *et al.*, 2004). Durante la gestación, existen diferencias en el crecimiento y mortalidad fetal como resultado de las alteraciones de la placenta y del útero y de las interacciones madre-feto (Burgoyne *et al.*, 1983; Ishikawa *et al.*, 2006). Existe una correlación entre el peso fetal y el de la placenta en humanos (Thompson *et al.*, 1969; Sanin *et al.*, 2001), cerdos (Wootton *et al.*, 1977), conejos (Bruce y Abdul, 1973) y roedores (McLaren, 1965; Gilbert y Leturque, 1982; Ishikawa *et al.*, 2006). Todos estos trabajos que relacionan la morfología del aparato reproductor femenino con el tamaño y la viabilidad fetal podrían afectar de igual modo al PN y a su variabilidad.

En resumen, la reducción de la variabilidad del PN podría resultar ventajosa por diversas razones, como un aumento del rendimiento económico por una mayor homogeneidad que reduce los costes de producción y un aumento del número de animales que llegan a término, pero también por un incremento del bienestar animal.

## **1.2. Varianza ambiental y su control genético**

### **1.2.1. Conceptos relacionados con la variabilidad**

Como ocurre en cualquier carácter cuantitativo, la mejora de la variabilidad de los caracteres, en particular el PN, se puede lograr cambiando las condiciones de la producción o por vía genética. Los objetivos de la selección se deben ir adaptando a los que demanda la producción animal en

cada caso y momento. Actualmente se busca una mejora en la calidad del producto final y la adaptación de los animales al medioambiente, mejorando los caracteres funcionales y el bienestar animal. Por ello, la relación de los animales con su entorno pasa a ser uno de los objetivos de selección principales.

Existen varios conceptos relacionados entre sí con respecto a este objetivo, como la adaptación, robustez, sensibilidad ambiental o plasticidad, conceptos que conviene aclarar (Sauvant y Perez, 2010). Muchos de los conceptos descritos en este capítulo han sido revisados recientemente por Fathallah (2015).

#### **1.2.1.1. Robustez**

No existe una definición universalmente aceptada para la robustez. Según Knap (2005) es la capacidad de alcanzar un potencial productivo elevado soportando al mismo tiempo un cierto nivel de estrés, es decir, expresar un alto nivel productivo en diferentes condiciones ambientales. Mormede y Terenina (2012) la definen como la combinación de un elevado potencial de producción y una baja sensibilidad a los cambios ambientales. La importancia de la robustez dentro de los objetivos de cría está aumentando progresivamente hacia la producción de animales con un gran nivel de producción en una amplia gama de condiciones climáticas y sistemas de producción, junto con un considerable nivel de bienestar animal. Las estrategias actuales para aumentar la robustez incluyen la selección de características funcionales, como la integridad esquelética y cardiovascular, la resistencia a enfermedades y la mortalidad en diversas etapas de la vida del animal (Fathallah, 2015).

#### **1.2.1.2. Rusticidad**

Es un concepto que se confunde frecuentemente con la robustez. Se utiliza para caracterizar a los animales que están bien adaptados a los cambios ambientales y tienen una buena resistencia a enfermedades, o lo que es lo mismo, la capacidad de adaptarse y mantenerse en un entorno desfavorable.

La diferencia con la robustez, es que los individuos rústicos no tienen por qué mantener y/o producir un elevado nivel productivo (Fathallah, 2015).

#### **1.2.1.3. Flexibilidad**

Es la capacidad que tiene un sistema de adaptarse a las perturbaciones modificando su estructura o su propósito (Sauvant y Martin, 2010). Es un concepto muy utilizado para conocer la adaptación de los sistemas ganaderos a medio y largo plazo a las condiciones climáticas, económicas, sanitarias, etc (Dedieu y Ingrand, 2010). Es un concepto propio de los sistemas, no de los animales individualmente.

#### **1.2.1.4. Resiliencia**

Este término se ha definido de múltiples maneras y en ámbitos muy dispares siendo difícil de interpretar. Sin embargo, la mayoría de las definiciones lo consideran como la superación de un estrés o adversidad, o una relativa resistencia a un riesgo ambiental (Garmezy y Masten, 1994; Masten, 2001; Rutter, 2006). El concepto de resiliencia requiere cierta variabilidad en la respuesta frente a un estresor ambiental. No todos los individuos se ven afectados por la exposición al riesgo de la misma manera, algunos son más resilientes mientras que otros son más vulnerables. Para poder comparar dos individuos es preciso que la medida a la exposición al riesgo sea la misma. No tiene sentido hablar de resiliencia si un individuo estaba simplemente expuesto a menos riesgo, ya sea en términos de intensidad o duración del mismo (Bowes y Jaffee, 2013).

#### **1.2.1.5. Plasticidad**

Es la capacidad que tiene un organismo para modificar su fenotipo cuando lo hacen las condiciones ambientales. Desde el punto de vista evolutivo, es la capacidad de un genotipo para producir diferentes fenotipos más adecuados en función del entorno en el que se encuentra (Gavrilets y Scheiner, 1993). De esta manera se define la **norma de reacción** como la relación entre los posibles fenotipos producidos por un genotipo y el rango de valores de una variable ambiental a la que está expuesto. Las normas de

reacción pueden ser lineales o polinómicas (Delpuech *et al.*, 1995; Callahan *et al.*, 1997) y son herramientas útiles para estudiar la plasticidad.

#### 1.2.1.6. Canalización

Actualmente se define más específicamente la canalización como la acción de seleccionar para disminuir la sensibilidad a las variaciones ambientales y modificar la media de un determinado carácter (Falconer y Mackay, 1996). En este contexto, la disminución de la sensibilidad a las condiciones ambientales es parte del concepto más amplio de las interacciones genotipo-ambiente (Bodin *et al.*, 2010a).

Waddington (1940) fue el propulsor de este concepto, y lo definió como la robustez de un fenotipo a la perturbación ambiental. Para ello se basó en las manifestaciones de diferentes genotipos y sus reacciones a los cambios genéticos y ambientales. Posteriormente, otros autores como Meiklejohn y Harit (2002) y De Visser *et al.* (2003), definieron la canalización como la escasa sensibilidad de un fenotipo a cambios en los efectos genéticos y ambientales que determinan esa expresión. Existen dos tipos de canalización en función de la naturaleza de los cambios a los cuales los fenotipos se mantienen constantes: **canalización genética** y **canalización ambiental** (Waddington, 1942; 1957; Stearns y Kawecki, 1994; Wagner *et al.*, 1997).

La canalización genética se define como aquella en la que los cambios que se producen en un genotipo, como por ejemplo una mutación, producen escasas variaciones en el fenotipo. Las causas podrían ser: pleiotropía, dominancia y epistasia (Ibañez-Escriche, 2006). La canalización ambiental (o estabilidad fenotípica (Wagner *et al.*, 1997) se puede deber a la variación en micro y macroambientes (Via, 1994; Schlichting y Pigliucci, 1998; Debat y David, 2001). Al igual que ocurre sobre la media del carácter, las influencias ambientales por las cuales un fenotipo puede ser insensible a los cambios, se pueden deber a factores ambientales sistemáticos externos (macroambientes) por ejemplo: la temperatura o la alimentación, o a factores ambientales internos (microambientes) o a efectos aleatorios no sistemáticos, como por ejemplo, los efectos permanentes. Los microambientes son específicos para un individuo dado, difiriendo entre individuos y siendo impredecibles.

La heterogeneidad de un carácter depende de factores tanto ambientales como genéticos. La homogeneidad o la heterogeneidad de un carácter están relacionadas con los términos plasticidad fenotípica y canalización, muy estudiados a través de la biología evolutiva, ya que juegan un papel muy importante en los mecanismos responsables de la evolución y la adaptación.

Un objetivo importante de la genética canalizadora es la búsqueda de animales más resistentes a los cambios de ambiente, lo que lleva a animales más robustos contribuyendo así a mejorar su bienestar animal (Bodin *et al.*, 2010a, 2010b; Mormede y Terenina, 2012). Por tanto, la selección para reducir la sensibilidad al ambiente a través de una disminución de la variabilidad ambiental, es uno de los nuevos objetivos planteados en la mejora genética animal.

### 1.2.2. Control genético de la variabilidad ambiental

Uno de los aspectos que la genética animal trata de explicar es conocer qué factores mantienen la variabilidad fenotípica en los caracteres cuantitativos. El fenotipo de un individuo viene determinado por su genotipo ( $G$ ), el ambiente en el cual se encuentra ( $E$ ) y la interacción entre ambos ( $G \times E$ ).

$$P = G + E + (G \times E) \quad \text{Ecuación 1.1}$$

A su vez la variabilidad fenotípica cuenta también con una componente genética, una ambiental y otra de interacción genotipo ambiente. La varianza fenotípica entonces se puede descomponer en varianzas de distinto origen:

$$\sigma_p^2 = \sigma_G^2 + \sigma_e^2 = \sigma_u^2 + \sigma_D^2 + \sigma_I^2 + \sigma_e^2 \quad \text{Ecuación 1.2}$$

siendo  $\sigma_G^2$ ,  $\sigma_e^2$ ,  $\sigma_u^2$ ,  $\sigma_D^2$  y  $\sigma_I^2$  las varianzas genotípica, residual, genética aditiva, dominante y epistática respectivamente. Frecuentemente y a lo largo de esta Tesis Doctoral a la varianza residual también se la denominará varianza o variabilidad ambiental.

La genética cuantitativa clásica normalmente asume que la variabilidad ambiental no se ve afectada por el efecto genético y que no hay correlación

entre ambos (Falconer y Mackay, 1996; Lynch y Walsh, 1998; Bürger, 2000). A pesar de esto, en poblaciones naturales se ha demostrado que existen caracteres cuantitativos bajo selección estabilizante, es decir, los fenotipos intermedios son seleccionados mientras que los extremos se eliminan. Por lo tanto y según Bulmer (1985) y Shnol y Kondrashov (1993), bajo la selección estabilizante se puede predecir una disminución de la varianza fenotípica a lo largo de las generaciones. Además, estos modelos no permiten establecer cuáles son los factores que determinan la variación fenotípica o ambiental entre poblaciones y especies (Falconer y Mackay, 1996; Barton y Keightley, 2002; Zhang y Wang, 2004).

Para reducir la variabilidad se pueden usar estrategias como el manejo o la selección, aunque esta última sólo es eficaz cuando hay diferencias genéticas entre los animales. Tras la corrección de los datos por sus efectos ambientales, la varianza ambiental restante es llamada varianza residual. En muchas ocasiones la varianza residual está bajo control genético (Mulder *et al.*, 2013; Calle, 2017). Otro aspecto a tener en cuenta, es que podría interesar reducir la variabilidad pero sin que ello afectarse a la media del carácter a mejorar. Esta posible interdependencia entre la variabilidad y la media del carácter vendrá determinada por su correlación genética.

Otra cuestión relacionada con el control genético de la variabilidad, es cómo podría repercutir no tener en cuenta su existencia en modelos de valoración genética de varianza homogénea. En ocasiones podría producirse un sesgo en la predicción de los valores genéticos, reduciendo el progreso genético y aumentando la proporción de animales seleccionados cuando las varianzas ambientales son mayores (Weigel y Gianola, 1992; Hill, 1984; Núñez-Domínguez *et al.*, 1995; Ibáñez-Escriche *et al.*, 2006).

### 1.3. Revisión de parámetros genéticos relacionados con variabilidad

El interés sobre la estimación de parámetros genéticos relacionados con la variabilidad es relativamente reciente, pero poco a poco el número de estudios va en aumento. Hill y Mulder, (2010) realizaron una revisión de los valores de las estimaciones de heredabilidades de variabilidad, coeficientes de variación genéticos y correlaciones genéticas entre la media y la variabilidad para diferentes caracteres que se incluyen en la Tabla 1.1 junto con otros trabajos más recientes. De acuerdo con el creciente número de trabajos que estiman estos parámetros la existencia de una componente genética que afecta la variabilidad de un carácter parece haber sido demostrada, pudiendo ser distinta de la que controla la media del mismo, por lo que se podría hacer una selección genética sobre la variabilidad de un carácter reduciéndola y consiguiendo más homogeneidad (Scheiner y Lyman, 1991). SanCristobal-Gaudy *et al.* (1998) propusieron un modelo que permite determinar simultáneamente los parámetros genéticos para la media y su variabilidad. Para su resolución mostraban la posibilidad de resolverlo mediante un algoritmo EM-REML. Sorensen y Waagepetersen (2003) utilizaron este método para obtener resultados bajo un enfoque Bayesiano e Ibáñez-Escriche *et al.* (2010) desarrollaron un software llamado GSEVM para realizar los cálculos.

Scharloo (1991) y Gibson y Dworkin (2004) demostraron experimentalmente la existencia de genes que afectan a la media del carácter y a la varianza ambiental a la vez. La posibilidad de seleccionar para modificar la variabilidad ambiental lleva a pensar en los cambios que ello llevaría aparejados en la medida del carácter. Esta respuesta correlacionada dependería de la magnitud y el signo de la correlación genética entre el carácter y su variabilidad ambiental. Los valores que se han encontrado para esta correlación han sido variados.

Por un lado, algunos autores encontraron una correlación genética positiva entre la media del carácter y su variabilidad ambiental, como es el caso del peso adulto en caracol (Ros *et al.*, 2004), en tilapia del Nilo (Marjanovic *et al.*, 2016) y en trucha arco iris (Sae-Lim *et al.*, 2015), la condición corporal en

pollos de engorde (Wolc *et al.*, 2009), el tamaño de camada en ovino (SanCristobal-Gaudy *et al.*, 2001) y el rendimiento y la calidad de la leche del vacuno lechero (Rönnegård *et al.*, 2013; Vandenplas *et al.*, 2013). En concreto para el PN, carácter objeto de esta Tesis Doctoral, varios autores obtuvieron correlaciones positivas en diferentes especies. Gutiérrez *et al.* (2006) para ratón, Sell-Kubiak *et al.* (2015) para cerdo y para distintas razas de vacuno de carne como Neves *et al.* (2011) y Fina (2013) para Nelore y Bruna del Pirineo respectivamente.

Por otro lado, existen caracteres en los que se han encontrado correlaciones negativas entre la media y la variabilidad ambiental, como por ejemplo, el tamaño de camada en cerdo (Sorensen y Waagepetersen, 2003; Felleki *et al.*, 2012), en conejo (Ibáñez-Escriche *et al.*, 2008a) y en ratón, así como el peso de la camada al nacimiento (Gutiérrez *et al.*, 2006). Ocurre de manera similar para el peso corporal en pollos de engorde (Rowe *et al.*, 2006; Mulder *et al.*, 2009; Wolc *et al.*, 2009).

Finalmente, también existen casos en los que no se encontró un valor relevante de correlación genética entre la media del carácter y la varianza residual. SanCristobal-Gaudy *et al.* (1998), no encontraron correlación en el contenido de grasa y proteína de la leche en cabra. Tampoco para el caso de la selección por variabilidad de PN de la camada en conejo (Garreau *et al.*, 2008a), ni para el peso al sacrificio en cerdos (Ibáñez-Escriche *et al.*, 2008b), ni para la ganancia de peso y conformación en ganado vacuno (Neves *et al.*, 2011).

Tabla 1.1: Estimaciones de la heredabilidad, coeficientes de variación genéticos (GCV) y correlaciones genéticas ( $\rho$ ) entre efecto genético aditivo para la media del carácter y su varianza residual.

Fuente	Carácter	Método <sup>a</sup>	$h^2_v$	GCV	$\rho$
SanCristobal-Gaudy <i>et al.</i> (1998)	Cabra: ratio grasa/proteína	REML	0,000	0,00	-
	Cerdo: pH músculo	REML	0,039	0,40	0,79
SanCristobal-Gaudy <i>et al.</i> (2001)	Oveja: tamaño de camada	REML	0,048	0,51	0,19
Sorensen y Waagepetersen (2003)	Cerdo: tamaño de camada	MCMC	0,026	0,31	-0,62
Ros <i>et al.</i> (2004)	Caracol: peso vivo	MCMC	0,017	0,58	-0,81

Gutiérrez <i>et al.</i> (2006)	Ratón: tamaño camada peso camada	MCMC	0,048	0,44	-0,93
			0,039	0,37	-0,81
Rowe <i>et al.</i> (2006)	Pollo: peso vivo machos peso vivo hembras	ANOVA	0,029	0,30	-0,17
			0,031	0,32	-0,11
Garreau <i>et al.</i> (2008)	Conejo: peso nacimiento	REML	0,013	0,25	-
Ibáñez-Escriche <i>et al.</i> (2008a)	Ratón: peso destete ganancia de peso	MCMC	0,006	0,36	-0,31
			0,018	0,47	-0,19
Ibáñez-Escriche <i>et al.</i> (2008b)	Conejo: tamaño de camada	MCMC	0,045	0,42	-0,74
Ibáñez-Escriche <i>et al.</i> (2008c)	Cerdo: peso al sacrificio	MCMC	0,011	0,34	-0,07
Mulder <i>et al.</i> (2009)	Pollo: peso vivo machos peso vivo hembras	REML	0,046	0,49	-0,45
			0,047	0,57	-0,41
Wolc <i>et al.</i> (2009)	Pollo: peso vivo machos peso vivo hembras conformación machos conformación hembras	REML	0,030	0,32	-0,23
			0,038	0,37	-0,27
			0,023	0,25	0,40
			0,032	0,31	0,33
Yang <i>et al.</i> (2011)	Conejo: tamaño de camada	MCMC	0,041	0,37	-0,73
	Cerdo: tamaño de camada	MCMC	0,017	0,24	0,28
Neves <i>et al.</i> (2011)	Vacuno carne: peso nacimiento ganancia de peso conformación	REML	0,021	0,27	-0,64
			0,012	0,19	0,70
			0,094	0,69	0,42
			0,020 <sup>b</sup>	0,23 <sup>b</sup>	-
			0,012 <sup>c</sup>	0,18 <sup>c</sup>	0,02 <sup>b</sup>
Felleki <i>et al.</i> (2012)	Cerdo: tamaño de camada	REML	0,019 <sup>d</sup>	0,26 <sup>d</sup>	-0,09 <sup>c</sup>
			0,006 <sup>e</sup>	0,15 <sup>e</sup>	0,17 <sup>d</sup>
			0,06 <sup>e</sup>	0,06 <sup>e</sup>	0,06 <sup>e</sup>
Janhunen <i>et al.</i> (2012)	Trucha arco iris: peso adulto	REML	0,040	0,41	-0,52
Fina <i>et al.</i> (2013)	Vacuno carne: peso nacimiento	MCMC	0,024	0,38	-0,16
Rönnegård <i>et al.</i> (2013)	Vacuno leche: producción láctea	REML	0,130	-	0,44
Felleki y Lundeheim (2015)	Cerdo: número de mamas	REML	0,003	0,25	0,60
Sae-Lim <i>et al.</i> (2015)	Trucha arco iris: peso adulto	REML	0,060	0,48	0,80
Sell-Kubiak <i>et al.</i> (2015a)	Cerdo: tamaño de camada	REML	0,011 <sup>f</sup>	0,21 <sup>f</sup>	0,30 <sup>f</sup>
			0,010 <sup>g</sup>	0,19 <sup>g</sup>	0,79 <sup>g</sup>
Sell-Kubiak <i>et al.</i> (2015b)	Cerdo: peso nacimiento Landrace peso nacimiento Large White	REML	0,006	0,09	0,49
			0,011	0,11	0,55
Marjanovic <i>et al.</i> (2016)	Tilapia del Nilo: peso adulto morfología	REML	0,008	0,10	0,62
			0,021	0,58	0,58
			0,009 <sup>h</sup>	0,39 <sup>h</sup>	0,11 <sup>h</sup>
			0,012 <sup>i</sup>	0,42 <sup>i</sup>	0,37 <sup>i</sup>
			0,014 <sup>j</sup>	0,45 <sup>j</sup>	0,20 <sup>j</sup>
Mulder <i>et al.</i> (2016)	Gallina: color del huevo pura color del huevo híbrida	REML	0,010	0,28	-0,06
			0,011	0,26	0,43

<sup>a</sup> Métodos de análisis: de varianza (ANOVA), de máxima verosimilitud restringida (REML) y Markov chain Monte Carlo (MCMC). <sup>b</sup> ganancia de peso desde el nacimiento al destete. <sup>c</sup> ganancia de peso desde el destete al año. <sup>d</sup> ganancia de peso al destete. <sup>e</sup> ganancia de peso al año. <sup>f</sup> en el núcleo de selección. <sup>g</sup> en el mar, <sup>h, i, j</sup> longitud, espesor y ancho.

#### 1.4. Modelos de análisis genético de variabilidad ambiental

Como ya se mencionó anteriormente, para un carácter cuantitativo, la varianza fenotípica tiene una componente genética y otra no genética, además de interacciones y covarianzas entre ellas (Falconer y Mackay, 1996; Lynch y Walsh, 1998). La proporción de cada componente es diferente para cada carácter, siendo habitualmente más alta la componente genética para caracteres morfológicos y menor para caracteres relacionados con la esfera reproductiva. Sin embargo, los valores suelen ser parecidos entre especies.

La varianza genotípica se divide a su vez en una componente genética aditiva y otra no aditiva. El parámetro más utilizado para comparar ambas varianzas, genética y fenotípica, es la heredabilidad. La varianza ambiental (aquella variación en el fenotipo que no puede ser explicada por la varianza genética o por diferencias genéticas) se podría considerar que está parcialmente bajo control genético. En esta situación, la varianza ambiental podría modificarse de generación en generación, y podría interesar conocer cómo y cuánto se podría ver afectada la varianza ambiental por selección. La mejora genética animal actual podría centrarse en modificar la media de un carácter por selección, pero utilizando modelos heterogéneos que plantean la posibilidad de reducir la variación por selección hacia productos más homogéneos (Hill y Zhang, 2004; Mulder *et al.*, 2007; 2009).

Hill y Mulder (2010) afirmaron que en los modelos genéticos cuantitativos, se supone que la variación en el fenotipo dado el genotipo, es constante. Cuando diferentes genotipos difieren en su varianza ambiental, se puede decir que algunos genes afectan al fenotipo y otros a la varianza ambiental o a ambos. Por lo tanto, se pueden definir efectos genotípicos tanto para la media como para la varianza del carácter en estudio. Se han propuesto diferentes expresiones matemáticas para conocer el efecto de los genes sobre la varianza ambiental en función de sus propiedades matemáticas, propiedades estadísticas y su utilidad para predecir la respuesta a la selección.

Los modelos de análisis genético se pueden clasificar en: modelos clásicos que se definen sobre ambientes diferentes pero controlados: modelos de norma de reacción y de estado del carácter, y modelos modernos. Entre los

modelos modernos están los basados en regresión aleatoria y los que modelizan la varianza residual.

#### **1.4.1. Modelos de norma de reacción**

En los modelos de norma de reacción la expresión del genotipo en distintos ambientes es descrita como una función lineal de valores ambientales. Son los más utilizados frecuentemente en mejora genética clásica para el análisis de las interacciones entre el genotipo y el ambiente (Falconer y Mackay, 1996). Esto es debido a que estos modelos permiten tener un gran número de niveles teniendo pocos parámetros (Su *et al.*, 2006).

#### **1.4.2. Modelos de estado del carácter**

Son modelos multicarácter que asumen como caracteres diferentes pero correlacionados, los datos pertenecientes a un mismo carácter pero expresado en diferentes ambientes (Jong y Bijma, 2002). Asumen que una correlación genética inferior a uno entre ellos se explicaría como la existencia de una interacción genotipo por ambiente. Estos tipos de modelos han venido siendo muy utilizados en valoraciones genéticas internacionales del vacuno lechero por parte de Interbull (Interbull, 2000).

#### **1.4.3. Modelos de regresión aleatoria**

Las regresiones aleatorias permiten definir distintas pendientes para cada animal en relación a una variable ambiental por lo que resultan interesantes para ajustar la interacción entre un genotipo particular correspondiente a un animal concreto y una variable ambiental. Dado que estas regresiones aleatorias pueden ser definidas para cualquier parámetro del modelo, también pueden aplicarse sobre la varianza residual permitiendo tratar la heterogeneidad de la varianza residual. Por ejemplo, se puede ajustar una trayectoria para el crecimiento de cada individuo, como una desviación de la curva de crecimiento promedio de la población (Meyer, 2000) y es posible predecir valores genéticos para cada punto de la curva de crecimiento (Albuquerque y Meyer, 2001; Nobre *et al.*, 2003). Estos procedimientos se pueden utilizar en la evaluación genética de caracteres que se registran repetidamente durante un periodo determinado de tiempo o de otra escala

(temperatura, nivel productivo, etc). Los modelos de regresión aleatoria definen mejor los efectos aleatorios que los modelos de repetibilidad y los modelos multicarácter, ya que usan directamente los datos e información de cada animal sin transformaciones o ajustes arbitrarios (Sakaguti, 2003) y supuestos sobre la forma de la curva de crecimiento o la estructura de varianzas y covarianzas (Meyer, 1998). Existen ejemplos de su uso en muchas especies domesticas (Schaeffer, 2004). Menéndez-Buxadera *et al.* (2007a; 2007b) recomiendan su uso ya que permiten extraer una mayor cantidad de información de los datos disponibles lo cual permite mayor eficiencia en un programa de selección (Menéndez-Buxadera *et al.*, 2008).

#### 1.4.4. Modelos sobre varianza residual

Inicialmente se desarrollaron modelos donde se asumía que la varianza residual decrecía con el número de *loci* heterocigotos (Lerner, 1954; Lewontin, 1964; Zhivotovsky y Feldman, 1992). Esta hipótesis permitiría explicar que la varianza residual pudiera estar determinada genéticamente, pero en el fondo una elevada heterocigosis implicaría mayor diversidad genética y no una mayor o menor sensibilidad al ambiente. De hecho, no se encontró experimentalmente ninguna relación entre heterocigosis y varianza residual (Scheiner, 1993; Schlichting y Pigliucci, 1998; Hedrick, 2004). Posteriormente se desarrolló un modelo que asumía la existencia de un número finito de *loci* con efectos pleiotrópicos tanto sobre la media como sobre la varianza (Gavrilets y Hastings, 1994; Wagner *et al.*, 1997; Zhang y Wang, 2004). Finalmente, SanCristobal-Gaudy *et al.* (1998) propusieron un modelo infinitesimal con estructura genética en la varianza del que se han desarrollado variantes que se comentan en las siguientes secciones. Este modelo es el usado a lo largo de este estudio.

##### 1.4.4.1. Modelo aditivo

Según este modelo, la componente genética para la varianza se modeliza como un efecto aditivo sobre la varianza ambiental (Hill y Zhang, 2004; Mulder *et al.*, 2007):

$$P = \mu + A_m + \chi \sqrt{\sigma_E^2 + A_v}$$

Ecuación 1. 3

donde  $\mu$  y  $\sigma_E^2$  son la media del carácter y la varianza ambiental respectivamente de la población,  $A_m$  y  $A_v$  son los efectos genéticos aditivos para la media y la varianza ambiental y  $\chi$  es una desviación normal  $N \sim (0,1)$  para el efecto ambiental. Los efectos genéticos aditivos individuales se asume que siguen una distribución normal donde  $\sigma_{A_m}^2$ ,  $\sigma_{A_v}^2$ ,  $\text{cov}_{A_m v} = \text{cov}(A_m, A_v) = r_A \sigma_{A_m} \sigma_{A_v}$  y  $r_A$  son las varianzas y covarianzas aditivas y la correlación entre,  $A_m$  y  $A_v$  respectivamente. Las covarianzas entre individuos están definidas por una matriz de relaciones aditivas. Si  $\sqrt{\sigma_E^2 + A_v}$  solo se define cuando  $\sigma_E^2 + A_v > 0$  entonces el modelo falla, hecho que puede ocurrir cuando  $\sigma_{A_v}^2$  es muy alta, obligando a desarrollar el modelo de la siguiente sección cuya base se define sobre la desviación estándar en lugar de sobre la varianza. El modelo se puede ampliar fácilmente para incluir fuentes ambientales sistemáticas de heterogeneidad de la varianza ambiental, tales como el efecto del rebaño o la influencia de la generación. Los efectos ambientales aleatorios no sistemáticos sobre la varianza ambiental se observan como efectos de muestreo, pero no son explícitos en el modelo genético cuantitativo.

#### 1.4.4.2. Modelo de la desviación estándar

La componente genética para la varianza se modela como un efecto aditivo sobre la desviación estándar ambiental (García *et al.*, 2009):

$$P = \mu + A_m + \chi(\sigma_E + A_{v,SD}) \quad \text{Ecuación 1.4}$$

siendo  $A_{v,SD}$  el efecto genético aditivo para la variabilidad ambiental convertido a partir de la desviación estándar. Es un modelo muy similar al anterior con la única limitación de ser definido sólo cuando  $\sigma_E + A_{v,SD} > 0$ .

#### 1.4.4.3. Modelo exponencial

Este modelo es el que fue desarrollado por SanCristobal-Gaudy *et al.* (1998) que asume que la varianza ambiental es heterogénea y parcialmente bajo control genético y que ha servido de base para las variaciones comentadas anteriormente:

$$P = \mu + A_m + \chi \cdot e^{\frac{1}{2}(\log(\sigma_E^2) + A_{v,\text{exp}})} \quad \text{Ecuación 1.5}$$

siendo  $A_{v,\text{exp}}$  el efecto genético aditivo para la variabilidad ambiental convertido a partir de la función exponencial. La modelización de las varianzas en la escala logarítmica es conveniente ya que el logaritmo de una estimación de varianza tiende a una distribución normal cuando los grados de libertad son elevados. Este procedimiento se ha aplicado en modelos estructurales para tener en cuenta la heterogeneidad de varianza entre unidades experimentales. Al ser éste el modelo desarrollado inicialmente, existe un software disponible, por lo que ha sido el modelo utilizado en el desarrollo de esta Tesis Doctoral.

#### 1.4.5. Uso de las transformaciones de los datos

Una de las alternativas para resolver las dificultades originadas por la heterogeneidad de las varianzas ha sido la transformación de los datos. Tanto las transformaciones aritméticas como las logarítmicas han sido utilizadas por diversos autores en producción láctea en vacuno (Everett *et al.*, 1982; De Veer y Van Vleck, 1987; Short *et al.*, 1990). La transformación de los datos puede tener un efecto diferente a niveles genéticos y ambientales. De Veer y Van Vleck (1987); Boldman y Freeman (1990); Visscher *et al.* (1991) demostraron que aunque las varianzas genéticas tendían a la homogeneidad, la transformación logarítmica no solucionaba la heterogeneidad de la varianza residual. Robertson (1977) y Mäki-Tanila (1982) demostraron que en algunos casos la transformación no elimina la relación entre la media y la varianza. Esto es debido a que la transformación logarítmica tiene sentido en el caso de que los genes y los efectos ambientales actuaran multiplicativamente para determinar el fenotipo. Sin embargo, si unos genes actuaran multiplicativamente y otros aditivamente, la transformación podría tener consecuencias que no se podrían conocer a priori (Mäki-Tanila, 1982). Además, un modelo lineal en la escala transformada no es lineal en la escala logarítmica (Lindley, 1947).

Otra estrategia usada para abordar la heterogeneidad de varianza es escalar las observaciones dividiéndolas por las desviaciones estándar residuales o fenotípicas (Wiggans y Van Raden, 1991). Hill (1984); Meinert *et*

*al.* (1988); Visscher *et al.* (1991) demostraron que el uso de la desviación estándar residual y las varianzas residuales es apropiado cuando son proporcionales en todos los ambientes. Por otra parte, las estimaciones de las desviaciones estándar residuales suelen ser muy pobres, ya que en la mayoría de los casos se cuenta con pocos datos para cada nivel ambiental. Para saber cómo la escala de medida afecta a las inferencias, se intenta utilizar las transformaciones de Box-Cox para los modelos heterogéneos (Yang *et al.*, 2011). Trabajando con datos de tamaño de camada en cerdos y conejos, Yang *et al.* (2011) mostraron que una escala inadecuada del carácter conduciría a estimaciones erróneas de los parámetros genéticos y entre ellos la correlación genética entre los valores genéticos aditivos para el carácter y su variabilidad ambiental. Por lo tanto, bajo asimetría negativa, aquellos individuos alejados del valor medio estarán en el lado izquierdo de la distribución y el modelo proporcionaría una correlación genética negativa, como las obtenidas por Gutiérrez *et al.* (2006) para el tamaño de la camada y el peso de la camada y Pun *et al.* (2013) para el PN en ratones, pero serían solamente una consecuencia de la escala del carácter medido. Del mismo modo, bajo una asimetría positiva, como en el caso del PN en ratones (Gutiérrez *et al.*, 2006; Pun *et al.*, 2013) o en el de diámetro de fibra en alpaca (Gutiérrez *et al.*, 2011), la distribución proporcionaría una correlación genética positiva originada por una distribución asimétrica. Este artefacto del modelo se reflejaría cuando la distribución de la asimetría residual no estuviera centrada en cero.

Con el objeto de lograr valores nulos de asimetría, se pueden combinar un modelo heterogéneo con un parámetro de transformación Box-Cox (Box y Cox, 1964). El objetivo de estas transformaciones es conseguir la normalidad (pero no la homogeneidad de la varianza) del modelo de muestreo.

Para corregir el artefacto del modelo es necesario encontrar un valor de un parámetro  $\lambda$  tal que la variable  $x$  transformada a  $\lambda x^\lambda$  presentaría una distribución simétrica. La variable transformada puede tener correlación genética de cualquier tipo con la media. Sin embargo, al no ser la variable inicial, no se puede saber con exactitud si los animales seleccionados en

términos de variabilidad serían los mismos antes y después de la transformación.

## **1.5. Experimentos de selección**

### **1.5.1. Uso de animales de laboratorio en experimentación animal**

Durante las últimas décadas se ha avanzado mucho en materia de bienestar animal en la investigación y la experimentación animal. A nivel europeo y estatal, se han establecido normativas y protocolos que garantizan una regulación de la experimentación animal.

Dichas regulaciones se pueden resumir con la filosofía: reemplazar, reducir y refinar (también llamado principio de las 3R) (Directiva 86/609/CEE y Real Decreto 53/2013). No se espera que se pueda evitar la experimentación en su totalidad porque algunas investigaciones, por su naturaleza, no son viables en sistemas alternativos. Esta legislación sobre la experimentación animal pretende, primeramente, sustituir el uso de animales cuando existen sistemas alternativos, como por ejemplo cultivos celulares, que permitan llevar a cabo la investigación con las mismas garantías. Cuando la investigación sólo se puede realizar en animales, la siguiente premisa es la de reducir el sacrificio de animales gracias a la optimización del número de animales necesarios para cada investigación. En este caso, además, hay que refinar las prácticas de experimentación a través de una serie de protocolos que eviten el sufrimiento de los animales. Actualmente la Comisión Europea ha presentado una propuesta de Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a la protección de los animales utilizados con finalidades científicas. Una vez aprobada, sustituirá la Directiva 86/609/CEE.

La utilidad de la experimentación animal en selección artificial se comprueba por la multitud de experiencias que se encuentran en la bibliografía, por ejemplo en cerdos (Haley *et al.*, 1988) y en conejos (Rochambeau *et al.*, 1989), siendo habitual encontrar resultados exitosos por selección en experimentos clásicos llevados a cabo en ratones (Hanrahan y Eisen, 1974; Joakimsen y Baker, 1977; Eisen, 1978; Bayon *et al.*, 1988; Luxford *et al.*, 1990). Todas estas experiencias muestran la utilidad de los animales de laboratorio

como modelos de experimentación en mejora genética animal, ya que los resultados obtenidos podrían ser utilizables para esas especies. Según lo visto, el ratón (*Mus musculus*) se utiliza frecuentemente como animal de experimentación debido a que es un buen modelo animal para el estudio de caracteres productivos en mamíferos, en concreto para especies prolíficas de interés ganadero como el conejo y el cerdo pero también para ovejas y otras especies (Hill y Caballero, 2000; Moreno *et al.*, 2011). El ratón ofrece como principales ventajas: su fácil alimentación y alojamiento, tiene un período de gestación de tres semanas con elevada prolificidad y llega a la madurez en dos meses aproximadamente. Además de tener un intervalo generacional corto, su reducido tamaño permite mantener toda la población en un mismo ambiente, reduciendo así el ruido (varianza no explicada) proporcionado por efectos no identificados.

#### **1.5.2. Experimentos de selección genética para la variabilidad**

La metodología desarrollada para trabajar con variabilidad ambiental puede ser ensayada mediante experimentos de selección en especies con un intervalo generacional corto que permiten analizar el comportamiento de las nuevas metodologías en cortos espacio de tiempo y con bajo coste. Sin embargo, en algunos casos se han realizado experimentos de selección directamente con especies de renta como en el caso de conejos y cerdos. Dentro de estos experimentos ha habido un buen número que han llevado a cabo directamente selección canalizante mostrando importantes respuestas a la selección que se atribuyen a la existencia de un control genético de la variabilidad ambiental (Garreau *et al.*, 2004).

Los trabajos con líneas de selección divergentes para sensibilidad al ambiente han demostrado la existencia de control genético también concretamente para el carácter PN (Waddington, 1960; Gibson y Bradley, 1974; Scheiner y Lyman, 1991). Los experimentos de selección que buscan modificar la variabilidad ambiental se caracterizan porque normalmente plantean la realización de una selección divergente, ya que la varianza ambiental tiene mucho ruido y se trata de aumentar la respuesta para poder

apreciarla con mayor facilidad. A continuación se citan algunos experimentos de selección para variabilidad de varios caracteres en diferentes especies.

#### **1.5.2.1. Conejos**

Una especie a caballo entre la experimentación y la producción animal es el conejo, (Garreau *et al.*, 2008a). Bodin *et al.* (2010a; 2010b) realizaron un experimento de selección canalizadora basado en la homogeneidad del PN en conejo. Las dos líneas divergentes tuvieron una diferencia de desviación estándar para el peso de camada al nacimiento de 0,61 g (mayor para el caso de la línea alta variabilidad que la línea de baja) en la primera generación. Esta diferencia entre líneas se mantuvo a lo largo de tres generaciones más. A partir de la generación cinco esta diferencia entre líneas aumentó siendo respectivamente de 11,26 g y 7,34 g para la línea de alta y baja variabilidad.

Argente *et al.* (2014) llevaron a cabo un experimento de selección para variabilidad ambiental del tamaño de camada en conejo durante cinco generaciones. La varianza ambiental del tamaño de camada se estimó como la varianza del tamaño de camada por hembra, pre-corrigiendo los datos de tamaño de camada por los efectos de generación y estado de lactación para evitar posibles interferencias de los efectos sistemáticos en la varianza. También calcularon la varianza residual del tamaño de camada sin pre-corregir los datos. La línea de alta variabilidad mostró un menor número de gazapos nacidos (-0,70) y nacidos vivos (-0,58) que la de baja variabilidad. Además de estos resultados también concluyeron que la línea de baja variabilidad parecía ser más robusta en términos de ser más resistente frente a enfermedades y soportar condiciones ambientales adversas.

#### **1.5.2.2. Porcino**

Larzur *et al.* (2005) realizaron un experimento de selección divergente en el que seleccionaron machos que daban como resultado un pH al sacrificio homogéneo en porcino. El criterio de selección fue el descrito por SanCristobal-Gaudy *et al.* (1998) a través de la predicción de su valor genético. Este experimento no obtuvo buenos resultados ni fueron considerados concluyentes,

probablemente debido al escaso número de animales medidos en cada generación.

### 1.5.2.3. Ratones

Esta es la especie que ha sido utilizada en el desarrollo de esta Tesis Doctoral. En concreto, la población experimental utilizada se ha mostrado útil anteriormente en varias experiencias. Fernández *et al.* (1998) estudiaron la respuesta directa y correlacionada para el tamaño y el peso de la camada al nacimiento. Concluyeron que seleccionar por el peso de la camada produciría mayores respuestas en tamaño de camada que seleccionando por el propio tamaño de camada, lo que constituía una conclusión útil y extrapolable en otras especies de producción animal. Posteriormente, Moreno *et al.* (2011) llevaron a cabo un experimento en ratón para estudiar la eficiencia de tres métodos de selección que minimizaban la tasa de endogamia durante la selección. Concluyeron que la mejor respuesta a la selección se daría combinando selección ponderada con apareamientos de mínimo parentesco. Esta conclusión llevó a la implementación de estas metodologías en programas de mejora genética en la práctica (Avendaño *et al.*, 2003; Kearney *et al.*, 2004; Colleau y Tribout, 2008).

En relación a selección para variabilidad ambiental, Gutiérrez *et al.* (2006) analizaron los parámetros genéticos para el carácter tamaño de camada (utilizando registros de 18 generaciones), el peso de la camada al nacimiento y el PN individual medio (de tres generaciones) en ratones. Su principal objetivo fue estimar los parámetros genéticos que están relacionados con la variabilidad ambiental para los caracteres estudiados. Los animales se seleccionaron para reducir la variabilidad ambiental del tamaño de camada. La aplicación de un modelo utilizado en el contexto de heterogeneidad de varianza residual tuvo una destacada influencia sobre los parámetros relativos al propio carácter. Así, las estimaciones de las varianzas genéticas aditivas se mantuvieron mientras que la varianza ambiental disminuyó cuando se ajustó un modelo heteroscedástico frente a uno homoscedástico. Se diseñó otro experimento de selección, esta vez divergente, para la variabilidad del PN que fue llevado a cabo por el mismo grupo y cuyos resultados, por haber servido de base al

experimento que constituye la base de esta tesis doctoral, merecen un apartado propio que se presenta a continuación.

#### **1.5.2.4. Experimento de selección divergente para variabilidad del PN en ratones**

Como experiencia previa al experimento que soporta esta Tesis Doctoral, Pun *et al.* (2013) desarrollaron un experimento de selección divergente para variabilidad del PN en ratones durante seis generaciones. El carácter fue asignado al propio individuo y se ajustó un modelo heteroscedástico (SanCristobal-Gaudy *et al.*, 1998) a todo el conjunto de datos para obtener las predicciones de los valores genéticos y llevar a cabo con ellos la valoración genética.

Inicialmente se aparearon un determinado número de machos y hembras de una población panmíctica preexistente con animales consanguíneos BALB/c para evaluarlos genéticamente. Al utilizar animales de líneas consanguíneas se asumía que las diferencias genéticas de la descendencia se atribuirían a las diferencias genéticas entre los parentales no consanguíneos de la población inicial. De esos cruces se realizó una valoración genética para obtener los mejores individuos en función de su valor genético para variabilidad ambiental del PN estableciéndose dos líneas divergentes. Posteriormente, en cada generación se evaluaron los machos mediante cruces con hembras consanguíneas y los mejores se aparearon con las hembras del núcleo. Este procedimiento se repitió durante cinco generaciones más. La población seleccionada se consideró el núcleo de selección, pero la selección genética se basó en la información procedente de los apareamientos de la evaluación en cruces con hembras consanguíneas. Para la valoración genética utilizaron toda la información de la descendencia independientemente de su origen, ya sea del núcleo o de la evaluación. Las poblaciones del núcleo y de la evaluación se consideraban diferentes, porque el origen genético y estructura de la genealogía eran diferentes. Los datos de la población de la evaluación pertenecían a la descendencia de hembras consanguíneas, considerándose como una única madre, mientras que los datos del núcleo tenían la estructura de pedigrí clásica.

Una vez finalizado el experimento se analizaron los datos en busca de explicaciones a algunos resultados anómalos. Para ello, ambas poblaciones se estudiaron con un modelo homoscedástico y otro que supone que la varianza residual es heterogénea y está parcialmente bajo control genético. En el caso de la población del núcleo se intentó valorar si la variabilidad ambiental del PN se podría considerar un carácter materno.

Los resultados del modelo heterogéneo en la población de la evaluación fueron inesperados. Los parámetros estimados cuando se asigna el dato al individuo no fueron coherentes. En concreto la varianza genética aditiva y la del efecto camada para la variabilidad del PN fueron sobreestimadas. La correlación genética estimada entre el PN y su variabilidad ambiental, tuvo un valor extremo (-0,97) por lo que durante el desarrollo del experimento se modificó la forma en la que se hacía la selección, y se ajustó otro modelo heterogéneo forzando la correlación entre el PN y su variabilidad a cero con el fin de hacer el valor genético de la variabilidad independiente del que afectaba a la media del carácter. En este experimento no se obtuvo respuesta excepto en la primera generación que fue la única en la que se seleccionaron hembras. En cambio los parámetros genéticos se obtenían dentro de valores razonables cuando el dato era asignado a la madre, probablemente debido a la existencia de datos repetidos en las madres frente a un solo dato por individuo.

Otro punto que requirió aclaración fue la posible influencia de los animales consanguíneos presentes en el conjunto de datos, identificados todos ellos como el mismo individuo al realizar los análisis. Estos animales que estaban presentes en este experimento podrían estar interfiriendo en el modelo que proporciona una estructura irregular de datos. Lamentablemente, esta población aportó un escaso número de registros, y los resultados tuvieron que ser interpretados con extrema precaución debido a las discrepancias encontradas.

Por otro lado, concluyeron que sería más conveniente no incluir líneas consanguíneas en un experimento de este tipo porque el uso de hembras consanguíneas no es adecuado para el análisis de un carácter materno. Incluso aunque el uso de una línea consanguínea para eliminar teóricamente

algunos efectos en la evaluación genética podría *a priori* proporcionar resultados interesantes al permitir estimar efectos genéticos directos libres de efectos maternos, cuando los resultados no son los esperados, el empleo de líneas consanguíneas se convierten en un elemento duda, por lo que conviene evitar su uso mientras no fueran claras otras cuestiones analizadas. Además, el intervalo generacional se ve incrementado debido a la necesidad de realizar previamente una evaluación genética a los candidatos a la selección.

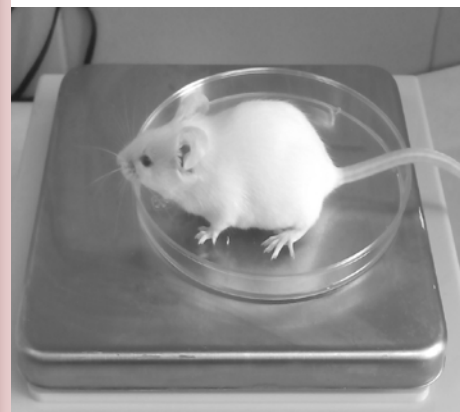
Los resultados del modelo homoscedástico materno mostraron que el PN parecía ser parcialmente dependiente de la madre. Dado que el PN no sólo está bajo control genético de la madre, sino también bajo el control de los efectos directos, puede esperarse que la variabilidad ambiental del PN también fuera controlada de manera similar por los efectos directos y maternos y no sólo por vía materna. Por lo tanto, la variabilidad del PN parece ser parcial y preferiblemente de carácter materno, y la selección artificial podría llevarse a cabo asignando el valor de PN a la madre considerándolo enteramente materno y teniendo varios registros para cada hembra. De hecho ya se había llevado a cabo un experimento de selección exitoso para la variabilidad del PN en conejos asignando el carácter a la madre (Garreau *et al.*, 2008a).

Por todo lo mencionado anteriormente y a partir de las conclusiones obtenidas en este experimento, se justificó el diseño de un nuevo experimento objeto de esta Tesis Doctoral. Dicho experimento se ha llevado a cabo teniendo en cuenta que:

- 🐻 El carácter variabilidad ambiental del PN debe asignarse a la madre.
- 🐻 El empleo de las líneas consanguíneas dificulta la interpretación de los resultados.
- 🐻 El diseño experimental debe prestar especial atención a los incrementos de consanguinidad para evitar posibles interferencias de la depresión consanguínea.

Así, este nuevo experimento fue diseñado teniendo en cuenta todos estos puntos. La Tesis Doctoral que se presenta analiza los resultados transcurridos tras 15 generaciones de selección divergente.

## 2. OBJETIVOS



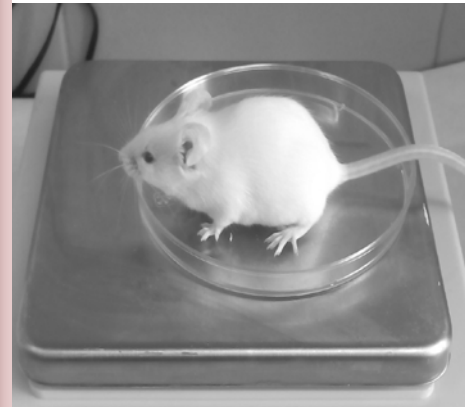


El objetivo general de esta Tesis Doctoral fue llevar a cabo un experimento de selección divergente para variabilidad ambiental del PN en ratones. Dicho objetivo general se concreta en los siguientes objetivos específicos:

- Demostrar que se puede modificar, mediante la selección de las madres, la variabilidad ambiental del peso al nacimiento en ratones.
- Estudiar las respuestas correlacionadas que se obtienen en otros caracteres de interés productivo y de bienestar, al seleccionar por variabilidad del peso al nacimiento en ratones.
- 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.



### 3. EXPERIMENTO DE SELECCIÓN DIVERGENTE





### 3.1. Diseño experimental

Para diseñar un nuevo experimento se tuvo en cuenta los resultados que obtuvieron Pun *et al.* (2013), según los cuáles la variabilidad del PN sería un carácter dependiente principalmente de la madre, y por lo tanto bajo control genético materno. De esta manera, se planteó un experimento de selección divergente para variabilidad del PN basado en la selección de madres.

El origen de la población que se utilizó para el experimento de selección divergente fue una población mixta obtenida del cruce, aproximadamente en igual proporción, de tres líneas consanguíneas: BALB/c, C57BL y CBA. Esta población original se había mantenido en panmixia durante más de 40 generaciones asegurando un alto nivel de variabilidad genética.

El planteamiento inicial del diseño se basaba en una intensidad de selección del 20% escogiendo los descendientes de los 12 mejores apareamientos de un total de 60, pero debido a las limitaciones de la instalación, se planteó finalmente seleccionar los descendientes de los 10 mejores de un total de 40 por línea, lo que supondría una intensidad de selección teórica del 25%, contando únicamente con la intensidad de selección planteada originalmente en la generación inicial. De este modo, al escoger los 10 mejores apareamientos de 60, la intensidad de selección teórica en el establecimiento de las líneas fue del 17%. Para tener en cuenta la fertilidad observada empíricamente en el apareamiento habitual de los ratones de esta población (no todas las hembras tendrán camada), en la práctica se efectuaron apareamientos entre 64 parejas en lugar de 60 para el establecimiento de las líneas, y a continuación, 43 parejas en lugar de 40 por línea y generación por las mismas razones.

De este modo, se escogieron aleatoriamente 64 hembras y 64 machos de la población inicial y se aparearon obteniéndose dos camadas de cada cruce. Para establecer las líneas divergentes se realizó una valoración genética y se llevaron a cabo los siguientes pasos:

- Se definió un grupo de apareamientos con participación equilibrada de los animales de las camadas seleccionadas, solución que llamaremos

**solución estándar.** Para ello se ordenan las hembras por su valor genético para variabilidad del PN. Luego se van escogiendo secuencialmente en orden creciente o decreciente de valor genético dependiendo de la línea, 4 machos y 4 hembras de cada cruce mientras que haya suficientes animales en la camada y existan animales de sexo contrario con los que aparearse y con los que no compartan abuelos. En caso de existir suficientes animales que cumplieran estas restricciones, los 43 machos y 43 hembras reproductores para la siguiente generación procederían de los 11 mejores cruces, pero esta situación óptima nunca se da y para completar la solución estándar al final hay que seleccionar hijos procedentes de más de 11 apareamientos.

- Se calcula la coascendencia media o **parentesco medio** (PM) de los 86 animales (43 machos y 43 hembras) entre sí, como umbral de referencia que no habrá de superarse en la solución definitiva.
- Para optimizar la respuesta, se busca una solución ponderada maximizando el valor genético medio de los animales que se cruzan pero liberando el número real de descendientes con los que cada pareja puede contribuir a la siguiente generación, siempre que el parentesco medio de los animales que se cruzan no supere el PM. Para la optimización, se empleó el algoritmo conocido como “*Simulated Annealing*” (Fernández y Toro, 1999) con el objetivo de maximizar la respuesta a la selección sin superar el valor máximo de PM. Ésta es la que llamamos **solución óptima** que determinó los apareamientos que se llevaron a cabo realmente en la práctica.

Este proceso se llevó a cabo durante 15 generaciones apareando en cada una 43 machos y 43 hembras para la línea de alta variabilidad y de baja variabilidad respectivamente (Figura 3.1). A lo largo del texto la línea de alta variabilidad será denotada como línea A (representada en color rojo en las Figuras) y la de baja variabilidad como línea B (representada en color azul en las Figuras).

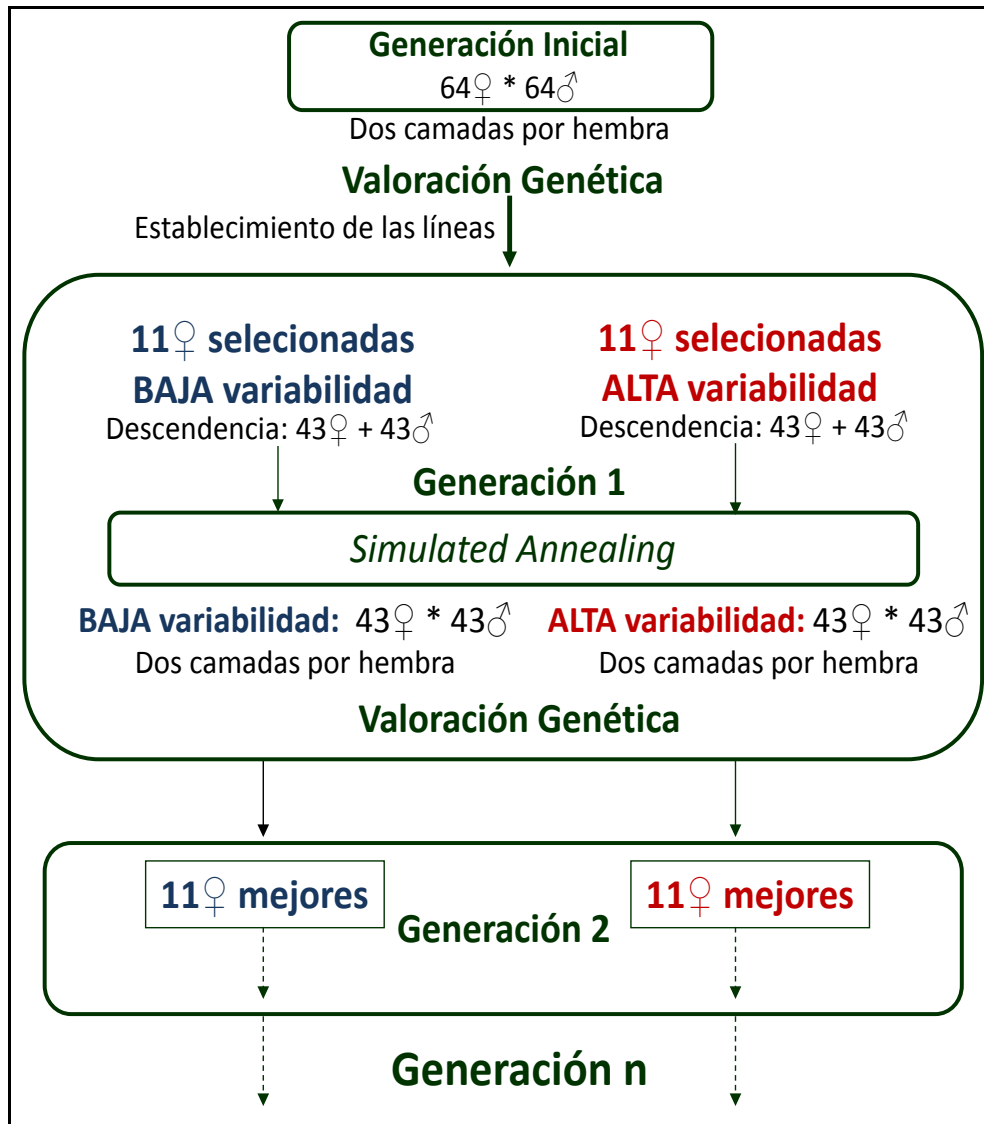


Figura 3.1: Diseño esquemático del experimento de selección divergente para variabilidad del peso al nacimiento.

### 3.2. Evolución de la información registrada

Como aparece en el diseño experimental (Figura 3.1), después de la generación inicial, se partió de 43 hembras y 43 machos para cada línea y generación y se reprodujeron mediante apareamientos dirigidos, aplicando selección ponderada de acuerdo con lo descrito previamente. En la Figura 3.2a se puede observar el número de hembras que tuvieron al menos un parto y en la Figura 3.2b el número de camadas en cada línea por generación. Se puede apreciar una ligera tendencia a que el número de partos disminuya a partir de la novena generación, aunque el número de hembras que paren es más estable a lo largo de las generaciones.

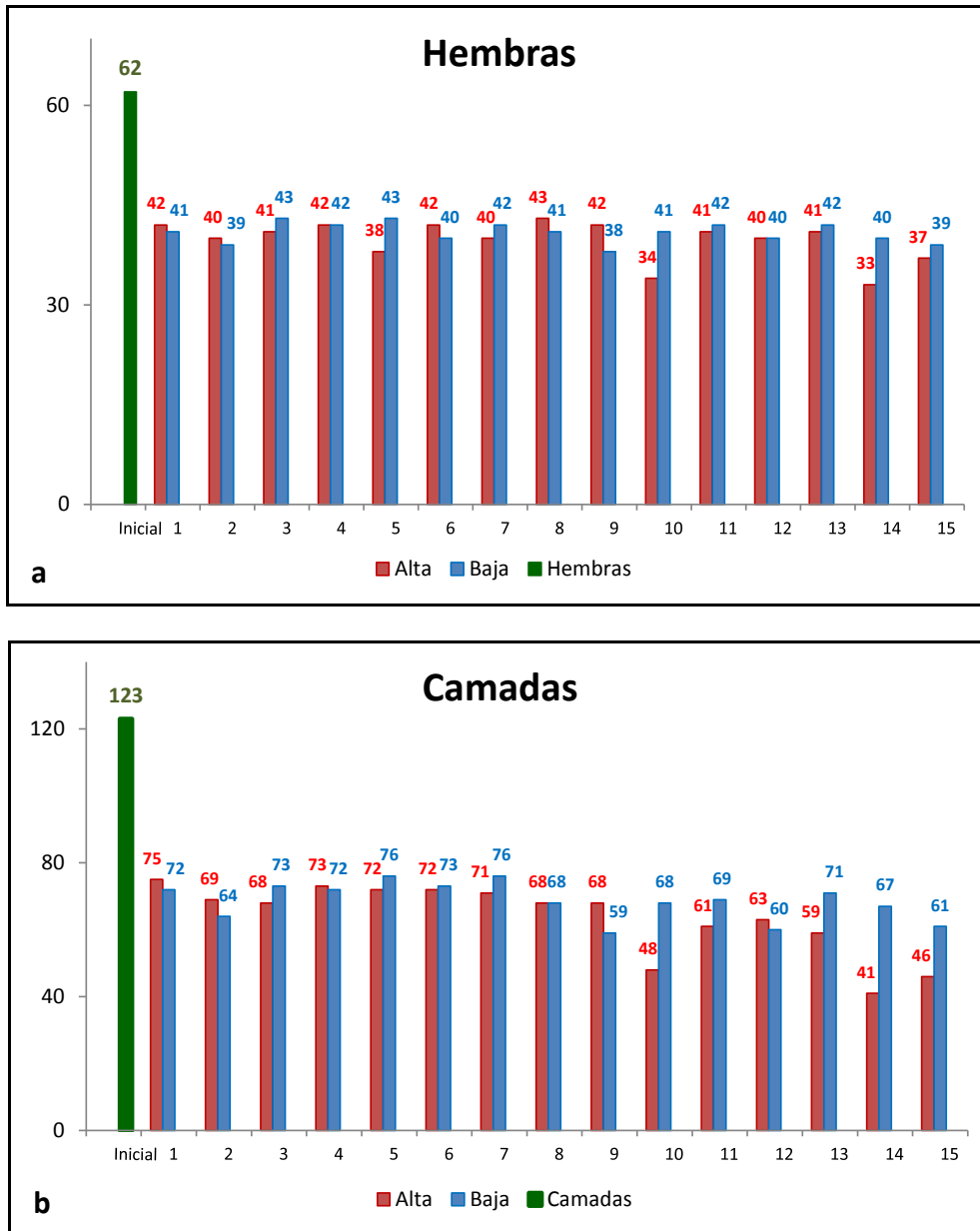


Figura 3.2: Número de hembras con parto (a) y de camadas (b) por generación y línea.

En la Figura 3.3 se muestra cómo han ido creciendo el número de registros de PN y de pedigrí. También a partir de la novena generación se aprecia un ligero descenso en el número de animales que nacieron y en el número de animales registrados como consecuencia del menor número de partos descrito anteriormente.

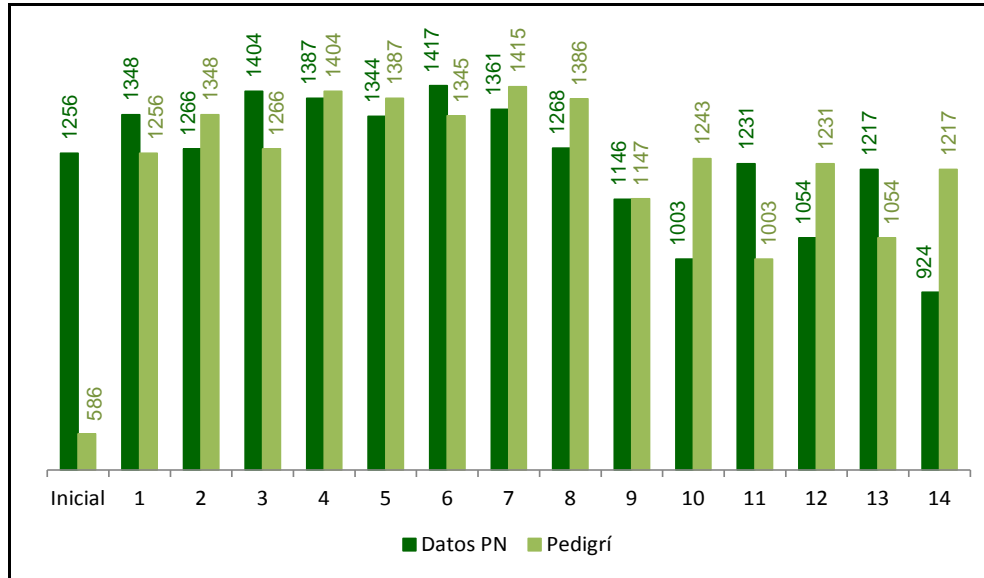


Figura 3.3: Número de datos generados de peso al nacimiento y de pedigrí por generación.

### 3.3. Intensidad de selección

Como ya se mencionó anteriormente (Apartado 3.2), no todas las hembras parieron, ni las que lo hicieron, tuvieron todas dos camadas. Por esta razón, en cada generación, no nacen todos los animales necesarios para completar la solución estándar con 11 hembras. Además los valores genéticos de los animales mejores tienden a pertenecer a animales que están emparentados, por lo que la intensidad de selección equivalente, incluso después de incrementar la respuesta mediante selección ponderada, resulta normalmente inferior a la correspondiente al 25% planificado.

En las Tabla 3.1 y Tabla 3.2, se muestran, para cada línea y generación, los promedios de los predictores de los valores genéticos para la variabilidad del PN para todos los candidatos disponibles ( $\bar{u}_c^*$ ), para los animales seleccionados bajo la solución estándar ( $\bar{u}_s^*$ ), y para los animales seleccionados bajo la solución óptima ( $\bar{u}_o^*$ ). El diferencial de selección que se realizó finalmente de forma efectiva en cada línea y generación se obtuvo como  $S = \bar{u}_o^* - \bar{u}_c^*$ , y la intensidad de selección como:

$$i = \frac{S}{\sigma_{\hat{u}_c^*}}$$

Ecuación 3.1

siendo  $\sigma_{\hat{u}_c^*}$  la desviación típica de los predictores de los valores genéticos de los candidatos. La mejora en la respuesta en porcentaje lograda por la aplicación de la selección ponderada ( $\Delta R$ ) en cada línea y generación con respecto a la que se obtendría bajo la solución estándar se calculó como:

$$\Delta R = \left( 1 - \frac{\bar{\hat{u}}_o^* - \bar{\hat{u}}_c^*}{\bar{\hat{u}}_s^* - \bar{\hat{u}}_c^*} \right) \times 100 \quad \text{Ecuación 3.2}$$

Finalmente se obtuvo  $P$ , el porcentaje equivalente de animales seleccionados por selección por truncamiento (Falconer y Mackay, 1996). Todos estos parámetros se presentan resumidos en las Tabla 3.1 y Tabla 3.2.

Tabla 3.1: Predictores de los valores genéticos de la variabilidad del PN de los candidatos a la selección, de la solución estándar y óptima en la línea A.

ALTA								
Generación	$\sigma_{\hat{u}_c^*}$	$\bar{\hat{u}}_c^*$	$\bar{\hat{u}}_s^*$	$\bar{\hat{u}}_o^*$	$\Delta R$	$S$	$i$	$P$
Inicial	0,181	0,000	0,294	0,350	19%	0,349	1,93	7%
1	0,170	0,128	0,311	0,340	16%	0,212	1,24	26%
2	0,117	0,215	0,313	0,352	39%	0,136	1,16	30%
3	0,112	0,224	0,344	0,367	19%	0,143	1,28	25%
4	0,097	0,221	0,332	0,340	7%	0,119	1,23	27%
5	0,092	0,240	0,340	0,354	14%	0,114	1,24	27%
6	0,108	0,253	0,371	0,411	34%	0,158	1,46	18%
7	0,094	0,359	0,456	0,460	4%	0,101	1,08	34%
8	0,071	0,408	0,488	0,501	16%	0,093	1,32	23%
9	0,101	0,398	0,509	0,537	26%	0,139	1,38	21%
10	0,070	0,409	0,471	0,489	30%	0,080	1,15	31%
11	0,070	0,431	0,505	0,524	26%	0,093	1,32	23%
12	0,092	0,518	0,571	0,591	37%	0,074	0,80	50%
13	0,084	0,466	0,567	0,582	15%	0,116	1,38	21%
14	0,086	0,519	0,582	0,600	28%	0,081	0,94	41%

$\sigma_{\hat{u}_c^*}$  = desviación típica de los predictores de los valores genéticos para la variabilidad del PN de los candidatos a la selección.  $\bar{\hat{u}}_c^*$  = media de los predictores de los valores genéticos de la variabilidad del PN de los candidatos a la selección.  $\bar{\hat{u}}_s^*$  = media de los predictores de los valores genéticos de la variabilidad del PN de la solución estándar.  $\bar{\hat{u}}_o^*$  = media de los predictores de los valores genéticos de la variabilidad del PN de la solución óptima.  $S$ = diferencial de selección.  $i$ = intensidad de selección.  $\Delta R$ = porcentaje de mejora de respuesta esperada de la solución óptima con respecto a la solución estándar.  $P$ = porcentaje equivalente de individuos seleccionados por truncamiento.

Tabla 3.2: Predictores de los valores genéticos de la variabilidad del PN de los candidatos a la selección, de la solución estándar y óptima en la línea B.

BAJA								
Generación	$\sigma_{\hat{u}_c}^*$	$\bar{\hat{u}}_c^*$	$\bar{\hat{u}}_s^*$	$\bar{\hat{u}}_o^*$	$\Delta R$	S	<i>i</i>	P
Inicial	0,181	0,000	-0,216	-0,248	15%	-0,248	-1,37	21%
1	0,243	-0,025	-0,283	-0,314	12%	-0,289	-1,19	29%
2	0,127	-0,201	-0,313	-0,360	42%	-0,159	-1,24	26%
3	0,132	-0,200	-0,346	-0,375	20%	-0,175	-1,33	23%
4	0,064	-0,215	-0,288	-0,292	5%	-0,077	-1,20	28%
5	0,094	-0,215	-0,297	-0,316	23%	-0,102	-1,08	34%
6	0,073	-0,219	-0,300	-0,310	13%	-0,091	-1,25	26%
7	0,125	-0,328	-0,415	-0,440	28%	-0,111	-0,90	44%
8	0,093	-0,361	-0,458	-0,463	5%	-0,102	-1,15	31%
9	0,080	-0,346	-0,431	-0,445	15%	-0,098	-1,23	27%
10	0,095	-0,352	-0,422	-0,442	28%	-0,090	-0,94	41%
11	0,074	-0,403	-0,468	-0,487	28%	-0,084	-1,13	31%
12	0,065	-0,461	-0,506	-0,521	33%	-0,061	-0,93	42%
13	0,071	-0,436	-0,496	-0,508	19%	-0,072	-1,01	38%
14	0,079	-0,482	-0,570	-0,585	18%	-0,103	-1,30	24%

$\sigma_{\hat{u}_c}^*$  = desviación típica de los predictores de los valores genéticos para la variabilidad del PN de los candidatos a la selección.  $\bar{\hat{u}}_c^*$  = media de los predictores de los valores genéticos de la variabilidad del PN de los candidatos a la selección.  $\bar{\hat{u}}_s^*$  = media de los predictores de los valores genéticos de la variabilidad del PN de la solución estándar.  $\bar{\hat{u}}_o^*$  = media de los predictores de los valores genéticos de la variabilidad del PN de la solución óptima. S= diferencial de selección. *i*= intensidad de selección.  $\Delta R$ = porcentaje de mejora de respuesta esperada de la solución óptima con respecto a la solución estándar. P= porcentaje equivalente de individuos seleccionados por truncamiento.

En la Figura 3.4 aparecen representados las proporciones seleccionadas equivalentes realizadas y teóricas para ambas líneas y generaciones. La evolución de las proporciones seleccionadas equivalentes realizadas fue superior a la teórica en casi todas las generaciones. La intensidad de selección podría haber estado empeorando porque, como se verá más adelante, el tamaño efectivo de la población fue disminuyendo ligeramente a través de las generaciones aunque no se modificaron ni los criterios ni la forma de realizar la selección.

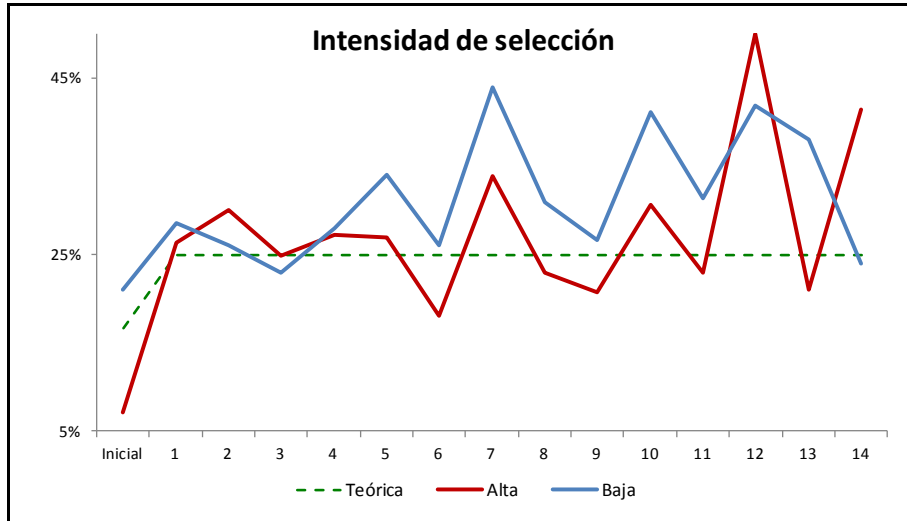
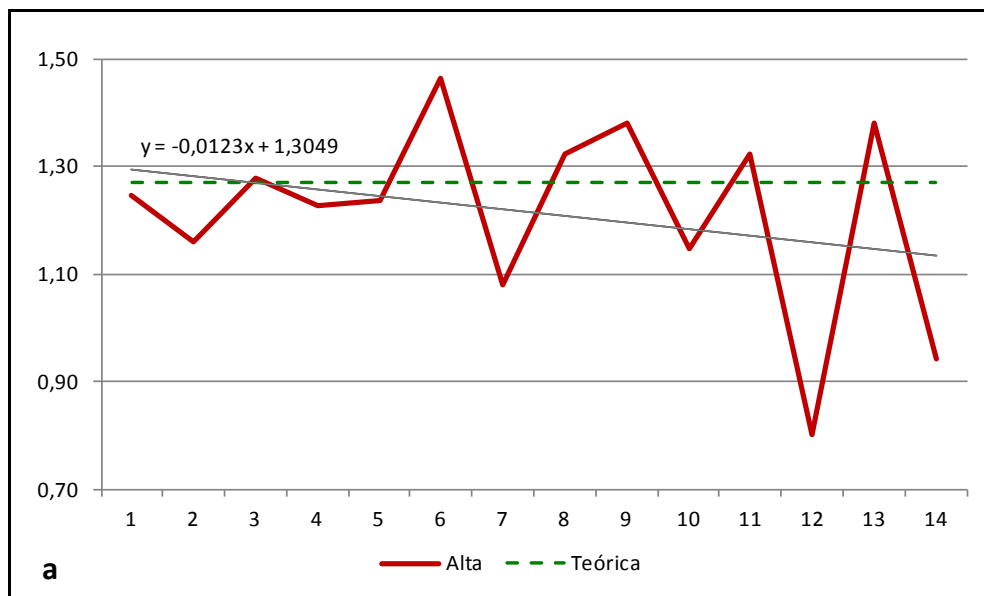


Figura 3.4: Proporciones seleccionadas equivalentes (%) teórica y realizada por línea y generación.

En la Figura 3.5 se representan las intensidades teórica y de selección para la línea A (a) y para la línea B (b) junto con sus respectivas líneas de tendencia, y la ecuación de la regresión lineal correspondiente por generación. En ambas líneas de selección la intensidad de selección pareció ir empeorando ligeramente con el paso de las generaciones de forma muy similar en ambas líneas en el correspondiente sentido de la selección de cada línea.



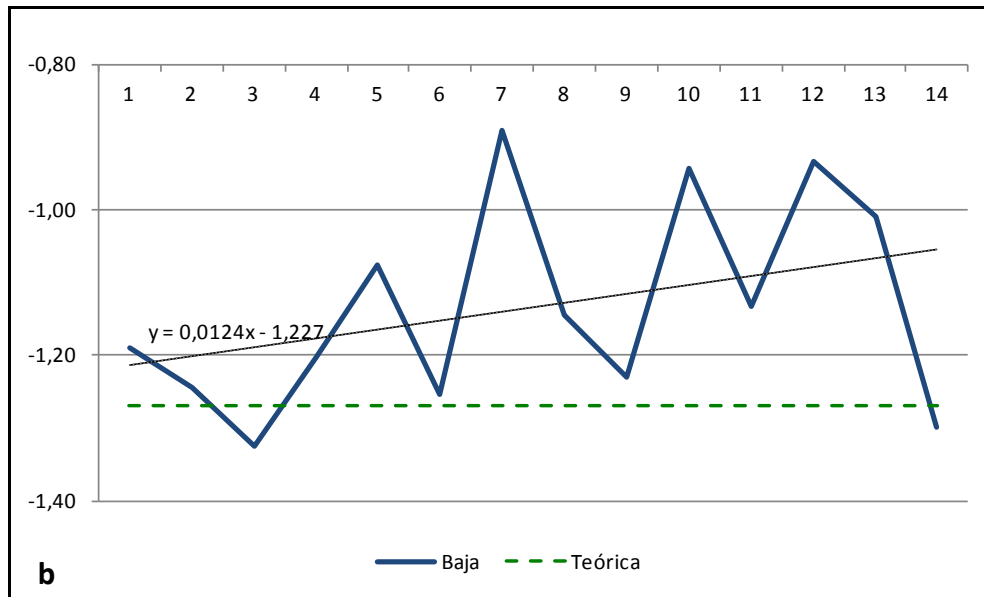


Figura 3. 5: Intensidades de selección teórica y realizadas para la línea A (a) y la línea B (b) por generación.

### 3.4. Optimización del proceso de selección

Se han propuesto diferentes estrategias para reducir el incremento de consanguinidad en los programas de mejora intentando mantener las ganancias genéticas. La aplicación de la selección ponderada mediante la optimización llevada a cabo en este experimento permitió mejorar la respuesta sin incrementar el parentesco medio de la descendencia. La mejora en la respuesta se logra mediante la aplicación de un algoritmo que tiende a seleccionar más descendientes de una hembra cuanto mayor sea la diferencia entre su valor genético y la siguiente mejor. En la Figura 3.6 se muestra un ejemplo con el valor genético de las hembras candidatas a dejar descendientes seleccionados para reproducirse en la generación 15 en ambas líneas. En la figura se representa en color verde el valor genético para la variabilidad ambiental del PN ( $\hat{u}^*$ ). En el caso de la línea A, la mejor hembra es mucho mejor que la segunda y ésta a su vez es mucho mejor que la tercera y así sucesivamente, lo que hará que el procedimiento de optimización intente seleccionar el máximo de cada una de las hembras, siempre y cuando se respeten las restricciones impuestas inicialmente. Sin embargo en la línea B, entre las dos mejores hembras hay mucha diferencia pero no entre la segunda y las dos siguientes, por lo que el proceso de optimización tenderá a dar

preferencia a la primera hembra pero no diferenciará mucho a las siguientes entre sí.

Como se mencionó en el diseño experimental (Figura 3.1) en cada línea y generación se define inicialmente una **solución estándar** (en oscuro en la Figura 3.6) según la cual las mejores hembras por su valor genético para la variabilidad del PN (más alto en la línea A y más bajo en la línea B), dejan como máximo 4 hijos y 4 hijas como reproductores para la siguiente generación con la restricción de que no haya apareamientos entre animales que compartan algún abuelo. A continuación se obtiene la **solución óptima** (en claro en la Figura 3.6) permitiendo que las mejores hembras puedan dejar mayor número de descendientes siempre que el parentesco medio entre los animales seleccionados no supere el de la solución estándar y manteniendo la restricción impuesta también en la solución estándar con respecto a que no haya ningún apareamiento entre animales que compartan algún abuelo.

Si se observa el número de descendientes seleccionados bajo la solución estándar y para la línea B se logra encontrar 4 hembras y 4 machos de las cuatro primeras hembras cumpliendo las restricciones impuestas, pero a partir de la quinta hembra ya no es posible. En cambio, en la primera hembra de la línea A no se pudieron encontrar 8 hijos para seleccionar, porque esa hembra sólo tuvo 6 hijos (Figura 3.6a), lo que obliga a buscar animales para seleccionar entre los hijos de las siguientes hembras. A diferencia de la solución estándar, la solución óptima tiende a seleccionar todos los descendientes que existen de las mejores hembras si se cumplen las restricciones impuestas, particularmente si son mucho mejores que las que les siguen en orden, como ocurre con la segunda hembra en la línea A y la primera en la línea B.

Finalmente, aunque en la mejor de las situaciones se podría encontrar 43 animales que cumplieran todas las restricciones con las 11 mejores hembras, en la práctica la desigual prolificidad y fertilidad hace que la solución estándar alcance hasta la hembra 19 de la línea A y la 18 de la línea B, reduciendo así la eficiencia del proceso de selección. Además, es frecuente que se necesiten descendientes de hembras que no son las mejores en valor

genético para que se cumplan las restricciones impuestas de consanguinidad y parentesco. Esto se agrava bajo la solución óptima porque para mantener el parentesco medio por debajo de la solución estándar, al seleccionar muchos parientes cercanos, la solución ponderada termina incorporando animales que van más allá de los que se utilizaban en la solución estándar para compensar, llegando en ambas líneas en este caso hasta la hembra 21, cuando el número total de hembras con descendientes está en torno a 40. Como consecuencia de todo ello, en la práctica se selecciona algunos descendientes de hembras de valor genético medio.

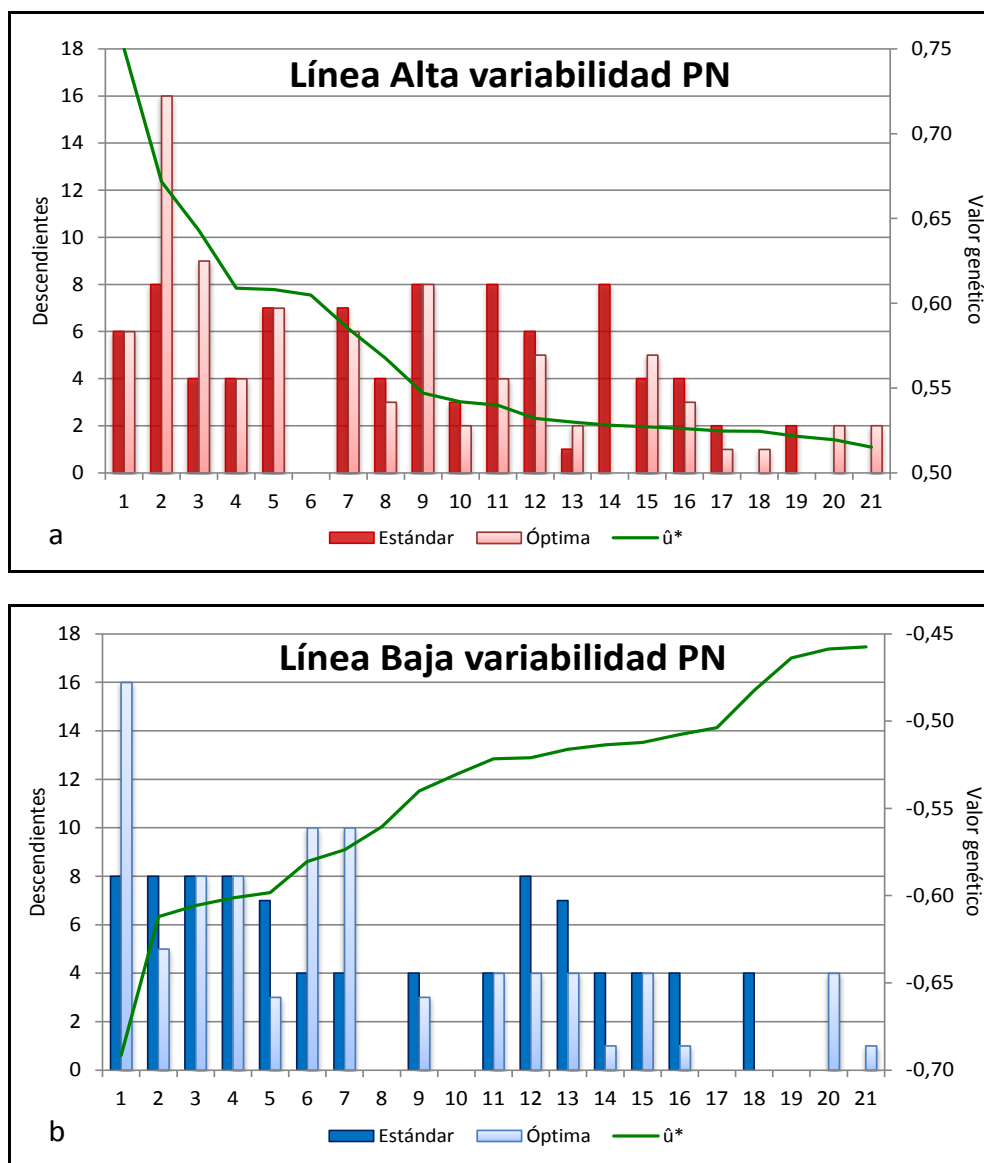


Figura 3.6: Número de descendientes necesarios para reproducir en la generación 16 para la solución estándar y la óptima en función del valor genético para la variabilidad del PN ( $\hat{u}^*$ ) en la línea A (a) y B (b).

Otro punto a destacar es que los valores genéticos que se utilizan para optimizar los apareamientos se usan como si no tuvieran error. Así, una hembra con un valor genético extremadamente bueno (dependiendo de la línea) tendería a ser muy utilizada cuando tal vez esa hembra sólo ha tenido una camada con pocas crías. Esto contribuiría a aumentar el ruido de la selección.

### **3.5. Estructura genética a partir del pedigrí**

El complejo diseño que se ha establecido en este experimento dificulta la valoración sobre el mantenimiento de la diversidad genética necesaria para llevar a cabo procesos de selección artificial. Así, aunque el número de animales que se reproducen por generación en cada línea es de 86, la desigual eficacia biológica entre ellos lleva a que ese número sea aproximadamente equivalente a 80, que a su vez, bajo la intensidad de selección teórica planteada, descienden únicamente de 20 animales (10 machos y 10 hembras) por generación. Esta reducción de variabilidad genética se agrava por el hecho de que, bajo selección, los animales reproductores tienden a ser escogidos entre parientes cercanos. Afortunadamente, las medidas citadas que han sido tomadas para contrarrestar los posibles efectos de la consanguinidad permiten contar con un tamaño efectivo superior. En estas condiciones se hace necesario monitorizar la evolución de dicha variabilidad genética a través de las generaciones que se desarrollan en el experimento. Tal y como ha sido descrito, como consecuencia de las limitaciones obligadas por el tamaño de la población, se han establecido criterios de apareamientos orientados a minimizar el incremento de consanguinidad dentro de un esquema de selección artificial. El criterio general ha sido el de evitar apareamientos entre individuos que compartan algún abuelo, manteniendo el criterio cuando se busca la solución óptima en la que además se añade el criterio de no poder superar el umbral de parentesco medio definido por la solución estándar.

Por todo ello, con el fin de monitorizar la variabilidad genética se ha calculado el censo o tamaño efectivo de una población ( $N_e$ ), parámetro desarrollado por Wright (1931, 1938a, 1938b, 1939) como la mejor manera de tratar cualquier desviación de la estructura reproductiva ideal. El  $N_e$  de una

población es considerado actualmente el criterio de elección para clasificar las poblaciones de animales para conocer los grados de peligro de extinción (FAO, 1998; Duchev *et al.*, 2006). Sin embargo, su interpretación no es sencilla porque su cálculo depende de la estructura del pedigrí de la población estudiada. Además se ve afectada indirectamente por los efectos de la deriva, la política de apareamientos, la superposición de generaciones, la selección, la migración o la subdivisión de la población. Así, las poblaciones reales difieren de las teóricas a la que se refieren las herramientas genealógicas (Falconer y Mackay 1996).

El pedigrí utilizado para calcular el tamaño efectivo incorpora todo el del experimento más cinco generaciones previas, en las que el incremento de consanguinidad era menor al no estar aún sometida a selección artificial. Ello ha hecho que  $N_e$  se haya mantenido algo más alto en las primeras generaciones perdiéndose este efecto a medida que se han ido incrementando. A partir del pedigrí previo y la información de todos los individuos por generación, se obtuvieron los resultados de los incrementos de consanguinidad individual ( $\Delta F_i$ ) (Gutiérrez *et al.*, 2009) y los incrementos en coascendencia de cada par de individuos ( $\Delta c_{jk}$ ) (Cervantes *et al.*, 2011) por línea y generación y promediando estos valores se calcularon los  $N_e$  correspondientes:

$$\Delta F_i = 1 - \sqrt[t_i]{1 - F_i} \quad \text{Ecuación 3.3}$$

$$\bar{N}_e(F) = \frac{1}{2\Delta F} \quad (\text{Gutiérrez } et al., 2009) \quad \text{Ecuación 3.4}$$

$$\Delta c_{jk} = 1 - \sqrt{\frac{g_j - g_k}{2}} \sqrt{1 - c_{jk}} \quad \text{Ecuación 3.5}$$

$$\bar{N}_e(c) = \frac{1}{2\Delta c} \quad (\text{Cervantes } et al., 2011) \quad \text{Ecuación 3.6}$$

La diferencia entre el  $N_e(F)$  y el  $N_e(c)$  informa sobre la ganancia en censo efectivo que se logra al restringir los apareamientos a animales que no compartan ningún abuelo. Para calcular el tamaño efectivo se utilizó el programa ENDOG v4.8 (Gutiérrez y Goyache, 2005).

En la Figura 3.7 se muestra la evolución del censo efectivo por generación desde el inicio del experimento. En dicha figura se observa cómo el tamaño efectivo se va reduciendo a lo largo de las generaciones y por línea como consecuencia de la selección llevada a cabo y de las restricciones impuestas, siendo menor el basado en incrementos en coascendencia. En concreto, en la generación 12, se obtiene un  $N_e(F)$  de 39 y 40; y un  $N_e(c)$  de 35 y 36 para la línea A y para la línea B respectivamente. De cara a evaluar los posibles efectos negativos de la consanguinidad, entre los dos posibles tamaños efectivos el valor de referencia debe ser  $N_e(F)$ , el obtenido a partir de incrementos en consanguinidad aunque si el experimento continuara indefinidamente, ambos valores convergerían hacia el mismo punto, alrededor de 35.

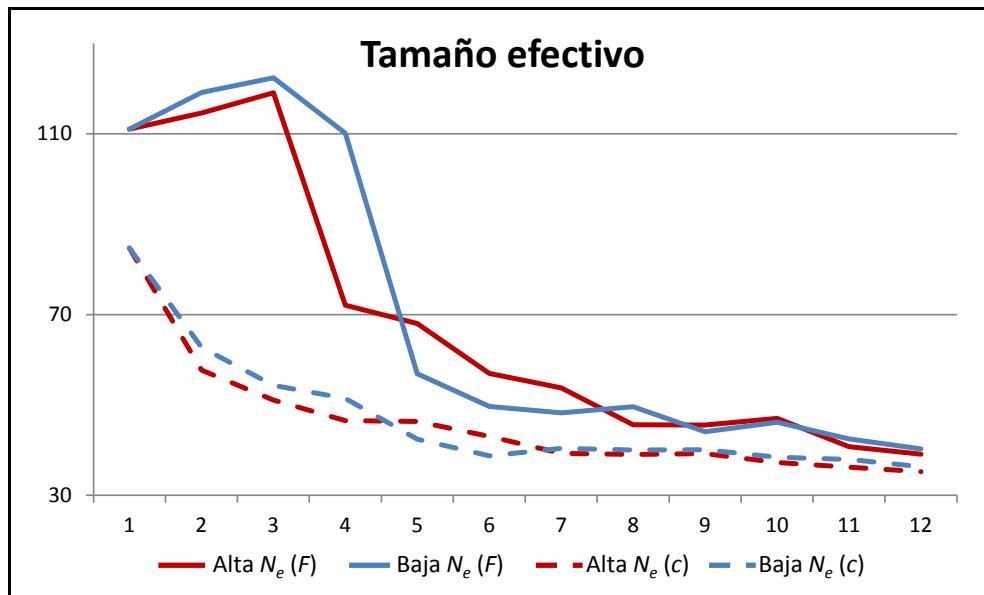


Figura 3.7: Evolución del tamaño efectivo  $N_e(F)$  y  $N_e(c)$  para cada línea y generación.

No es fácil concluir si los valores encontrados en esta población deben considerarse suficientemente elevados o no de cara a medir la pérdida de variabilidad genética que se está produciendo. Ha sido ampliamente discutido el término del tamaño mínimo viable de una población. Oficialmente se ha propuesto utilizar valores de  $N_e$  de 50 y 500 como umbrales que definen el riesgo de extinción a corto o a largo plazo, respectivamente (Harmon y Braude, 2010). Según la FAO (2007), una raza puede clasificarse como en estado crítico si el número total de hembras reproductoras ( $N_h$ ) es menor o igual a 100

o el número total de machos reproductores ( $N_m$ ) es menor o igual a 5, y en peligro de extinción si el número total de hembras reproductoras es menor o igual a 1000 o el número total de machos reproductores es menor o igual a 20. La definición de estos umbrales de forma arbitraria en realidad obedece a que la información de los pedigrís no siempre suele estar disponible. Por ejemplo en el caso de razas en países en vías de desarrollo o poblaciones silvestres, la FAO ha basado sus recomendaciones en la cantidad de reproductores de cada sexo para determinar el nivel de peligro de una raza, obteniendo el tamaño efectivo a partir de la siguiente expresión:

$$\frac{1}{N_e} = \frac{1}{4N_m} + \frac{1}{4N_h} \quad \text{Ecuación 3. 7}$$

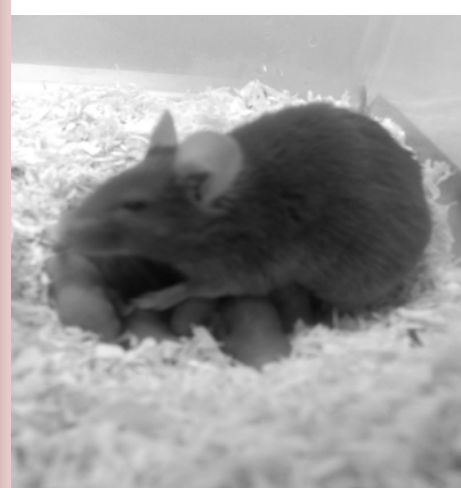
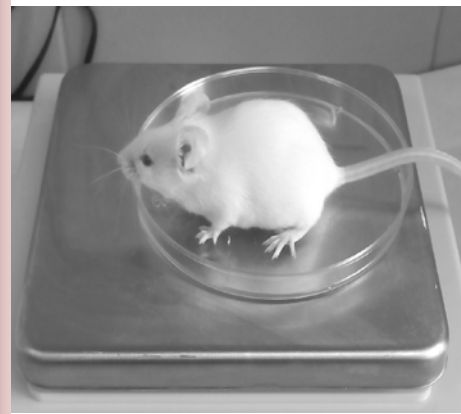
Los umbrales que se citan más arriba se encuentran actualmente en discusión. Según Martyniuk *et al.* (2010) y Leroy *et al.* (2013) las cifras propuestas por la FAO relativas al estado de riesgo de la raza no proporcionan una imagen completa del nivel de la diversidad genética. Aunque el número de machos y hembras reproductores sea un factor explicativo importante para la variación en el  $N_e$  de una población, otros parámetros como el desigual número de descendientes pueden diferir mucho dependiendo de la raza. Por lo tanto, debe tenerse precaución al interpretar el  $N_e$  estimado de una población. Leroy *et al.* (2013) sugieren que se tenga en cuenta el conocimiento de todo el pedigrí. Sin embargo, esto significa que para las razas con diferentes niveles de pedigrí, el período de tiempo considerado variará. Además habría que considerar la muestra y por lo tanto la precisión de la estimación de  $N_e$ . Otros métodos para medir el  $N_e$  de una población, como son los enfoques moleculares, podrían constituir una opción interesante, especialmente si hay muchos marcadores disponibles, pero, dado el elevado coste que conlleva el genotipado, el conocimiento del pedigrí continuará representando una valiosa fuente de información en muchos casos.

En este caso, aunque la población fue mantenida de modo que se minimice la pérdida de variabilidad, el reducido tamaño de la población la hace similar en tamaño efectivo a poblaciones más grandes sometidas a selección, por lo que los resultados obtenidos serán comparables a los esperados en

poblaciones reales. Cervantes *et al.* (2008) realizaron cálculos de  $N_e$  utilizando el pedigrí completo, así como una subpoblación que sólo incluía cuatro generaciones equivalentes, para diferentes especies obteniendo valores similares. Los resultados de  $N_e$  medio cuando está disponible todo el pedigrí fueron: para una población de ratones 39,4; en toro de lidia 38,8; en caballo español 52,4; en caballo Cartujano 26,4; en caballo árabe-español 46,6 y en caballo anglo-árabe-español 210,0.

Los valores encontrados en este experimento de 39 y 40 para las líneas A y B respectivamente, están en el rango de los valores citados aquí, por lo que se podría suponer que la pérdida de variabilidad genética en el experimento es razonable dadas las limitaciones de espacio con que se cuenta.

#### 4. ARTÍCULO 1





GENETIC CONTROL OF THE ENVIRONMENTAL VARIANCE FOR BIRTH  
WEIGHT IN SEVEN GENERATIONS OF A DIVERGENT SELECTION  
EXPERIMENT IN MICE

**Journal of Animal Breeding and Genetics (2016), 133, 227-237**

N. Formoso-Rafferty<sup>1</sup>, I. Cervantes<sup>1</sup>, N. Ibáñez-Escriche<sup>2</sup> and J.P. Gutiérrez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria, Avda. Puerta de Hierro  
s/n, E-28040-Madrid, Spain

<sup>2</sup>Genètica i Millora Animal, Centre IRTA Lleida, E-25198-Lleida, Spain

**ISSN:** 0931-2668

**IMPACT FACTOR:** 1.745

**CATEGORY RANKING:** 9/58

**CATEGORY:** Agriculture Dairy and Animal Science

**(Received 1 April 2015; accepted 1 June 2015)**

\*Corresponding author: J.P. Gutiérrez, Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria, Avda. Puerta de Hierro s/n, E-28040-Madrid, Spain. Phone and Fax: +34913943767. E-mail: [gutgar@vet.ucm.es](mailto:gutgar@vet.ucm.es)



## ORIGINAL ARTICLE

**Genetic control of the environmental variance for birth weight in seven generations of a divergent selection experiment in mice**N. Formoso-Rafferty<sup>1</sup>, I. Cervantes<sup>1</sup>, N. Ibáñez-Escriche<sup>2</sup> & J.P. Gutiérrez<sup>1</sup><sup>1</sup> Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria, UCM, Madrid, Spain<sup>2</sup> Genètica i Millora Animal – Centre IRTA\_Lleida, Lleida, Spain**Keywords**

Birth weight; canalization; environmental variability; mice; selection experiment.

**Correspondence**J.P. Gutiérrez, Department of Animal Production, Faculty of Veterinary, UCM, Avda, Puerta del Hierro s/n, E-28040 Madrid, Spain.  
Tel./Fax: +34913943767;**Summary**

Data from seven generations of a divergent selection experiment designed for environmental variability of birth weight were analysed to estimate genetic parameters and to explore signs of selection response. A total of 10 783 birth weight records from 638 females and 1127 litters in combination with 10 007 pedigree records were used. Each record of birth weight was assigned to the mother of the pup in a heteroscedastic model, and after seven generations of selection, evidence of success in the selection

Genetic analysis showed that success of the selection process started from the first generation for birth weight and from the second generation for environmental variability. Genetic parameters were estimated. However, only from the third generation onwards were the results useful to consider the results to be reliable. A consistent positive and low genetic correlation between birth weight and its environmental variability, which was maintained throughout the selection process. This study has demonstrated the possibility of genetic control of the birth weight environmental variability. Nevertheless, before the results are applied directly to other farm animals, it is worth confirming any other implications on the selection process, such as robustness, longevity and welfare.

On the other hand, birth weight is also a very important trait in some livestock species like rabbit (Bodin 2010) or pig (Berard *et al.* 2008) in which birth weight heterogeneity within the litter causes competition and reduces survivability (Damgaard *et al.* 2003; Ibáñez-Escriche *et al.* 2008). The possibility of selection for reduced environmental variability is called canalization (Waddington 1942). A genetic background affecting the variability of a trait, which is different from the mean, would enable a selection on the variability of a trait by reducing the variance and reach homogeneity of the trait (Scheiner & Sober 1991). One way to achieve this could be using genomic software (Ibáñez-Escriche *et al.* 2010) that

E-mail: gutgar@vet.ucm.es

Received: 1 April 2015;  
accepted: 1 June 2015**Introduction**

The aim of the genetic selection in animal breeding has traditionally been to increase (or decrease) the mean of the productive traits. Selection for robustness, that is less sensitivity to environmental effects as indicated by a low variation, benefits the welfare of animals (Mormede & Terenina 2012), which is one of the main targets of selection. Published studies show that by reducing the variability, this could lead to reduced mortality in pigs (Högberg & Rydhmer 2000) and increased animal welfare (Damgaard *et al.* 2003). Furthermore, homogeneous animal production would decrease the cost of handling and the production of animals that should result in better profits for

the farmer. A Bayesian selection process started from the second generation for its effects were estimated across generations onwards were the records. The results showed a consistent positive correlation between the birth weight trait and its environmental variability. This could allow an independent selection of the genetic control of the birth weight. Nevertheless, in farm animals, it would be worth confirming any other important traits, such as

On the other hand, birth weight is also a very important trait in some livestock species like rabbit (Bodin *et al.* 2010) or pig (Berard *et al.* 2008) in which birth weight heterogeneity within the litter causes competition and reduces survivability (Damgaard *et al.* 2003; Ibáñez-Escriche *et al.* 2008). The possibility of selection for reduced environmental variability is called canalization (Waddington 1942). A genetic background affecting the variability of a trait, which is different from the mean, would enable a selection on the variability of a trait by reducing the variance and reach homogeneity of the trait (Scheiner & Sober 1991). One way to achieve this could be using genomic software (Ibáñez-Escriche *et al.* 2010) that

genetic parameters for the mean and for the environmental variability and their correspondent breeding values.

Although several authors have added to the knowledge on canalization in several species (SanCristobal *et al.* 2001; Sorensen & Waagepetersen 2003; Ros *et al.* 2004; Ibáñez-Escriche *et al.* 2008b), there are few properly designed selection experiments for environmental variability (Gutiérrez *et al.* 2006; Ibáñez-Escriche *et al.* 2008a). Pun *et al.* (2013) designed a genetic divergent selection experiment in mouse to assay by selecting the environmental variability of the birth weight. However, this experiment failed, because as the authors argued, the trait was attributed to the individual when it should have been assigned to the mother (Pun *et al.* 2013). Moreover, they also identified some anomalous results such as an extreme genetic correlation between the birth trait and its environmental variability, or a too high value for the additive genetic variance of the environmental variability as first warned by Hill & Mulder (2010). Hill & Mulder (2010) reported that typically, the heritability of the environmental variance was under 10%, and its genetic coefficient of variation (CV) was typically 20% or more. According to them, the parameter estimates obtained by Pun *et al.* (2013) would largely be out of the range found for all the heritability estimates and all the coefficients of variation found in the literature.

Consequently, a new divergent selection experiment was designed to check the conclusions reached by Pun *et al.* (2013) that environmental variability of birth weight in mice must be selected via the dam.

Hence, the aim of this paper was to verify whether selection for environmental variability of birth weight could be successful while selecting the genetics of environmental variability attributed to the mother instead of the individual. Genetic parameters and breeding values were estimated using a model including random dam and litter effects. Selection response was assessed by estimating genetic and phenotypic trends of birth weight and its variability in the first seven generations of divergent selection for environmental variability.

## Materials and methods

### Experimental population

The origin of the experiment population was the same as that used for other selection experiments (Fernández and Toro 1999; Gutiérrez *et al.* 2006; Ibáñez-Escriche *et al.* 2008a; Moreno *et al.* 2012; Pun

*et al.* 2013). It was started from a created mouse population originating from a balanced genetic contribution of three inbred mice lines: BALB/c, C57BL and CBA. The three-way crossed population was maintained in panmixia for 40 generations ensuring high levels of both genetic and phenotypic variability.

A divergent selection experiment was designed and performed. The selection criterion of the animals was the predicted breeding value for birth weight environmental variability (PBVv) associated with their mother. Thus, each dam had multiple records. Pregnant females were checked every 24 h during the birth period, and the newborns were weighed and individually identified within the first 24 h after birth.

From the panmictic population described above, a total of 64 males and females were randomly selected to be mated, one male to one female having two litters to evaluate the mothers for the birth weight environmental variability of their offspring.

Pup weight of pups and their environmental variability were considered as maternal traits, and a genetic evaluation was then carried out (some details of the genetic evaluation are included below). An initial selection was carried out to set up the low and high environmental variability lines (abbreviated as low and high lines across the paper) as follows. First, dams were ranked according to their PBVv and then, animals to be mated were selected among their offspring. Thus, to establish the lines, four males and four females were sequentially selected, while available, among the offspring of the best (lowest or highest PBVv), respectively, for the low and the high lines) dams, to complete 43 males and 43 females to be mated within each line. A restriction of no sharing grandparents was imposed on animals to be mated. The resulting mating design was called the standard solution. Instead, an improved solution was thereafter defined by implementing a weighted selection. To achieve this, first the mean coancestry of the 86 selected animals of the standard solution was computed and a simulated annealing algorithm (Fernández & Toro 1999) was used to reach an optimal solution. Then, the improved mating design was established by maximizing the mean genetic breeding value of the progeny by not restricting the size of the offspring to be selected from each mating. Mean coancestry of the improved solution was restricted to be equal or lower than the mean coancestry obtained in the standard solution defined above. The mating design from the improved solution was actually performed. This process was identically followed within lines from the second generation onwards, and all the processes were repeated for seven additional

generations. A scheme of the experimental design is shown in Figure 1.

The selection intensities for each generation and line are shown in Table 1. The final selection intensity was computed by  $i = ((\bar{x}_s - \bar{x}_c)/\sigma_c)$ , where  $\sigma_c$  is the standard deviation (SD) of the predicted breeding values (PBVs) of the candidates for selection, and  $\bar{x}_s$  and  $\bar{x}_c$  are the mean PBV of the selected and candidate animals, respectively. The theoretical selection intensity for the generation establishing the lines was 1.49, corresponding to approximately 17% of proportion selected (the best 10 of 60 mates). The theoretical selection intensity across lines was taken to select a proportion of approximately 25% (selection intensity of 1.27), selecting the best 10 of 40 mates within each line. Taking into account the empirical fertility, 64 (in the founder generation) and 43 (the rest of generations) were set as the number of females to be mated to finally account, respectively, with approximately 60 and 40 available mates giving births. The actual selection intensity was not achieved due to several factors such as reproductive performance, sex ratio

**Table 1** Selection intensity ( $i$ ) and equivalent proportion selected (%) in both high and low lines in all generations selected for environmental birth weight variability

Generation	High		Low	
	$i$	%	$i$	%
Initial	1.9308	7	-1.3699	21
1	1.2446	26	-1.1892	29
2	1.1596	30	-1.2447	26
3	1.2774	25	-1.3255	23
4	1.2280	27	-1.2012	28
5	1.2351	27	-1.0773	34
6	1.0930	34	-1.2530	26
7	1.0792	34	-0.8907	44

within litter, fraternal mating restriction, PBVs distribution and efficacy of weighed selection.

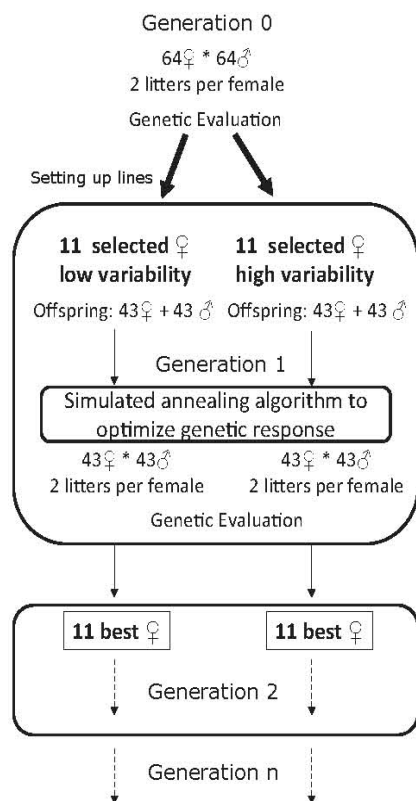
The data of individual birth weight (BW) obtained from all the litters and the whole pedigree that included five generations of the panmictic population were used to evaluate the selected progenitors. Table 2 shows the number of females and litters within line cumulated and per generation along the experiment, and the number of performance and pedigree records, mothers and litters cumulated and per generation. The final evaluation data set contained a total of 10 783 records of BW from 1127 litters of 638 females. The mean  $\pm$  SD for the litter size (newborns) was  $8.84 \pm 2.81$  and for the BW (g)  $1.57 \pm 0.21$ . The total number of individuals included in the analysed pedigree was 10 007.

#### Genetic evaluation

The heteroscedastic model, developed by SanCristobal-Gaudy *et al.* (1998), was used for this study. It is assumed in the model that the environmental variance is heterogeneous and partially under genetic control:

$$y_i = \mathbf{x}_i \mathbf{b} + \mathbf{z}_i \mathbf{a} + \mathbf{w}_i \mathbf{c} + e^{1/2(\mathbf{x}_i \mathbf{b}^* + \mathbf{z}_i \mathbf{a}^* + \mathbf{w}_i \mathbf{c}^*)} \varepsilon_i,$$

where  $y_i$  is the BW of the  $i$  individual; \* indicates the parameters associated with environmental variance;  $\mathbf{b}$  and  $\mathbf{b}^*$  are the vectors of the systematic effects;  $\mathbf{a}$  and  $\mathbf{a}^*$  are the vectors of the direct additive genetic effect of the mother; and  $\mathbf{c}$  and  $\mathbf{c}^*$  are the vectors of the litter effect; and  $\mathbf{x}_i$ ,  $\mathbf{z}_i$  and  $\mathbf{w}_i$  are the incidence vectors for systematic, additive genetic and litter effects, respectively. And finally,  $\varepsilon_i \sim N(0, 1)$ . It must be noted that as defined, the direct genetic effects  $\mathbf{a}$  and  $\mathbf{a}^*$  are maternal effects that also include half of the direct genetic effect of the pup. The  $\mathbf{c}$  and  $\mathbf{c}^*$  vectors are strictly fitting the litter effect unlike models in which



**Figure 1** Scheme of the experiment.

	Initial	1	2	3	4	5	6	7
Females in low line	62 (Initial)	42	40	41	42	43	42	40
Females in high line		41	39	43	42	39	40	42
Litters in low line	123 (Initial)	75	69	68	73	73	73	71
Litters in high line		72	64	73	72	76	73	73
Records	1256	1348	1266	1404	1387	1344	1417	1361
Pedigree	586	1256	1348	1266	1404	1387	1345	1415
Females	62	83	79	84	84	82	82	82
Litters	123	147	133	141	145	149	146	143
Cumulated records	1256	2604	3870	5274	6661	8005	9422	10 783
Cumulated pedigree	586	1842	3190	4456	5860	7247	8592	10 007
Cumulated females	62	145	224	308	392	474	556	638
Cumulated litters	123	270	403	544	689	838	984	1127

**Table 2** Number of females and litters with offspring in low and high environmental variability lines, BW records, pedigree records, females and litters available for the analyses across generations and cumulated

the trait is attributed to the pup, where the litter effects are assumed to be also fitting most of the maternal effect as observed by Ibáñez-Escriche *et al.* (2008a). Both direct and maternal genetic effects were not simultaneously fitted given that there is no software available to solve such a complex heterocedastic model.

The genetic effects  $\mathbf{a}$  and  $\mathbf{a}^*$  are distributed together and are assumed to be Gaussian:

$$\begin{pmatrix} \mathbf{a} \\ \mathbf{a}^* \end{pmatrix} \sim N \left( \begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \mathbf{0} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \sigma_a^2 & \rho\sigma_a\sigma_{a^*} \\ \rho\sigma_a\sigma_{a^*} & \sigma_{a^*}^2 \end{bmatrix} \otimes \mathbf{A} \right),$$

where  $\mathbf{A}$  is the additive genetic relationship matrix;  $\sigma_a^2$  is the additive genetic variance of the trait;  $\sigma_{a^*}^2$  is the additive genetic variance affecting the environmental variance of the trait;  $\rho$  is the coefficient of genetic correlation; and  $\otimes$  denotes the Kronecker product.

The vectors  $\mathbf{c}$  and  $\mathbf{c}^*$  are also assumed to be independent, with  $\mathbf{c} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_c\sigma_c^2)$  and  $\mathbf{c}^* \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_c\sigma_{c^*}^2)$ , where  $\mathbf{I}_c$  is the identity matrix of equal order to the number of litters, and  $\sigma_c^2$  and  $\sigma_{c^*}^2$  are the litter effect variances affecting, respectively, the BW mean and its environmental variability (Ibáñez-Escriche *et al.* 2008a). Covariance between litter effects affecting the trait and its variability was not fitted mainly because there is no software available to solve such a complex model.

The model applied included generation (eight levels), litter size (from 2 to 17, 16 levels), sex (male, female, unknown) and parity number (two levels) as systematic effects in  $\mathbf{b}$  and  $\mathbf{b}^*$ , and the litter (1127 levels) and additive genetic effect (10 007 levels) as random effects besides the residual effect. For each generation, the genetic parameters were estimated and the genetic evaluation was carried out using the accumulated available information at that point. The model was solved using the GSEVM program (Ibáñez-Escriche *et al.* 2010).

### Selection response

Genetic trends of BW trait and its environmental variability were analysed by averaging the predicted breeding values for the trait (PBVs) and for its environmental variability (PBVvs) within line and generation and plotting them against generation.

To obtain descriptive statistics for the phenotypic trends, BW and other within-litter traits such as mean birth weight (MBW), birth weight variance (VAR), birth weight SD and birth weight CV were recorded and analysed under the following model:

$$y_i = \mathbf{x}_i\mathbf{b} + e_i,$$

in which  $y_i$  is either BW, MBW, VAR, SD or CV. Firstly, a model including line\*generation (15 levels), litter size (16 levels) and, in the case of BW, also sex (three levels) as systematic effects in  $\mathbf{b}$  was fitted (Model Ve). The same model but with only line\*generation as systematic effect was fitted to study how correction for other systematic effects can impact the final estimates (model Vr). Marginal posterior distributions of the difference between solutions for different lines but same generation were drawn to infer probabilities of response. The model was solved using the TM program (Legarra 2008) slightly modified to fit this model.

## Results

### Genetic parameter estimates

The mean and SDs of the marginal posterior distributions for the estimated genetic parameters across generations are shown in Table 3. These estimates were performed sequentially for each generation as the data were recorded using all the available information at that point. The parameters became stable only after the

**Table 3** Mean and standard deviation (in brackets) of the marginal posterior distribution for the BW genetic parameters estimated initially and across generations 1–7

	Initial	1	2	3	4	5	6	7
$\sigma_a^2$	0.0569 (0.0118)	0.0323 (0.0048)	0.0252 (0.0033)	0.0059 (0.0015)	0.0057 (0.0013)	0.0055 (0.0011)	0.0052 (0.0010)	0.0052 (0.0009)
$\sigma_c^2$	0.0398 (0.0646)	0.0252 (0.0028)	0.0210 (0.0019)	0.0132 (0.0014)	0.0125 (0.0011)	0.0120 (0.0010)	0.0110 (0.0008)	0.0103 (0.0007)
$\sigma_{a,\sigma}^2$	0.1902 (0.0691)	0.1872 (0.0604)	0.1405 (0.0361)	0.0621 (0.0288)	0.0577 (0.0211)	0.0508 (0.0179)	0.0480 (0.0157)	0.0566 (0.0160)
$\sigma_c^2$	0.3044 (0.0774)	0.3386 (0.0630)	0.2745 (0.0451)	0.2947 (0.0414)	0.2754 (0.0334)	0.2760 (0.0300)	0.2825 (0.0278)	0.2634 (0.0251)
$\rho_{a,\sigma}$	0.7283 (0.2647)	0.4643 (0.2887)	0.1482 (0.2958)	0.2181 (0.2265)	0.2371 (0.2027)	0.2422 (0.1872)	0.3181 (0.1766)	0.2607 (0.1518)

$\sigma_a^2$  and  $\sigma_c^2$  are the additive genetic variance affecting, respectively, the BW mean and its variation;  $\sigma_c^2$  and  $\sigma_c^2$  are the litter effect variances affecting, respectively, the BW mean and its variation; and  $\rho_{a,\sigma}$  is the coefficient of genetic correlation.

third generation as a consequence of the limited information. The final estimates for the last generation show more importance to the litter effect (0.0103 for BW and 0.2634 for its variability) than the additive genetic effect (0.0052 for BW and 0.0566 for its variability), both on the mean trait (twofold) and its variability (four- or fivefold). Also, dispersion of the marginal posterior distributions was much lower for the parameters concerning the mean of trait than those corresponding to its environmental variability, particularly as generations increased. Regarding variability-genetic parameters, and according to the expression developed by Hill & Mulder (2010), heritability of the variability resulted in 0.008 and genetic CV was 0.22. These parameters are within the range of estimates given in the review by Hill & Mulder (2010).

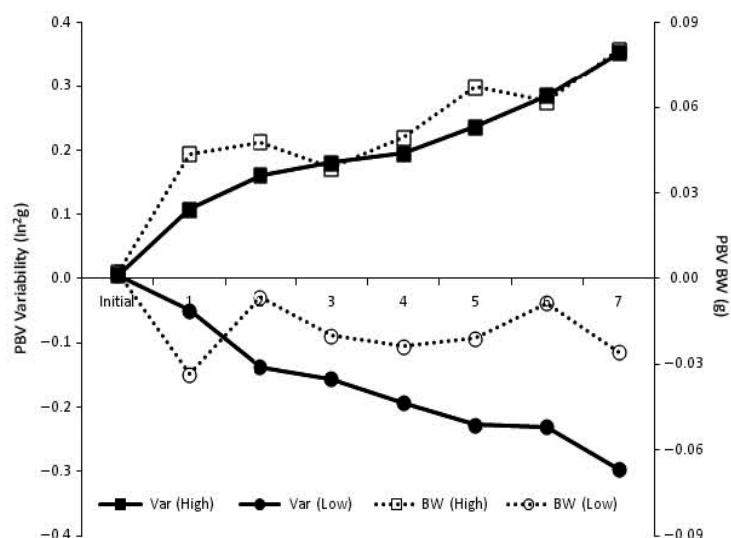
### Genetic trends

Evolution of mean breeding values of PBVs and PBVVs within line and generation are shown in Figure 2. A fairly linear divergent evolution appears for

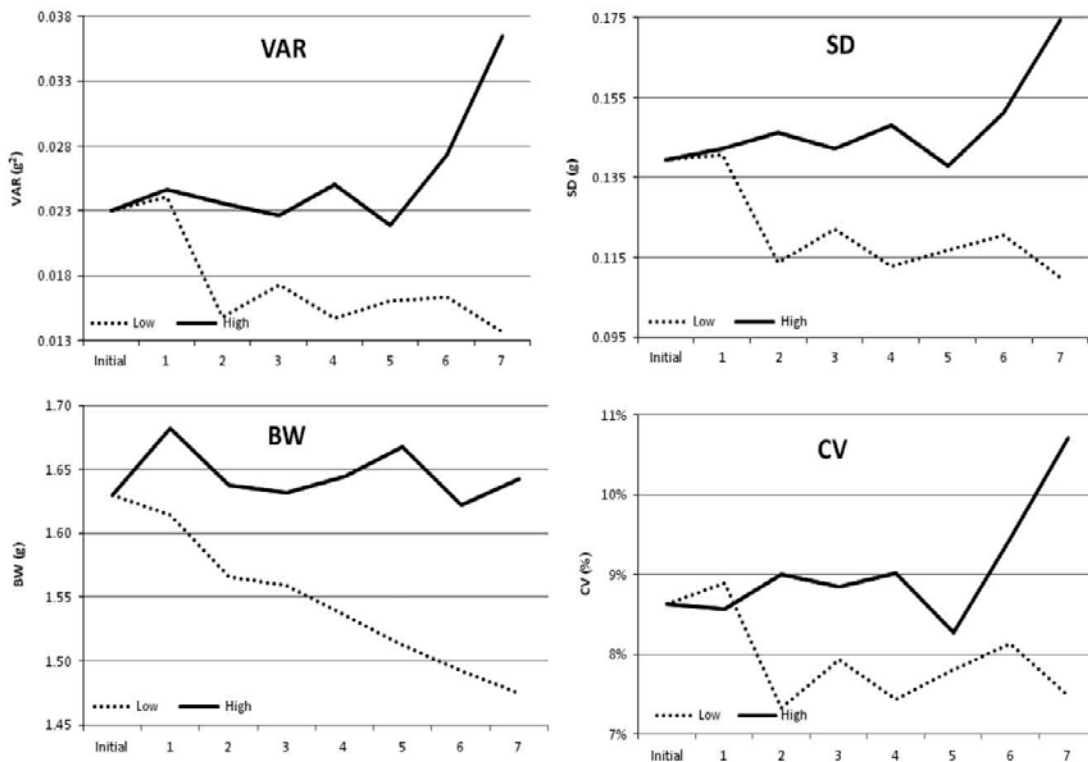
PBVVs as the logical consequence of the selection was carried out with this criterion. Also, a divergent genetic evolution emerged as the consequence of the estimated positive genetic correlation between BW and its environmental variability (0.26) which implied an expected correlated response in the mean of the trait. However, the observed trend for BW appears asymmetric and remained roughly stable in the low line.

### Phenotypic trends

Raw evolution of BW, VAR, SD and CV was inspected by simply averaging each of these traits within line and generation, and plotting the averages against generation (Figure 3). Divergence was observed from the beginning of the experiment even though it was almost imperceptible for VAR and SD, as opposed to CV, when setting up the lines. There was a great divergence in the following generation and keeping the divergence across generations up to the last one in which a new strong divergence emerged. The mean



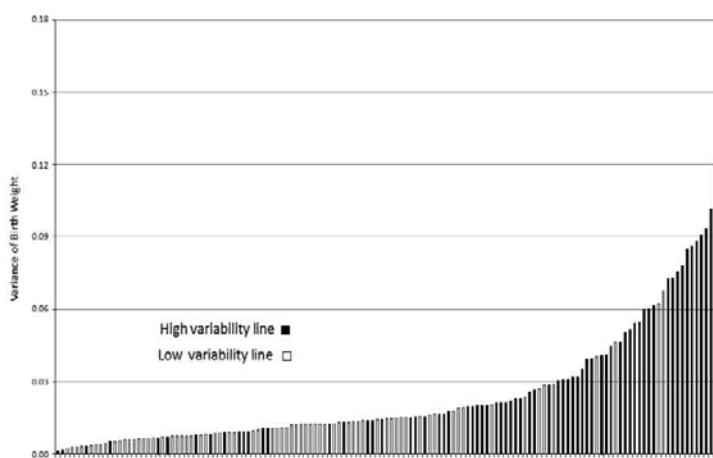
**Figure 2** Mean predicted breeding values for variability of birth weight (PBV\*) and for BW (PBV) across generations.



**Figure 3** Phenotypic trends of mean variance of birth weight (VAR), mean standard deviation of birth weight (SD), mean birth weight (BW) and coefficient of variation of birth weight (CV) across seven generations of selection.

values at the last generation were, respectively, for the high and the low lines, 1.64 and 1.47 for BW, 0.037 and 0.014 for VAR, 0.17 and 0.11 for SD, and 0.107 and 0.075 for CV. Particularly striking was that VAR in the high line was 2.67 times that of the low line. BW diverged from the beginning and during all the generations in a reasonable correlated way as expected from the positive genetic correlation.

their variance and marking the position of those belonging to the different lines (Figure 4). As expected, most of the litters were ranked properly according to its association with the high or the low line. An appreciable response was also observed by ordering the litters of the last generation based on



**Figure 4** Litters of the seventh generation of selection of both high and low variability lines ranked according to the variance of the birth weight.

### Selection responses

Table 4 includes information about the marginal posterior distribution of the difference between lines of each generation, considering VAR, SD, CV, BW and MBW traits, both, when considering or not, models also fitting sex (only for BW), parity and litter size.

The traits addressing the mean of the trait (BW and MBW) seemed to respond in the first generation showing a probability of the difference between lines higher than 98%. The probability of the difference in SD between lines higher than zero became higher than 97% from the second generation, and this probability was 100% for the VAR and CV traits in the last

generation. At the seventh generation, VAR was 167%, SD 59%, BW 11% and CV 43% higher in the high line than in the low line (values extracted from Figure 3).

### Discussion

In this paper, we present genetic parameters and trends for BW in mice, and mainly for environmental variance, in a divergent selection experiment for BW environmental variability when the trait is attributed to the mother of the pup. The experiment for the present study was designed on the basis of the conclusions arrived at from a previous experiment by Pun

**Table 4** Mean (*D*), standard deviation (*SD*), 95% highest posterior density intervals (HPD95%) and probability of *D* > 0 (*P*%) of the marginal posterior distribution of the difference between lines per generation (*G*) for variance of birth weight (VAR), standard deviation of birth weight (SD), coefficient of variation of birth weight (CV), mean (MBW) and individual birth weight (BW), from models fitting also sex (for BW), parity and litter size as systematic effects (*Ve*) or not (*Vr*)

<i>G</i>	<i>Ve</i>	<i>D</i>	<i>SD</i>	HPD <sub>95%</sub>		<i>P</i>	<i>Vr</i>	<i>D</i>	<i>SD</i>	HPD <sub>95%</sub>		<i>P</i>
1	VAR	-0.002	0.004	-0.010	0.006	33	VAR	-0.002	0.004	-0.010	0.006	31
	SD	0.003	0.009	-0.015	0.021	63	SD	0.002	0.009	-0.016	0.020	56
	CV	-0.002	0.006	-0.014	0.009	34	CV	-0.003	0.006	-0.015	0.008	28
	BW	0.075	0.010	0.055	0.095	100	BW	0.069	0.011	0.048	0.091	100
	MBW	0.072	0.031	0.011	0.133	99	MBW	0.063	0.034	-0.003	0.130	97
2	VAR	0.004	0.004	-0.004	0.012	84	VAR	0.005	0.004	-0.003	0.014	89
	SD	0.032	0.010	0.012	0.050	100	SD	0.033	0.010	0.013	0.052	100
	CV	0.017	0.006	0.005	0.029	100	CV	0.017	0.006	0.005	0.029	100
	BW	0.060	0.011	0.039	0.080	100	BW	0.073	0.011	0.051	0.095	100
	MBW	0.058	0.033	-0.007	0.122	96	MBW	0.080	0.036	0.010	0.148	99
3	VAR	0.005	0.004	-0.003	0.013	87	VAR	0.003	0.004	-0.005	0.011	77
	SD	0.019	0.010	0.000	0.037	97	SD	0.020	0.009	0.002	0.038	98
	CV	0.009	0.006	-0.002	0.021	94	CV	0.009	0.006	-0.003	0.021	94
	BW	0.059	0.010	0.039	0.078	100	BW	0.075	0.011	0.054	0.096	100
	MBW	0.104	0.032	0.041	0.166	100	MBW	0.127	0.034	0.059	0.194	100
4	VAR	0.007	0.004	-0.001	0.015	97	VAR	0.009	0.004	0.001	0.017	99
	SD	0.033	0.009	0.014	0.051	100	SD	0.034	0.009	0.016	0.052	100
	CV	0.014	0.006	0.003	0.026	99	CV	0.014	0.006	0.002	0.026	99
	BW	0.086	0.010	0.066	0.106	100	BW	0.103	0.011	0.081	0.125	100
	MBW	0.058	0.032	-0.005	0.119	96	MBW	0.085	0.034	0.020	0.152	99
5	VAR	0.002	0.004	-0.006	0.010	69	VAR	0.005	0.004	-0.004	0.013	87
	SD	0.019	0.009	0.001	0.037	98	SD	0.021	0.009	0.003	0.039	99
	CV	0.005	0.006	-0.007	0.016	79	CV	0.005	0.006	-0.007	0.016	79
	BW	0.116	0.010	0.096	0.136	100	BW	0.141	0.011	0.120	0.163	100
	MBW	0.138	0.031	0.076	0.200	100	MBW	0.159	0.033	0.095	0.225	100
6	VAR	0.009	0.004	0.001	0.017	98	VAR	0.013	0.004	0.005	0.020	100
	SD	0.025	0.009	0.006	0.044	100	SD	0.029	0.009	0.011	0.047	100
	CV	0.014	0.006	0.002	0.026	99	CV	0.014	0.006	0.002	0.025	99
	BW	0.049	0.010	0.029	0.069	100	BW	0.099	0.011	0.078	0.121	100
	MBW	0.052	0.032	-0.012	0.115	95	MBW	0.122	0.034	0.054	0.188	100
7	VAR	0.020	0.004	0.012	0.028	100	VAR	0.023	0.004	0.015	0.032	100
	SD	0.064	0.009	0.046	0.083	100	SD	0.064	0.009	0.046	0.083	100
	CV	0.035	0.006	0.023	0.046	100	CV	0.032	0.006	0.020	0.044	100
	BW	0.115	0.010	0.095	0.135	100	BW	0.143	0.011	0.122	0.165	100
	MBW	0.137	0.032	0.073	0.199	100	MBW	0.198	0.034	0.130	0.265	100

*et al.* (2013), showing that the BW environmental variability should be considered as a maternal trait. Pun *et al.* (2013) showed that, if the BW was assigned to the individual, the additive genetic variance of the environmental variability and the genetic correlation between the trait and its environmental variability would be estimated out of the expected range for them according to the revision by Hill & Mulder (2010). But these parameters would be correctly estimated if the BW and its environmental variability were attributed to the mother. Furthermore, selection accuracy is likely to be higher in the parental generations (dams) than in the offspring generation individuals, given that the former generations include their own information on the trait, information on their ascendants and that on their descendants. Besides, there are many records attributed to the same dam. This is likely to make selection of dams more effective compared to the selection of the offspring. The content of this paper centres on analysing how the experiment evolved after seven generations of divergent selection.

The absolute values of the additive genetic variance for the trait assigned to the mother resulted in half of that estimated by Pun *et al.* (2013) in a mice population with a common origin while litter variance became similar. Regarding parameters concerning variability, genetic variance was much smaller while the litter component was similar. The mean of the marginal posterior distribution of the genetic correlation between BW and its environmental variability resulted in 0.26, lower than that of 0.48 estimated by Pun *et al.* (2013) for the same trait under the same model and for a population with a common origin. The fairly low magnitude of this correlation was a satisfying result because a high correlation, either positive or negative, would imply that PBVVs was strongly influenced by PBVs as these predictions include less noise. Note that this genetic correlation was estimated to be 0.73 when splitting the lines and that only from the second generation, it approached lower magnitudes.

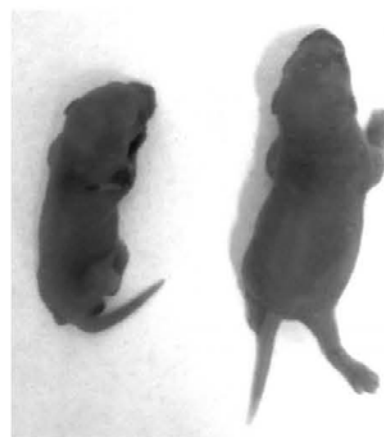
On the other hand, one must be careful about the relatively high SD of its marginal posterior distribution. Therefore, it is important to note that PBVs and PBVVs in each generation depended on the genetic parameters estimates and these seemed not to be reliable up to the third generation, at which time they became stable. Gutiérrez *et al.* (2006) also found extreme genetic correlation (0.97) between the MBW and its environmental variability also considering the trait as a maternal effect. This estimate is in fact incomparable given that working on MBW leads to

studying the environmental variability between litters, whereas when this model is applied for individual birth weight what the analysis is accounting for is the within-litter variability (Pun *et al.* 2013). In addition to the genetic correlation, another identified checkpoint is the magnitude of the additive genetic component regarding environmental variability (Hill & Mulder 2010; Pun *et al.* 2013). Genetic CV of the environmental variability can be approximated by the squared root of  $\sigma_{a^*}^2$  (Hill & Mulder 2010). This parameter was from 0.19 in the first generation to become stable around 0.05 in the fourth to seventh generation. While this value is the lowest when compared with that reviewed by Hill & Mulder (2010), it seems simply to provide information about a low genetic variance of the environmental variability with its consequent low expected response to genetic selection.

After a first inspection of the evolution of the experiment, the genetic (Figure 2) and phenotypic (Figure 3) trends and the differences between lines after seven generations led to the conclusion that genetic control of the environmental variance for birth weight was possible by artificial selection in mice. As an example, two animals with extreme weight belonging to the same litter are shown in Figure 5.

Damgaard *et al.* (2003) also concluded that in pigs, the maternal genetic variance and heritability found for within-litter SD in BW indicated that genetic improvement of this trait by selective breeding was possible.

Closer inspection of Figure 3 enabled us to unravel some particular issues. For example, in the initial generation when lines split, the success in the divergent selection for environmental variability seemed



**Figure 5** Example of mice born with extreme weights (1.15 and 2.06 g) in the same litter of the high variability line.

too weak. But there was a clear divergence for BW, originating an unwanted response in CV. As postulated above, this seemed to have been due to the high estimated genetic correlation at this point of the experiment (0.73), leading most of the weight used by the model to imply that PBVs were coming from their correlated PBV. This is because modelling the environmental variance is subject to much more noise than when modelling for the mean of the trait. For example, the same variance can appear in a litter of eight pups when all of them differ by 0.1 g, or when all of them have identical weight except one with 0.7 g less. The first scenario is a clear variable litter, and the second scenario is a homogeneous litter with the birth of a runt. The reason for the variance of the second litter is probably not related with the fitted maternal influence. However, this mother will be discarded in the low line and selected in the high line, with the aggravating weighted selection that will imply selecting as many as possible individuals from its litter.

Another example of noise is that originating from the litter size. Higher litter sizes are linked to smaller variance, and this is expected to be partially corrected by fitting the corresponding systematic effect in the model. But there is another influence of litter size. If a female tended to give high variability litters, and if the litter size is small, all animals can be of a similar size by chance, but if the litter size was larger, the animals will tend to be born with different weights.

Even though the first generation was with the strongest selection intensity, this effort was really applied on the mean of the trait and not on the environmental variability as desired. Unfortunately, this genetic correlation, as the other genetic parameters, only became stable, and therefore reliable, in the third generation, when the number of records approached 4000. Given this observation, and in the light of the results by Pun *et al.* (2013), if, when using the model by SanCristobal-Gaudy *et al.* (1998), the genetic correlation between the trait and its variability was extreme, the use of the genetic value for the variability will achieve a result in response to the mean of the trait, but the result for variability will be doubtful.

The evolution of the difference of SD between lines across generations was 0.003, 0.032, 0.019, 0.033, 0.019, 0.025 and 0.064 that seem to be a premature result but keeping the divergence for five additional generations finally to arrive at a pronounced increase in the divergence (Figure 3). A result that seems to be clear but it is also necessary to have many more generations to establish whether this result was at the ini-

tial stage of the experiment, or whether this was a continuous result that was obtained for each generation as Figure 2 seems to demonstrate. After four generations of selection for birth weight environmental variability in rabbits, Garreau *et al.* (2008) also showed a strong divergence at the generation splitting the lines but without a posterior increase in the divergence. Argente *et al.* (2012) reported successful divergent selection after five generations for residual variance of litter size, but the maximum difference between lines appeared at the third generation and then decreased again to remain two-thirds of that value for two additional generations.

Anyway, nature is probably much more complex than the pure additive model fitted to analyse the variability, and it seems that this particular model somehow fails in this type of trait. In fact, when thinking of the possible causes of the efficacy of the selection process, multiple causes are at play such as those related to the morphology of the uterus (Bolet *et al.* 2007), litter size (Argente *et al.* 2012), survivability (Mesa *et al.* 2006) and many more other causes.

On the other hand, underlying mechanisms of genetic heterogeneity are still unclear. Rönnegård & Valdar (2011, 2012) demonstrated the presence of major genes controlling the phenotypic variance on simulated and real F2 intercrosses, referring to these as vQTL. They also illustrated the connection between vQTL and QTL involved in epistasis, explaining how these concepts overlap. Environmental variability should therefore be called residual variability given that the fitted model operates on the residual and some non-environmental underlying genetic mechanisms could be involved.

Taking into account that selecting to modify the environmental variability seems to be feasible, an important point is to clarify whether such selection is beneficial, whether it is interesting to increase or decrease the variability and what applications and implications are involved. In general, homogeneity has been associated with productivity. Bolet *et al.* (2007) affirmed that reducing the heterogeneity might be useful for the rabbit industry, as it would induce lower mortality, as a result of the loss of the weakest animals. These authors cite other references who suggest that heterogeneous litters would be more prone to diseases that infect the other pups in the litter (Poignier *et al.* 2000). However, grading birth weight and fostering methods would improve pre-weaning survival (Perrier 2003). Survivability is also a key trait in animal production that might be affected by differences in variability. Also, losses from birth to weaning were moderately genetically linked with an

increase in the within-litter variability in birth weight of pigs (Damgaard *et al.* 2003; Wolf *et al.* 2008). In addition, selecting for the capacity of sows to give birth to homogeneous litters might be advantageous for piglet growth and litter homogeneity at weaning (Damgaard *et al.* 2003). Moreover, in the successful divergent selection experiment for BW in rabbits by Bolet *et al.* (2007), a favourable correlated response for litter size at weaning and for survival from birth to weaning was also observed, but differences between lines in litter size at birth were inappreciable. Other authors have also reported higher mortality on heterogeneous litters than on homogenous ones in rabbits (Poigner *et al.* 2000) and in pigs (Mesa *et al.* 2006). Argente *et al.* (2012) found that environmental variance of litter size appeared to be negatively correlated with litter size after three generations of divergent selection in rabbits, showing that the relationship between homogeneity and litter size must be studied in each case.

A final point worth mentioning refers to the relationship between homogeneity and robustness. This term is usually controversial given that the meaning of robustness in the animal genetic context can point to two different concepts. The first considers the robustness as an ability to maintain a global production level in stressful environments. This is has been partially explained because it is mainly related to the role of the corticotrop axis. The second meaning defines the robustness as the ability to maintain the expression of a given trait with a low variability in different environments (Bodin *et al.* 2010). Obviously, the second definition of the term is closely linked to the selection aimed at reducing the variability, a concept called canalization. The relationship between the homogeneity and the robustness in the first cited meaning remains to our knowledge unexplored. Another interesting topic is the animal welfare. García *et al.* (2012) have found evidence of a relationship between homogeneity and animal welfare by measuring reactive protein, haptoglobin and amyloid A in does within both lines of the divergent selection experiment for variability of litter size in rabbits (Argente *et al.* 2012), but results were inconclusive.

To conclude, even though satisfactory results were obtained in this experiment, the small limitation already reported by Pun *et al.* (2013) cannot be ignored. The BW trait seems to be partially under individual genetic control but not only under maternal control. Unfortunately, we do not have the software that can solve the model by SanCristobal-Gaudy *et al.* (1998) with both direct and maternal genetic

effects thus affecting the mean and the variability of the trait.

Genetic control of the birth weight environmental variability has been shown to be possible in mice. Before applying our results directly on farm animals, it would be worthwhile to confirm any implications on other traits, such as robustness, longevity and welfare.

### Acknowledgements

This manuscript was partially funded by a grant from the Spanish Government (AGL2008-00794). The experiment will be continued with partial funding of Feed-agene and a grant from MEC- INIA (RTA2014-00015-C02-01).

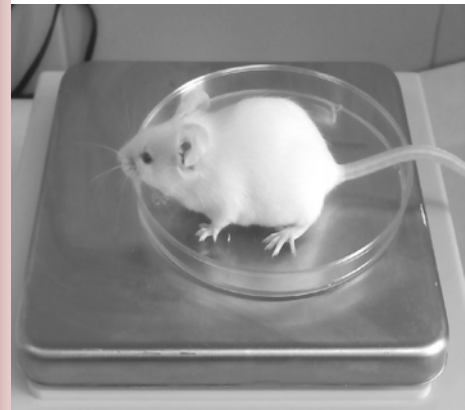
### References

- Argente M.J., García M.L., Muelas R., Blasco A. (2012) Divergent selection for residual variance of litter size. In: 10th World Rabbit Congress, Sharm El-Sheikh, Egypt, pp. 97–101.
- Berard J., Kreuzer M., Bee G. (2008) Effect of litter size and birth weight on growth, carcass and pork quality, and their relationship to postmortem proteolysis. *J. Anim. Sci.*, **86**, 2357–2368.
- Bodin L., Bolet G., García M., Garreau H., Larzul C., David I. (2010) Robustesse et canalisation, vision de généticiens. *INRA Prod. Anim.*, **23**, 11–22.
- Bolet G., Gaffean H., Joly T., Theau-Clement M., Fagheres J., Hurtaud J., Bodin L. (2007) Genetic homogenisation of birth weight in rabbits: indirect selection response for uterine horn characteristics. *Livest. Sci.*, **111**, 28–32.
- Damgaard L., Rydhmer L., Lovendahl P., Grandinson K. (2003) Genetic parameters for within-litter variation in piglet birth weight and change in within-litter variation during suckling. *J. Anim. Sci.*, **81**, 604–610.
- Fernández J., Toro M. (1999) The use of mathematical programming to control inbreeding in selection schemes. *J. Anim. Breed. Genet.*, **116**, 447–466.
- García M.L., Argente M.J., Muelas R., Birlanga V., Blasco A. (2012) Effect of divergent selection for residual variance of litter size on health status and welfare. In: 10th World Rabbit Congress, Sharm El-Sheikh, Egypt, pp. 103–106.
- Garreau H., Bolet G., Larzul C., Robert-Granie C., Saleil G., SanCristobal M., Bodin L. (2008) Results of four generations of a canalising selection for rabbit birth weight. *Livest. Sci.*, **119**, 55–62.
- Gutiérrez J.P., Nieto B., Piqueras P., Ibañez N., Salgado C. (2006) Genetic parameters for canalisation analysis of

- litter size and litter weight traits at birth in mice. *Genet. Sel. Evol.*, **38**, 445–462.
- Hill W.G., Mulder H.A. (2010) Genetic analysis of environmental variation. *Genet. Res.*, **92**, 381–395.
- Högberg A., Rydhmer L. (2000) A genetic study of piglet growth and survival. *Acta Agric. Scand. Sect. A Anim. Sci.*, **50**, 300–303.
- Ibáñez-Escriche N., Sorensen D., Waagepetersen R., Blasco A. (2008b) Selection for environmental variation: a statistical analysis and power. *Genetics*, **180**, 209–226.
- Ibáñez-Escriche N., Moreno A., Nieto B., Piqueras P., Salgado C., Gutiérrez J.P. (2008a) Genetic parameters related to environmental variability of weight traits in a selection experiment for weight gain in mice; signs of correlated canalised response. *Genet. Sel. Evol.*, **40**, 279–293.
- Ibáñez-Escriche N., García M., Sorensen D. (2010) GSEVM v. 2: MCMC software to analyze genetically structured environmental variance models. *J. Anim. Breed. Genet.*, **127**, 249–251.
- Legarra A. (2008) TM Threshold Model (available at: <http://acteon.webs.upv.es/>; last accessed 3 September 2014).
- Mesa H., Safranski T.J., Cammack K.M., Weaber R.L., Lamberson W.R. (2006) Genetic and phenotypic relationships of farrowing and weaning survival to birth and placental weights in pigs. *J. Anim. Sci.*, **84**, 32–40.
- Moreno A., Ibáñez-Escriche N., García-Ballesteros S., Salgado C., Nieto B., Gutiérrez J.P. (2012) Correlated genetic trend in the environmental variability of weight traits in mice. *Livest. Sci.*, **148**, 189–195.
- Mormede P., Terenina E. (2012) Molecular genetics of the adrenocortical axis and breeding for robustness. *Domest. Anim. Endocrinol.*, **43**, 116–131.
- Perrier G. (2003) Influence de l'homogénéité de la portée sur la croissance et la viabilité des lapereaux de faible poids à la naissance. In: 10èmes Journées de la recherche cynicole, Paris, France, pp. 119–122.
- Poigner J., Szendrő Zs., Levai A., Radnai I., Biro-Nemeth E. (2000) Effect of birth weight and litter size on growth and mortality in rabbit. *World Rabbit Sci.*, **8**, 103–109.
- Pun A., Cervantes I., Nieto B., Salgado C., Pérez-Cabal M.A., Ibáñez-Escriche N., Gutiérrez J.P. (2013) Genetic parameters for birth weight environmental variability in mice. *J. Anim. Breed. Genet.*, **130**, 404–414.
- Rönnegård L., Valdar W. (2011) Detecting major genetic loci controlling phenotypic variability in experimental crosses. *Genetics*, **188**, 435–447.
- Rönnegård L., Valdar W. (2012) Recent developments in statistical methods for detecting genetic loci affecting phenotypic variability. *BMC Genet.*, **13**, 63–447.
- Ros M., Sorensen D., Waagepetersen R., Dupont-Nivet M., SanCristobal M., Bonnet J.C., Mallard J. (2004) Evidence for genetic control of adult weight plasticity in the snail *Helix aspersa*. *Genetics*, **168**, 2089–2097.
- SanCristobal M., Bodin L., Elsen J.M., Chevalet C. (2001) Genetic components of litter size variability in sheep. *Genet. Sel. Evol.*, **33**, 249–271.
- SanCristobal-Gaudy M., Elsen J., Bodin L., Chevalet C. (1998) Prediction of the response to a selection for canalisation of a continuous trait in animal breeding. *Genet. Sel. Evol.*, **30**, 423–451.
- Scheiner S.M., Lyman R.F. (1991) The genetics of phenotypic plasticity. II. Response to selection. *J. Evol. Biol.*, **4**, 23–50.
- Sorensen D., Waagepetersen R. (2003) Normal linear models with genetically structured residual variance heterogeneity: a case study. *Genet. Res.*, **82**, 207–222.
- Waddington C.H. (1942) Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*, **150**, 563–565.
- Wolf J., Žakova E., Groeneveld E. (2008) Within-litter variation of birth weight in hyperprolific Czech Large White sows and its relation to litter size traits, still-born piglets and losses until weaning. *Livest. Sci.*, **115**, 195–205.



## 5. ARTÍCULO 2





**CORRELATED GENETIC TRENDS FOR PRODUCTION AND WELFARE TRAITS IN A  
MOUSE POPULATION DIVERGENTLY SELECTED FOR BIRTH WEIGHT  
ENVIRONMENTAL VARIABILITY**

**Animal (2016), 10(11), 1770-1777**

N. Formoso-Rafferty<sup>1</sup>, I. Cervantes<sup>1</sup>, N. Ibáñez-Escriche<sup>2</sup> and J.P. Gutiérrez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria, Avda. Puerta de Hierro  
s/n, E-28040-Madrid, Spain

<sup>2</sup>Genètica i Millora Animal, Centre IRTA Lleida, E-25198-Lleida, Spain

**ISSN:** 1751-7311

**IMPACT FACTOR:** 2.056

**CATEGORY RANKING:** 4/58

**CATEGORY:** Agricultural, Dairy and Animal Science

**(Received 1 October 2015; accepted 1 March 2016)**

\*Corresponding author: J.P. Gutiérrez, Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria, Avda. Puerta de Hierro s/n, E-28040-Madrid, Spain. Phone and Fax: +34913943767. E-mail: [gutgar@vet.ucm.es](mailto:gutgar@vet.ucm.es)





## Correlated genetic trends for production and welfare traits in a mouse population divergently selected for birth weight environmental variability

N. Formoso-Rafferty<sup>1</sup>, I. Cervantes<sup>1</sup>, N. Ibáñez-Escriche<sup>2</sup> and J. P. Gutiérrez<sup>1†</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria, UCM, Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid, Spain; <sup>2</sup>Genètica i Millora Animal – Centre IRTA\_Lleida, 25198 Lleida, Spain

(Received 1 October 2015; Accepted 1 March 2016)

*The objective of this work was to study the changes that, selecting for environmental variability of birth weight (BW), could bring to other interesting traits in livestock such as: survivability at weaning (SW), litter size (LS) and weaning weight (WW), their variability assessed from standard deviations of LS, standard deviation of WW (SDWW) and also the total litter weight at birth (TLBW) and total litter weight at weaning. Data were registered after eight generations of a divergent selection experiment for BW environmental variability in mice. Genetic parameters and phenotypic and genetic evolution were assessed using linear homoscedastic and heteroscedastic models in which the traits were attributed to the female, except BW and WW that were in some models also attributed to the pup. Genetic correlation between the trait and variability levels was  $-0.81$  for LS and  $-0.33$  for WW. Clear divergent phenotypic trends were observed between lines for LS, WW and SDWW. Although animals were heavier in the high line, TLBW and at weaning was greater in the low line. Despite the negative genetic correlation that was obtained, SDWW was also higher in the high line. Heritabilities were 0.21 and 0.06, respectively, for LS and SW. Both phenotypic and genetic trends showed clear superiority of the low line over the high line for these traits, but inferior for WW. Heteroscedastic model performed similar to the homoscedastic model when there was enough information. Considering LS and survival, the low line was preferred from a welfare point of view, but its superiority from the productivity perspective was not clear. Robustness seemed higher as shown by a low variation and having a benefit to the animal welfare, but this still remains unclear. It was concluded that low variation benefits the welfare of animals.*

**Keywords:** canalisation, robustness, genetic trends, mice

### Implications

Genetic selection to decrease environmental variability of birth weight (BW) improves robustness in the sense of achieving higher survivability and litter size (LS) in mice. This will probably be the same in prolific livestock species like pigs or rabbits. Selecting directly on standard deviation could be possible to achieve.

### Introduction

The homogeneity of traits in animals, and particularly homogeneity of body weight, has become important in recent years (Moreno *et al.*, 2011). Several studies have shown evidence of heterogeneity in the residual variance in different livestock species (Högberg and Rydhmer, 2000;

Jaffrezic *et al.*, 2000), and statistical evidence of genetic control of trait homogeneity for farm animals has also been demonstrated (Hill and Mulder, 2010). In addition, selecting for modifying the environmental variability in mammals has been shown to be possible in selection experiments in rabbits (Garreau *et al.*, 2008) and mice (Formoso-Rafferty *et al.*, 2015). Rabbits and mice were chosen as experimental mammals in selection experiments because of their short generation interval and any conclusions based on these populations can easily be extrapolated to other livestock (Hill and Caballero, 2000).

Divergent selection experiments are useful to examine the feasibility of selecting traits of interest. Direct and correlated responses can be studied by comparing the means of high and low lines for traits of interest and for different traits after selection (Zomeño *et al.*, 2013).

Recently, Formoso-Rafferty *et al.* (2015) reported a successful

Formoso-Rafferty, Cervantes, Ibáñez-Escriche and Gutiérrez

variability of BW. This success in modifying environmental variability for BW could be accompanied by changes in other interesting productive traits (Moreno *et al.*, 2011). Within this context some authors had previously reported relationships between homogeneity in weight and important traits such as fertility or LS (Bolet *et al.*, 2007; Larzul *et al.*, 2014), and robustness traits such as welfare (Mormede and Terenina, 2012) or survival (Högberg and Rydhmer, 2000; Damgaard *et al.*, 2003; Garreau *et al.*, 2008). Therefore, before implementing the environmental variability of BW as a target trait in a breeding scheme, knowledge about the impact of this kind of selection in other traits would be needed.

The objective of this work was to study the changes that selecting for environmental variability can bring to other interesting traits in livestock such as survivability, LS and weaning weight (WW).

## Material and methods

### Data

Data proceeded from the successful divergent selection experiment conducted to modify the environmental variability of BW by Formoso-Rafferty *et al.* (2015). The experiment started from a created mouse population originating from a balanced genetic contribution of three inbred mice lines: BALB/c, C57BL and CBA. The three-way cross-population was previously maintained in panmixia during 40 generations ensuring high levels of both genetic and phenotypic variability. This high-variability population was also the origin for other selection experiments (Fernández *et al.*, 1998; Gutiérrez *et al.*, 2006; Ibáñez-Escriche *et al.*, 2008; Moreno *et al.*, 2011; Pun *et al.*, 2013). To set up the low and high-variability lines, initially a total of 64 males and females were randomly mated one male to one female having two litters in order to evaluate the mothers for the environmental BW variability of their offspring. A total of 43 male and female offsprings from ten mothers with the highest and lowest predicted genetic value for BW environmental variability were selected to establish the first generation of the high and low-variability lines. This process was followed within line over seven additional generations. This procedure was improved by implementing weighted selection by allowing more descendants from the best litters if mean coancestry was not increased. A simulated annealing (Formoso-Rafferty *et al.*, 2015) was used to reach the optimal solution. Individual inbreeding coefficients were controlled by avoiding mating between animals sharing grandparents. More details of the selecting process can be found in Formoso-Rafferty *et al.* (2015).

LS and survivability at weaning (SW) for each parturition were recorded across the experiment. Individual BW and WW was also recorded across generations. Phenotypic standard deviations of LS (SDLS) within female, and standard deviations WW (SDWW) within litter, were also considered as traits and afterwards analysed. Note that only two records of LS were used to calculate SDLS when available, and that single litters of the same female were used to analyse LS, but

removed to analyse SDLS. Finally, total litter weight at birth (TLBW) and total litter weight at weaning (TLWW) were also registered to simultaneously account for, in a unique integrated trait, LS and BW in the TLBW and LS, WW and SW in the TLWW. The mean of the traits and number of records are shown in Table 1. The pedigree file contained 12 637 records including five generations of the panmictic population.

### Models

Three different models were used to analyse the traits. First, a classical homoscedastic model (Model HO<sub>m</sub>) was used to estimate variance components and to predict breeding values for LS, SW, WW, SDLS, SDWW, TLBW and TLWW with the following equation:

$$y_i = x_i \mathbf{b} + \mathbf{w}_i \mathbf{m} + \mathbf{v}_i \mathbf{c} + \mathbf{e}$$

where  $y_i$  is either LS, SW, WW, SDLS, SDWW, TLBW or TLWW of the individual  $i$ ,  $\mathbf{b}$  the vectors of the systematic effects;  $\mathbf{m}$  the vector of the direct genetic effect of the female (the mother when the record belongs to the pup) and  $\mathbf{c}$  (not fitted for SDLS) the vector for the permanent environmental effect (litter effect for WW);  $x_i$ ,  $\mathbf{w}_i$  and  $\mathbf{v}_i$  are the incidence vectors for systematic, animal and permanent effects, respectively. The genetic effect  $\mathbf{m}$  is Gaussian with  $\mathbf{m} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{A}\sigma_m^2)$ , where  $\mathbf{A}$  is the additive genetic relationship matrix and  $\sigma_m^2$  is the additive genetic variance of the female effect, the vector  $\mathbf{c}$  is assumed to be independent, with  $\mathbf{c} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_c\sigma_c^2)$  where  $\mathbf{I}_c$  is the identity matrix of equal order to the number of mothers and  $\sigma_c^2$  is the permanent environmental variance, and the vector  $\mathbf{e}$  is assumed to be independent, with  $\mathbf{e} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_e\sigma_e^2)$ , and  $\sigma_e^2$  is the residual variance. The fitted systematic effects were the same across models and are described below.

The second model was a homoscedastic direct-maternal animal model (Model HO<sub>d</sub>) that was used to analyse BW and WW:

$$y_i = x_i \mathbf{b} + \mathbf{w}_i \mathbf{m} + \mathbf{v}_i \mathbf{c} + \mathbf{e}$$

with all the model definitions as the previous model, but  $\mathbf{a}$  being the vector of the direct genetic effect of the pup and

**Table 1** Number of records, animals in the pedigree, dams, litters and mean and standard deviation for eight analysed traits

Traits	Records	Animals	Dams	Litters	Mean $\pm$ SD
LS	1266	11 393	721	1266	9.72 $\pm$ 2.92
SW	1266	11 393	722	1266	85.29 $\pm$ 21.73
BW	12 051	12 637	1265	1265	1.57 $\pm$ 0.21
WW	10 587	12 637	712	1232	11.28 $\pm$ 2.25
SDLS	472	11 393	472	472	2.16 $\pm$ 1.48
SDWW	1223	11 393	707	1223	1.11 $\pm$ 0.56
TLBW	1266	11 393	720	1266	14.93 $\pm$ 4.32
TLWW	1232	11 393	712	1232	96.92 $\pm$ 27.52

LS = litter size (newborns); SW = survivability at weaning (%); BW = birth weight (g); WW = weaning weight (g); SDLS = standard deviation of litter size (newborns); SDWW = standard deviation of weaning weight (g); TLBW = total litter birth weight (g); TLWW = total litter weaning weight (g).

## Correlated trends for birth weight variability

$\mathbf{m}$  the maternal genetic effect of its dam,  $\mathbf{c}$  the vector for the maternal permanent environmental effect;  $\mathbf{z}_i$ ,  $\mathbf{w}_i$  and  $\mathbf{v}_i$  are the incidence vectors for  $\mathbf{a}$ ,  $\mathbf{m}$  and  $\mathbf{c}$ , respectively. The genetic effects  $\mathbf{a}$  and  $\mathbf{m}$  are Gaussian with

$$\begin{bmatrix} \mathbf{a} \\ \mathbf{m} \end{bmatrix} \sim N\left(\begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \mathbf{0} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \mathbf{A}\sigma_a^2 & \mathbf{A}\sigma_{am} \\ \mathbf{A}\sigma_{am} & \mathbf{A}\sigma_m^2 \end{bmatrix}\right)$$

where  $\mathbf{A}$  is the additive genetic relationship matrix and  $\sigma_a^2$  and  $\sigma_m^2$  are, respectively, the direct and maternal additive genetic variances and  $\sigma_{am}$  the genetic covariance between both genetic effects.

The third model was the heteroscedastic model (Model HE) developed by SanCristobal-Gaudy *et al.* (1998) which assumes that the environmental variance is heterogeneous and partially under genetic control, and was used to analyse LS and WW traits:

$$y_i = \mathbf{x}_i\mathbf{b} + \mathbf{w}_i\mathbf{m} + \mathbf{v}_i\mathbf{c} + e^{1/2(\mathbf{x}_i\mathbf{b}^* + \mathbf{w}_i\mathbf{m}^* + \mathbf{v}_i\mathbf{c}^*)} \epsilon_i$$

where  $y_i$  is either LS of the female  $i$  and WW of the mother  $i$  of the pup, \* indicates the parameters associated with environmental variance;  $\mathbf{b}$  and  $\mathbf{b}^*$  are the vectors of the systematic effects;  $\mathbf{m}$  and  $\mathbf{m}^*$  the vectors of the direct genetic effect of the mother, and  $\mathbf{c}$  and  $\mathbf{c}^*$  the vectors of the litter effect;  $\mathbf{x}_i$ ,  $\mathbf{w}_i$  and  $\mathbf{v}_i$  are the incidence vectors for systematic, animal and litter effects, respectively. Finally,  $\epsilon_i \sim N(0, 1)$ . The genetic effects  $\mathbf{m}$  and  $\mathbf{m}^*$  are distributed together and are assumed to be Gaussian:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{m} \\ \mathbf{m}^* \end{bmatrix} \sim N\left(\begin{bmatrix} \mathbf{0} \\ \mathbf{0} \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \sigma_m^2 & \rho\sigma_m\sigma_{m^*} \\ \rho\sigma_m\sigma_{m^*} & \sigma_{m^*}^2 \end{bmatrix} \otimes \mathbf{A}\right)$$

where  $\mathbf{A}$  is the additive genetic relationship matrix;  $\sigma_m^2$  the maternal additive genetic variance of the trait;  $\sigma_{m^*}^2$  the maternal additive genetic variance affecting environmental variance of the trait;  $\rho$  the coefficient of genetic correlation; and  $\otimes$  denotes the Kronecker product. The vectors  $\mathbf{c}$  and  $\mathbf{c}^*$  are also assumed to be independent, with  $\mathbf{c} \sim N(0, \mathbf{I}_c\sigma_c^2)$  and  $\mathbf{c}^* \sim N(0, \mathbf{I}_{c^*}\sigma_{c^*}^2)$  where  $\mathbf{I}_c$  is the identity matrix of equal order to the number of litters and  $\sigma_c^2$  and  $\sigma_{c^*}^2$  are the litter effect variances affecting, respectively, the mean of the trait and its environmental variability (Ibáñez-Escriche *et al.*, 2008). The systematic effects ( $\mathbf{b}$  and/or  $\mathbf{b}^*$ ) of the applied models included generation (eight levels), LS (from 2 to 17, 16 levels) except for LS and SDLS, sex (male and female for WW and also unknown for BW) and parity number (two levels). There were 1232 levels of permanent environmental effects ( $\mathbf{c}$ ) with 1232 levels of litters, and 12 637 levels of additive genetic effects or 11 393 when traits were assigned to the mother. Model HE was used in the experiment with data from Formoso-Rafferty *et al.* (2015) to predict the breeding values for BW environmental variability.

Genetic parameters under both models  $\text{HO}_m$  and  $\text{HO}_0$  were estimated by using TM software (Legarra, 2008). The Model HE was fitted by using the GSEVM programme (Ibáñez-Escriche *et al.*, 2010). The results for each model were computed by averaging the results obtained from chains of Monte Carlo (Markov chain Monte Carlo (MCMC)) samples after running 1 000 000 iterations sampling one of each

100 iterations, and discarding the first 100 000. Genetic trends for the three models were analysed by averaging the predicted breeding values within line and generation and plotting them against generation.

For statistical inferences, LS, SW, WW, SDLS, SDWW, TLBW and TLWW were also analysed under a simple least squared model:

$$y_i = \mathbf{x}_i\mathbf{b} + \mathbf{e}_i$$

in which  $y_i$  was either one of LS, SW, WW, SDLS, SDWW, TLBW or TLWW, and systematic effects in  $\mathbf{b}$  were line  $\times$  generation (17 levels) instead of generation, and the other systematic effects as described above, except TLBW and TLWW in which LS was excluded given that there were differences in mean LS between lines. Marginal posterior distributions of the difference between solutions for different lines, but 'same generation' were drawn to infer probabilities of response.

## Results

### Genetic parameters

Table 2 shows the estimated genetic parameters for the involved traits under a variety of models according to the analysed trait. Maternal heritabilities from Model  $\text{HO}_m$  ranged from 0.06 for SW to 0.34 for SDLS. Variance components at the trait level were consistent between Model  $\text{HO}_m$  and HE for LS and WW, the traits fitted under both models. The genetic variance concerning the environmental variability of WW and LS fell within the range reviewed by Hill and Mulder (2010). Genetic correlation between the trait and the environmental variability levels was  $-0.33$  for WW and  $-0.81$  for LS. Direct and maternal heritabilities as well as  $c^2$  were computed as the ratio between the respective variance component and the phenotypic variance estimated under Model  $\text{HO}_0$ . Direct and maternal heritabilities were, respectively, 0.07 and 0.16 for WW, and 0.15 and 0.07 for BW, with a direct-maternal genetic correlation of 0.19 for BW and almost null for WW ( $-0.02$ ).

### Trends

Figure 1 shows phenotypic trends for the traits LS, SDLS, WW, SDWW, TLBW and TLWW across eight generations of selection. All of them performed irregularly across generations. However, a clear divergence between lines for LS and WW was exhibited, whereas for SDLS this was erratic with no clear differences between lines. Regarding the other traits, the low line had a higher performance than the high line for TLBW and TLWW, but lower for WW and SDWW. Looking at the marginal posterior distribution of the difference in the performance between the two lines in the last generation, the probability of these differences being higher (for WW and SDWW) or lower (LS, SW, SDLS, TLBW and TLWW) than zero were 100% for LS, 62% for SW, 100% for WW, 90% for SDLS, 100% for SDWW, 96% for TLBW and 25% for TLWW (Table 3).

LS, WW, SDLS and SDWW were analysed each under Model  $\text{HO}_0$ . LS and WW were also analysed with its respective environmental variability under Model HE. The evolution of

Formoso-Rafferty, Cervantes, Ibáñez-Escriche and Gutiérrez

**Table 2** Mean (and standard deviation) of the marginal posterior distribution for the additive genetic variance ( $\sigma_a^2$ ), maternal genetic variance affecting the mean and its variation ( $\sigma_m^2$  and  $\sigma_{m*}^2$ ), the litter (or permanent for BW and WW) variances affecting the mean and its variation ( $\sigma_c^2$  and  $\sigma_{c*}^2$ ), their genetic correlation ( $\rho_{mm*}$ ), the direct-maternal genetic covariance ( $\sigma_{am}$ ) and correlation ( $\rho_{am}$ ), the direct and maternal heritabilities ( $h^2$  and  $m^2$ ) and the ratio between the litter (or permanent) and phenotypic variance ( $c^2$ ), under models heteroscedastic (Model HE), individual homoscedastic (Model HO) or maternal homoscedastic (Model HO<sub>m</sub>)

Model HO <sub>m</sub>	$\sigma_m^2$	$\sigma_c^2$	$\sigma_e^2$	$m^2$	$c^2$				
LS	1.70 (0.47)	0.79 (0.40)	5.95 (0.34)	0.20 (0.05)	0.10 (0.05)				
WW	0.86 (0.14)	1.38 (0.09)	1.52 (0.02)	0.23 (0.03)	0.37 (0.03)				
SDLS	0.83 (0.40)	–	1.57 (0.30)	0.34 (0.14)	–				
SDWW	0.03 (0.01)	0.02 (0.01)	0.26 (0.01)	0.09 (0.03)	0.06 (0.04)				
SW	15.12 (7.68)	22.99 (11.54)	193.53 (11.28)	0.06 (0.03)	0.09 (0.05)				
TLWW	68.03 (20.99)	44.11 (20.27)	286.58 (17.38)	0.17 (0.05)	0.11 (0.05)				
TLBW	0.54 (0.13)	0.16 (0.10)	2.31 (0.13)	0.18 (0.04)	0.05 (0.03)				
Model HE	$\sigma_m^2$	$\sigma_c^2$	$\sigma_{m*}^2$	$\sigma_{c*}^2$	$\rho_{mm*}$				
LS	1.83 (0.46)	0.72 (0.30)	0.23 (0.10)	0.11 (0.09)	–0.81 (0.13)				
WW	0.92 (0.13)	1.17 (0.09)	0.08 (0.03)	0.37 (0.03)	–0.33 (0.13)				
Model HO <sub>i</sub>	$\sigma_a^2$	$\sigma_m^2$	$\sigma_c^2$	$\sigma_{am}$	$\sigma_e^2$	$h^2$	$m^2$	$\rho_{am}$	$c^2$
WW	1.09 (1.23)	1.02 (1.27)	1.04 (1.27)	1.08 (1.22)	1.38 (0.06)	0.07 (0.03)	0.16 (0.04)	–0.02 (0.24)	0.41 (0.03)
BW	0.03 (0.05)	0.04 (0.05)	0.11 (0.14)	0.08 (0.10)	0.02 (0.00)	0.15 (0.04)	0.07 (0.02)	0.19 (0.27)	0.28 (0.02)

BW = Individual birth weight; WW = weaning weight; LS = litter size; SDLS = litter size standard deviation; SDWW = weaning weight standard deviation; SW = survivability at weaning; TLWW = total litter weaning weight; TLBW = total litter birth weight.

LS and WW at the trait level can be assessed by the genetic trend from either HO and HE models, and their evolution at the environmental variability level can be addressed by either the genetic trend of SDLS and SDWW under the Model HO, and the genetic trend at the variability level of SD and WW under the Model HE. Figure 2 shows these comparisons by drawing together the genetic trends at the trait level of both models HO and HE across eight generations of selection. In the same Figure 2, genetic trends for SDLS and SDWW under Model HO are shown together with the corresponding trends at the environmental variability level of LS and WW when analysed under Model HE. The trends were almost identical across models for LS and WW at the trait level. There was a clear divergence between lines with the low line having a better performance for LS but worse for WW. However, the models performed very differently at the environmental variability level depending on the trait. Although this trend for WW under Model HE was virtually identical to that of the SDWW under Model HO, the same comparison for LS showed big differences between models leading to complete different conclusions. Figure 2 also shows how WW at both trait and environmental variability levels evolved in the same direction in agreement with that observed for BW (Formoso-Rafferty *et al.*, 2015). This was despite the genetic correlation between the WW mean and its environmental variability was negative, –0.33 (Table 2), unlike BW.

Phenotypic and genetic trends for SW are shown in Figure 3. The low line showed superiority in both trends. The phenotypic difference between lines was in fact obtained in the second generation and held across generations, with a throughout slope of 0.29 points of percentage per line and

generation. From the genetic trends perspective, this slope was 0.16 points of percentage in the same period. The phenotypic trend exhibited a very important environmental influence of the generation effect but keeping the superiority of the low line along the whole experiment.

Information about the marginal posterior distribution of the difference between lines at the last generation, considering LS, SW, WW, SDLS, SDWW, TLBW and TLWW traits, is shown in Table 3. The results tended to lead to the same conclusion previously obtained from the genetic trends. Thus, to a greater or lesser extent, the low line performed better than the high line for LS, SW and SDWW (lower values) but worse for WW, by not showing any superiority of the lines for SDLS. As a combination of the performance of these traits, the low line also performed higher for TLBW. Phenotypic trends showed that TLBW and TLWW were higher in the low line for both traits across generations except TLWW in the last generation in which the low line was 3% lower.

As the selection was based on BW environmental variability as a maternal trait, we checked whether genetic trends for BW and WW had a similar pattern when these traits were assigned to the individual. Figure 4 shows the individual and maternal genetic trends when data were analysed under a model involving both effects. Divergence was observed in the same direction for both genetic effects showing a superiority of the high line. Even though a practically null genetic correlation between direct and maternal genetic effects, both showed genetic response as a consequence of their genetic correlation with the selection objective, the BW environmental variability.

## Correlated trends for birth weight variability

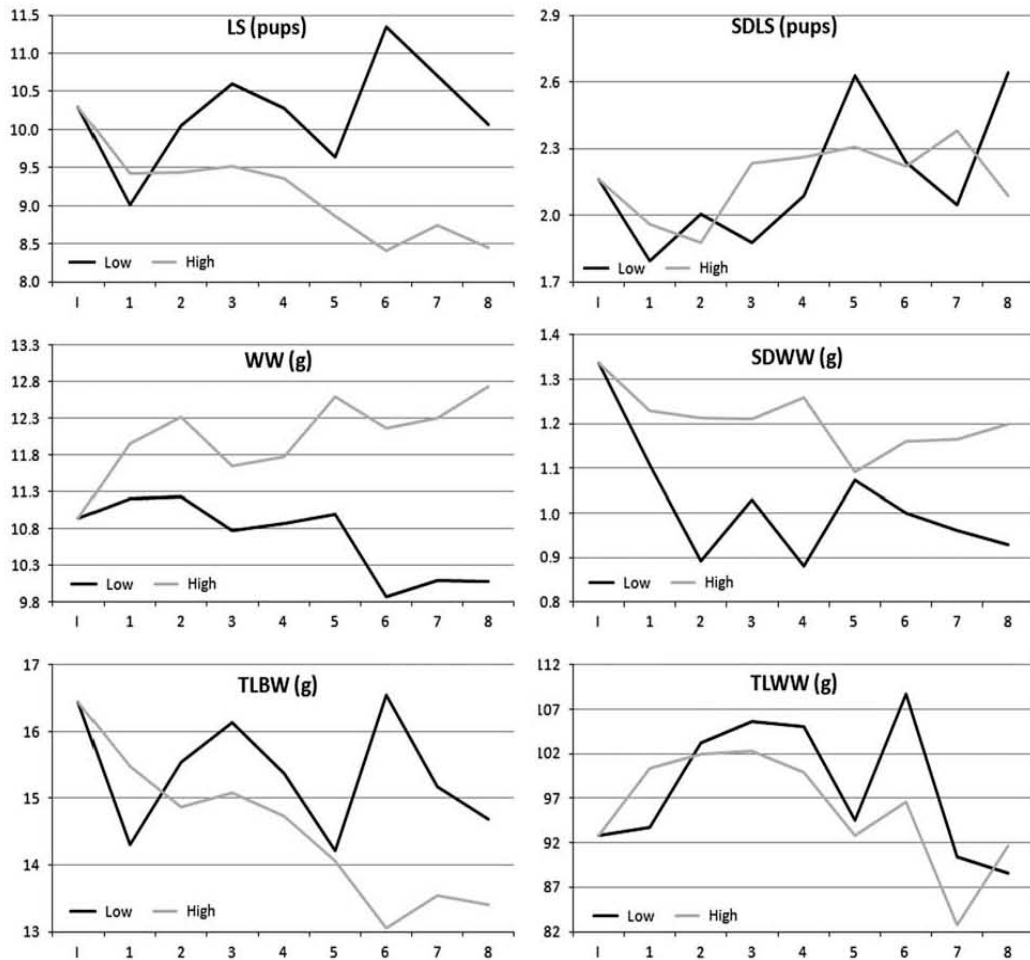


Figure 1 Phenotypic trends of litter size (LS), standard deviation of litter size (SDLS), weaning weight (WW), standard deviation of weaning weight (SDWW), total litter birth weight (TLBW) and total litter weaning weight (TLWW) across eight generations of selection.

**Table 3** Mean ( $D$ ), standard deviation, and probability of  $D > 0$  or  $D < 0$  ( $P\%$ ) of the marginal posterior distribution of the difference between high and low environmental variability lines at the last generation for litter size (LS), survivability at weaning (SW), weaning weight (WW), litter size standard deviation (SDLS), weaning weight standard deviation (SDWW), total litter weaning weight (TLWW) and total litter birth weight (TLBW)

	LS	SW	WW	SDLS	SDWW	TLBW	TLWW
$D$ (high to low)	-1.67	-0.80	2.10	-0.56	0.27	-1.29	3.16
SD ( $D$ )	0.48	2.72	0.11	0.44	0.09	0.73	4.64
$P\%$ ( $D < 0$ )	100	62	0	90	0	96	25
$P\%$ ( $D > 0$ )	0	38	100	10	100	4	75

## Discussion

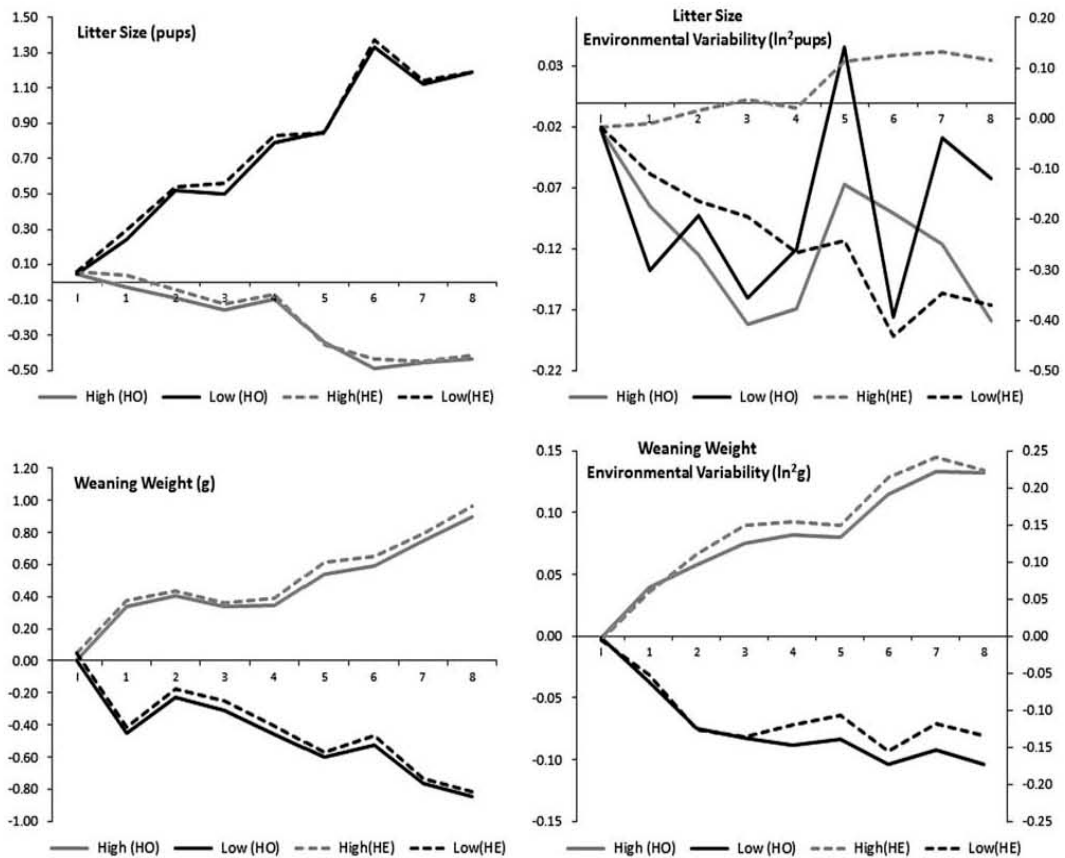
Formoso-Rafferty *et al.* (2015) showed that selection for BW environmental variability was a successful process, but they did not show its implications on other production traits. Therefore, before applying this experience to livestock, the

impact on some other welfare and productive traits should have to be addressed. In this paper, the correlated genetic trends affecting such other interesting traits were studied.

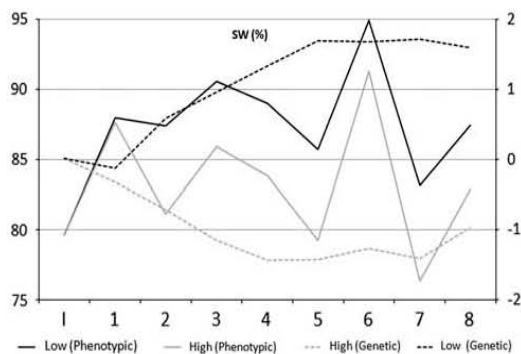
First, genetic parameters were estimated. In this case, most of the estimates were obtained by using maternal models because previously published results (Pun *et al.*, 2013) showed the convenience of analysing BW environmental variability as a maternal trait. The maternal heritability obtained for the traits were within the range of previous results published on mice (Ibáñez-Escriche *et al.*, 2008). The estimate of maternal heritability for SW was slightly lower than the value of 0.10 reported in pigs (Mesa *et al.*, 2006).

BW and WW were also analysed under direct-maternal animal models due to its important individual genetic base and to see how selecting mothers would impact on the evolution of the direct genetic effect. When comparing estimated parameters for WW across models, it should be remembered that in the maternal model, the maternal effect is also gathering half the individual direct effect, and maternal variance also gather a quarter of the individual

Formoso-Rafferty, Cervantes, Ibáñez-Escriche and Gutiérrez



**Figure 2** Genetic trends of the mean (left) of litter size (top) and weaning weight (bottom) and their respective environmental variability (right) by fitting Homoscedastic (HO) and Heteroscedastic (HE) models across eight generations of selection.



**Figure 3** Genetic (right axis) and phenotypic (left axis) trends of the percentage of survivability at weaning (SW) across eight generations of selection.

additive genetic variance. Results were not completely equivalent given that a direct-maternal genetic covariance was also fitted. This led to a greater reduction of the maternal variance component but increasing the litter variance component.

Genetic correlation estimates between direct and maternal effects for WW and BW were low. These results are in

contrast with usual high negative genetic correlations found in the literature (Cervantes *et al.*, 2010). Specifically, this genetic correlation found for WW suggests that genetic trends in this population would be expected to be independent in both genetic effects. However, looking at Figure 4, both genetic trends evolve in the same direction, with this evolution being roughly proportional to the variance of the effect. This would suggest that the selection criterion, the BW environmental variability, was correlated with both direct and maternal WW genetic effects. The mean WW was 2.10 g heavier in the high line than in low line, at the end of the selection process (Table 3). Looking at Figure 4, this superiority would be caused mainly by the maternal effect (Eisen, 1978). These trends were in agreement with other authors (Eisen, 1978; Bayon *et al.*, 1987).

A detail worth mentioning refers to the performance of Model HE that virtually had identical genetic trends than the Model HO at the trait levels for both LS and WW. However, Figure 2 shows the different performance of models HO and HE for LS and WW on the variability level. On this level, the performance of the Model HE was fairly similar to that of Model HO for WW but very different for LS. There are several differences between SDWW and SDLS that explain the different performances of the model. The number of records

## Correlated trends for birth weight variability

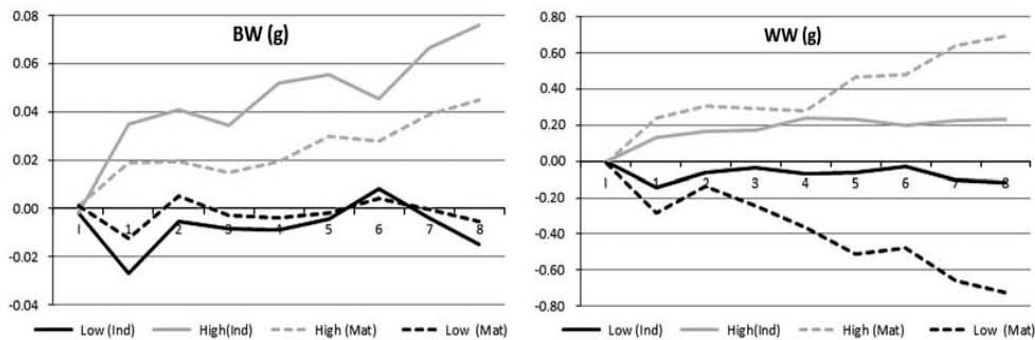


Figure 4 Direct (Ind) and maternal (Mat) genetic trends for birth weight (BW) and weaning weight (WW) across eight generations of selection.

for SDLS and SDWW were, respectively, 472 and 1223, and that standard deviation was computed with only two records in the first case, and with an average of 8.60 records in the second case. Standard deviations were poorly computed within individuals with two records at maximum. Then the phenotypic values, the genetic values and the corresponding trends were badly estimated. As a consequence, genetic correlation between the trait and environmental variability levels of LS was also poorly estimated. In this case this correlation resulted in a extreme negative value ( $-0.81$ ), conditioning a highly related but inverse genetic trends between both levels. Thus, the genetic trend at the environmental variability level (Figure 2) became dramatically different from that of SDLS under Model HO (Figure 2), and also different from the phenotypic trend (Figure 1). A second conclusion can be drawn from this study. It has been shown that predicted breeding values for the environmental variability are unreliable with insufficient information under Model HE. However, in the scenario in which data provide enough information, both approaches perform mostly equal. Theoretically, there are more benefits in Model HE. It can simultaneously fit systematic effects on the trait and variability levels in one step, and it takes into account the whole structure of the data by using one residual per observation instead of one record per individual. Therefore, it would be theoretically preferred, but both models perform similarly in practice under robust information. The results show that the selection response evaluated with either models HO or HE are in good agreement. This can be considered as an argument in favour of the results found under Model HE, and therefore also in favour of the genetic parameters used in the analysis of the process of selection (García *et al.*, 2009).

The positive relationship between the phenotypic and genetic trends of WW with its environmental variability (Figure 2) contradicted the obtained negative genetic correlation between them ( $-0.33$ , Table 2). Computed genetic correlation between predicted breeding values of the trait and the variability for WW, not shown, resulted negative within line and generation, but both genetic correlations between them and the selection criterion, the breeding value for the variability level of BW, were positive. It was a welcome surprise to realise how the negative genetic correlation could be bypassed to obtain both indirect genetic

trends in the same direction by using as criterion a third positive genetically correlated trait. An interesting implication of this would be that selecting for reducing WW variability would lead to favourable response in both levels, increasing the WW mean and reducing its variability. There was therefore, a relationship between the variability at birth and at weaning. It could be partially explained because, in the low line, pups tend to weigh all the same at birth, having less competition for sucking, and tending to have consequently the same growth.

The experiment was carried out as a model for livestock species. Therefore, consequences on productivity and welfare are a concern. Regarding the consequences of selecting for BW environmental variability, the low line was clearly better for LS and SW. For the case of SW, and from a phenotypic point of view it seems that a strong response occurred at generation 2 and the difference between lines was maintained later on, but did not change under selection. Even this superiority was clear, the evolution was not always growing across generations and its magnitude varied depending on the method used to address it. There were identical genetic and phenotypic trends of 0.1 pups per line and generation with a final total rough difference of 1.65 pups between lines.

All these traits have been shown in the past to be related. Selection for LS should be accompanied by selection for mortality and/or BW traits. Losses from birth to weaning and the minimal BW in the litter were proposed as potential traits for selection against piglet mortality (Damgaard *et al.*, 2003; Wolf *et al.*, 2008). The effect of LS on mortality and growth can be reduced markedly in homogeneous litters, which results in more efficient growth in rabbits of low BW. In addition, heterogeneous litters would be more prone to diseases that infect other pups in the same litter (Poigner *et al.*, 2000). However, grading BW and fostering methods would improve preweaning survival (Perrier, 2003). The results reported by García and Baselga (2002) indicate that selection for LS at weaning offers a tool to improve reproductive traits for weaning in rabbits, improving significantly ovulation rate, without significant negative changes in prenatal survival.

Thus, low line performed better for LS and SW with the consequent benefits in productivity and welfare. García *et al.* (2012) tested the hypothesis that in the rabbit a selection for LS residual variance affected animal welfare. This was

Formoso-Rafferty, Cervantes, Ibáñez-Escriche and Gutiérrez

partially confirmed in the present study. However, the mice in the low line were smaller both at birth and at weaning, which would be accompanied by a lower economic benefit and for some the state of their welfare might be worse. Thus, for example, thinking of the sale of animals at weaning, after eight generations of selection, a weaned animal from the high line weighed 26% more than one from the low line (12.72 v. 10.09 g). Although the animals were selected based on the performance of their mothers, both genetic trends, direct and maternal, were growing through generations. This difference could have been due in part to increased LS of the low line.

Summarising, considering LS and survival, low line was preferable from the welfare perspective, but its superiority from the productivity point of view was not clear. On the one hand the low line performed a higher LS and SW but with animals weaned with lower weight. However, the low line did not perform less total weight as shown by the final TLWW after eight generations.

It seems that robustness was higher in the low line as understood by Mormede and Terenina (2012) as less sensitivity with respect to environmental effects as indicated by a low variation having benefits in the animal welfare, but this still remains unclear. Other researches, for example, on growth after weaning, lifetime, number of weaned offspring during an uncensored life and responses to environmental changes should be carried out in order to understand robustness better.

### Acknowledgements

This paper was partially funded by a grant from the Spanish Government (AGL2008-00794). The experiment will be continued with partial funding of Feed-a-gene and a grant from MEC-INIA (RTA2014-00015-C02-01). The authors wish to thank the detailed work of an anonymous reviewer who has contributed greatly to improving this work.

### References

Bayon Y, Fuente LF and San Primitivo F 1987. Direct and correlated responses to selection for large and small 6-week body weight in mice. *Genetics Selection Evolution* 19, 445–458.

Bolet G, Gaffeau H, Joly T, Theau-Clement M, Faheres J, Hurtaud J and Bodin L 2007. Genetic homogenisation of birth weight in rabbits: indirect selection response for uterine horn characteristics. *Livestock Science* 111, 28–32.

Cervantes I, Gutiérrez JP, Fernández I and Goyache F 2010. Genetic relationships among calving ease, gestation length, and calf survival to weaning in the Asturiana de los Valles beef cattle breed. *Journal of Animal Science* 88, 96–101.

Damgaard L, Rydhmer L, Lovendahl P and Grandinson K 2003. Genetic parameters for within-litter variation in piglet birth weight and change in within-litter variation during suckling. *Journal of Animal Science* 81, 604–610.

Eisen EJ 1978. Single-trait and antagonistic index selection for litter size and body weight in mice. *Genetics* 88, 781–811.

Fernández J, Moreno A, Gutiérrez JP, Nieto B, Piqueras P and Salgado C 1998. Direct and correlated selection response for litter size and litter weight at birth in the first parity in mice. *Livestock Production Science* 53, 217–223.

Formoso-Rafferty N, Cervantes I, Ibáñez-Escriche N and Gutiérrez JP 2015. Genetic control of the environmental variance for birth weight in seven generations of a divergent selection experiment in mice. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, doi:10.1111/jbg.12174.

García ML, Argente MJ, Muelas R, Birlanga V and Blasco A 2012. Effect of divergent selection for residual variance of litter size on health status and welfare. *Proceedings of the 10th World Rabbit Congress*, 3–6 September 2012, Sharm El-Sheikh, Egypt, pp. 103–106.

García M, David I, Garreau H, Ibáñez-Escriche N, Mallard J, Masson JP, Pommeret D, Robert-Granié C and Bodin L 2009. Comparisons of three models for canalising selection or genetic robustness. *Proceedings of the 60th Annual Meeting of European Association for Animal Production*, August 2009, Barcelona, Spain, 599pp.

García ML and Baselga M 2002. Estimation of correlated response on growth traits to selection in litter size of rabbits using a cryopreserved control population and genetic trends. *Livestock Production Science* 78, 91–98.

Garreau H, Bolet G, Larzul C, Robert-Granié C, Saleil G, SanCristobal M and Bodin L 2008. Results of four generations of a canalising selection for rabbit birth weight. *Livestock Science* 119, 55–62.

Gutiérrez JP, Nieto B, Piqueras P, Ibáñez-Escriche N and Salgado C 2006. Genetic parameters for canalisation analysis of litter size and litter weight traits at birth in mice. *Genetics Selection Evolution* 38, 445–462.

Hill WG and Caballero A 2000. Artificial selection experiments. *Annual Review of Ecology and Systematics* 23, 287–310.

Hill WG and Mulder HA 2010. Genetic analysis of environmental variation. *Genetics Research* 92, 381–395.

Högberg A and Rydhmer L 2000. A genetic study of piglet growth and survival. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A. Animal Science* 50, 300–303.

Ibáñez-Escriche N, García M and Sorensen D 2010. GSEVM v.2: MCMC software to analyze genetically structured environmental variance models. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 127, 249–251.

Ibáñez-Escriche N, Moreno A, Nieto B, Piqueras P, Salgado C and Gutiérrez JP 2008. Genetic parameters related to environmental variability of weight traits in a selection experiment for weight gain in mice; signs of correlated canalised response. *Genetics Selection Evolution* 40, 279–293.

Jaffrezic F, White IMS, Thompson R and Hill WG 2000. A link function approach to model heterogeneity of residuals variances over time in lactation curve analyses. *Journal of Dairy Science* 83, 1089–1093.

Larzul C, Ducrocq V, Tudela F, Juin H and Garreau H 2014. The length of productive life can be modified through selection: An experimental demonstration in the rabbit. *Journal of Animal Science* 92, 2395–2401.

Legarra A 2008. TM Threshold Model. Retrieved on 16 July 2015 from <http://acteon.webs.upv.es/>.

Mesa H, Safranski TJ, Cammack KM, Weaver RL and Lamberson WR 2006. Genetic and phenotypic relationships of farrowing and weaning survival to birth and placental weights in pigs. *Journal of Animal Science* 84, 32–40.

Moreno A, Ibáñez-Escriche N, Salgado C, Nieto B and Gutiérrez JP 2011. Correlated genetic trend in the environmental variability of weight traits in mice. *Livestock Science* 148, 189–195.

Mormede P and Terenina E 2012. Molecular genetics of the adrenocortical axis and breeding for robustness. *Domestic Animal Endocrinology* 43, 116–131.

Perrier G 2003. Influence de l'homogénéité de la portée sur la croissance et la viabilité des lapereaux de faible poids à la naissance. *Proceedings of the 10èmes Journées de la recherche cynicole*, 19–20 November 2003, Paris, France, pp. 119–122.

Poigner J, Szendrői ZS, Levai A, Radnai I and Biro-Nemeth E 2000. Effect of birth weight and litter size on growth and mortality in rabbit. *World Rabbit Science* 8, 103–109.

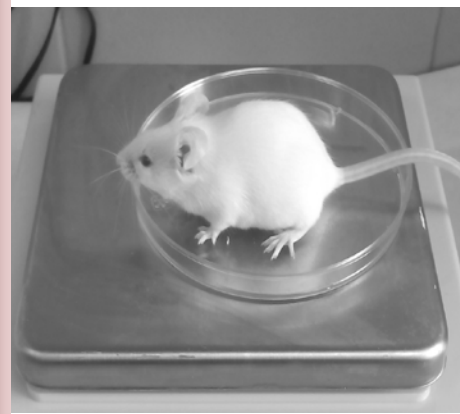
Pun A, Cervantes I, Nieto B, Salgado C, Pérez-Cabal MA, Ibáñez-Escriche N and Gutiérrez JP 2013. Genetic parameters for birth weight environmental variability in mice. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 130, 404–414.

SanCristobal-Gaudy M, Elsen J, Bodin L and Chevalet C 1998. Prediction of the response to a selection for canalisation of a continuous trait in animal breeding. *Genetics Selection Evolution* 30, 423–451.

Wolf J, Žakova E and Groeneveld E 2008. Within-litter variation of birth weight in hyperprolific Czech Large White sows and its relation to litter size traits, stillborn piglets and losses until weaning. *Livestock Science* 115, 195–205.

Zomeño C, Blasco A and Hernández P 2013. Divergent selection for intramuscular fat content in rabbits. I. Divergent selection for intramuscular fat content in rabbits. *Journal of Animal Science* 91, 4526–4531.

## 6. ARTÍCULO 3





## MODULATING BIRTH WEIGHT HERITABILITY IN MICE

**Journal of Animal Science (2017), 95, 1-7**

N. Formoso-Rafferty<sup>1</sup>, I. Cervantes<sup>1</sup>, N. Ibáñez-Escriche<sup>2</sup> and J.P. Gutiérrez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria, Avda. Puerta de Hierro s/n, E-28040-Madrid, Spain

<sup>2</sup>The Roslin Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

**ISSN:** 0021-8812

**IMPACT FACTOR:** 2.014

**CATEGORY RANKING:** 6/58

**CATEGORY:** Agricultural, Dairy and Animal Science

**(Received 30 October 2016; accepted 2 January 2017)**

\*Corresponding author: J.P. Gutiérrez, Departamento de Producción Animal, Facultad de Veterinaria, Avda. Puerta de Hierro s/n, E-28040-Madrid, Spain. Phone and Fax: +34913943767. E-mail: [gutgar@vet.ucm.es](mailto:gutgar@vet.ucm.es)



Published March 3, 2017

## Modulating birth weight heritability in mice<sup>1</sup>

N. Formoso-Rafferty,\* I. Cervantes,\* N. Ibáñez-Escriche,† and J. P. Gutiérrez\*<sup>2</sup>

\*Departamento de Producción Animal. Facultad de Veterinaria. UCM. Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid, Spain; †The Roslin Institute, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

**ABSTRACT:** Expected genetic response is proportional to the heritability of the trait, and this parameter is considered inherent of a specific trait in a particular population. However, models assuming heterogeneity in residual variance lead to different estimates of heritability across combinations of systematic (environmental) effects. Modifying the residual variance of the birth weight by artificial selection was shown to be feasible in a divergent selection experiment in mice. The objectives of this work were to 1) estimate the evolution of the heritability of birth weight in mice in the mentioned experiment, and 2) estimate different heritability regarding systematic effects. Data came from eleven generations of a divergent selection experiment to modify the residual variability of birth weight in mice. A

total of 15,431 birth weight records from 959 females and 1,641 litters in combination with 14,786 pedigree records were used. The model used for analysis included generation, litter size, sex, and parity number as systematic effects. Each record of birth weight was assigned to the mother of the pup in the model which assumes that the residual variance is heterogeneous and partially under genetic control. Differences in heritability between lines reached values of 0.06 in the last generations. Choosing the most extreme values of systematic effects, the birth weight heritability ranged from 0.04 to 0.22. From these results, the possibility of modulating the heritability for this trait could be explored in 1 of 2 ways: selecting to decrease the residual variability, or choosing the specific levels of the systematic effects.

**Key words:** birth weight, heritability, mice, residual variability, selection experiment

© 2017 American Society of Animal Science. All rights reserved. J. Anim. Sci. 2017.95:531–537  
doi:10.2527/jas2016.1169

### INTRODUCTION

Genetic response is theoretically proportional to the heritability of the trait (Falconer and Mackay, 1996) and it is accepted that manipulating this parameter is unfeasible because it is considered as an inherent parameter for a particular trait in a particular population. However, under a model assuming heterogeneity in the residual variance, different estimated heritabilities can be obtained for each combination of levels of the systematic effects (Gutiérrez et al., 2006; Ibáñez-Escriche

et al., 2008a). This is important, because by not accounting for heterogeneous residual variance can have a high impact on the breeding prediction values and, therefore, in the response to selection (Hill, 1984; Robert-Granié et al., 1999; Sorensen and Waagepetersen, 2003). Furthermore, to our knowledge, a study of heritability heterogeneity regarding systematic effects has never been addressed. Consequently it might be important and relevant in optimizing genetic selection of breeding programs. Interest in the genetic control of the residual variability is also growing for many other reasons (Högberg and Rydhmer, 2000; Damgaard et al., 2003; Bolet et al., 2007; Garreau et al., 2008). The homogeneity of animal production would decrease the cost of handling and production that ultimately would increase the profitability of the farm and increase animal welfare.

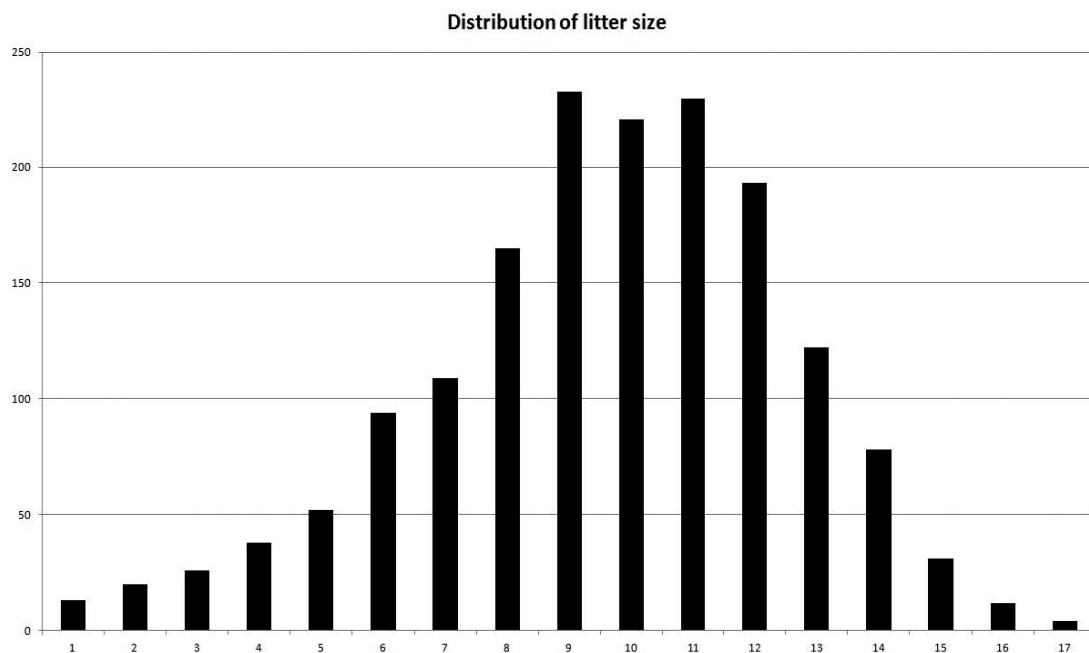
Formoso-Rafferty et al. (2016a) showed that modifying the residual variance of birth weight (BW) by artificial selection was feasible in a divergent selection experiment in mice. Therefore, the cumulated information from such an experiment could be use-

<sup>1</sup>This research has been conducted with a partial funding through a project MEC-INIA (RTA2014-00015-C02-02). This experiment was partially funded by a grant from the Spanish Government (AGL2008-00794). The Authors recognize a personal communication from Agustín Blasco concerning the idea of selecting to increase the heritability

<sup>2</sup>Corresponding author: gutgar@vet.ucm.es

Received October 30, 2016.

Accepted January 2, 2017.



**Figure 1.** Distribution of litter sizes across the experiment.

ful to address how heritability can be modified across generations of selection for residual variance of BW. As a consequence, this work has 2 main objectives: first, to study whether the heritability of birth weight can be modified through the selection for the residual variance of BW, and second, to study the impact of systematic effects on the heritability of BW.

## MATERIALS AND METHODS

All data used in this study came from the successful divergent selection experiment conducted to modify the residual variability of birth weight by Formoso-Rafferty et al. (2016a). It was started from a created mouse population originating from a balanced genetic contribution of 3 inbred mice lines: BALB/c, C57BL and CBA. The origin of the experimental population was used for other selection experiments (Fernández and Toro, 1999; Gutiérrez et al., 2006; Ibáñez-Esriche et al., 2008a; Moreno et al., 2012; Pun et al., 2013; Formoso-Rafferty et al., 2016a).

Initially, the three-way cross population was maintained in panmixia for more than 40 generations to ensure a high level of both genetic and phenotypic variability. Randomly selected from this population were 64 males and 64 females. These pairs were also randomly mated, 1 male with 1 female having 2 litters each, to evaluate the mothers for the residual birth weight variability of their offspring and the additional purpose of setting up both variability lines.

A total of 43 males and 43 females per line of offspring from the 10 mothers with the highest and lowest predicted genetic value for birth weight residual variabil-

ity, were selected to establish the first generation of the high and low variability lines. This process was followed within line over 11 additional generations. This procedure was improved by implementing weighted selection, allowing more descendants from the best mothers if mean co-ancestry was not increased. A simulated annealing (Formoso-Rafferty et al., 2016a) was used to reach the optimal solution. Individual inbreeding coefficients were controlled also by avoiding mating between animals sharing grandparents. More details of the selecting process can be found in Formoso-Rafferty et al. (2016a).

The final evaluation dataset contained a total of 15,431 records of BW from 1,641 litters of 959 females. The mean ( $\pm$  the standard deviation) for the litter size (newborns) and for the BW (g) were 9.60 ( $\pm$  2.91) and 1.56 ( $\pm$  0.21), respectively. Figure 1 shows the distribution of the litter sizes across the experiment. The total number of individuals included in the analyzed pedigree was 14,786 that included 5 generations back of previous known pedigree in the panmitic population.

For the present study, a heteroscedastic (HE) model developed by SanCristobal-Gaudy et al. (1998) was used. It is assumed in the model that the residual variance is heterogeneous and partially under genetic control:

$$y_i = \mathbf{x}_i \mathbf{b} + \mathbf{w}_i \mathbf{m} + \mathbf{v}_i \mathbf{c} + e^{\frac{1}{2}(\mathbf{x}_i \mathbf{b}^* + \mathbf{w}_i \mathbf{m}^* + \mathbf{v}_i \mathbf{c}^*)} \epsilon_i$$

where  $y_i$  is the BW of the  $i$  individual, \* indicates the parameters associated with residual variance;  $\mathbf{b}$  and  $\mathbf{b}^*$  are the vectors of the systematic effects;  $\mathbf{m}$  and  $\mathbf{m}^*$  are the vectors of the maternal genetic effect of the mother,

and  $c$  and  $c^*$  are the vectors of the litter effect;  $x_i, w_i$  and  $v_i$  are the incidence vectors for systematic, animal, and litter effects, respectively. Finally,  $\varepsilon_i \sim N(0, 1)$ . The genetic effects  $m$  and  $m^*$  are distributed together and are assumed to be Gaussian:

$$\begin{bmatrix} m \\ m^* \end{bmatrix} \sim N \left( \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \sigma_m^2 & \rho\sigma_m\sigma_{m^*} \\ \rho\sigma_m\sigma_{m^*} & \sigma_{m^*}^2 \end{bmatrix} \otimes A \right)$$

where  $A$  is the additive genetic relationship matrix;  $\sigma_m^2$  is the maternal additive genetic variance of the trait;  $\sigma_{m^*}^2$  is the maternal additive genetic variance affecting residual variance of the trait;  $\rho$  is the genetic correlation between the trait and its residual variability, and  $\otimes$  denotes the Kronecker product. The vectors  $c$  and  $c^*$  are also assumed to be independent, with  $c \sim N(0, I_c\sigma_c^2)$  and  $c^* \sim N(0, I_{c^*}\sigma_{c^*}^2)$  where  $I_c$  is the identity matrix of equal order to the number of litters and  $\sigma_c^2$  and  $\sigma_{c^*}^2$  are the litter effect variances affecting, respectively, the mean of the trait and its residual variability (Ibáñez-Escriche et al., 2008a).

First, the model applied included generation (12 levels of data, 11 of selection), litter size (from 2 to 17, 16 levels), sex (3 levels: male, female, and unknown) and parity number (2 levels) as systematic effects in  $b$  and  $b^*$ , and the litter (1,641 levels) and additive genetic effect (14,786 levels) as random effects besides the residual effect.

Second, modify the model to assess the genetic trend in the experiment to estimate a particular residual variance for each line and generation. Thus,  $w_i, m^*$  was removed from the equation and the generation systematic effect was replaced for a new line\* generation systematic effect, with 23 levels, 1 for the founder generation and 11 for each generation within line. This effect should capture the non-fitted genetic effect for residual variability. Genetic trends were then assessed from the solutions of this particular effect.

There were several estimations of heritability for the traits under this procedure because residual variance varies among levels of the  $b$  effects (Ibáñez-Escriche et al., 2008b). In this case, the phenotypic variance ( $\sigma_p^2$ ) is not unique and it must be recalled as  $\sigma_{p_i}^2$  because it is conditioned to the levels of the systematic effects thus affecting the residual variability ( $b^*$ ). Also the heritability parameter ( $h^2$ ), the usual ratio of additive to phenotypic variance must be called  $h_i^2$ . Under the He model, these parameters are:

$$\sigma_{p_i}^2 = \sigma_m^2 + \sigma_c^2 + \sigma_{\varepsilon_i}^2 = \sigma_m^2 + \sigma_c^2 + e^{(x_i\sigma_m^2 + \frac{1}{2}\sigma_m^2 + \frac{1}{2}\sigma_c^2)}$$

and

$$h_i^2 = \frac{\sigma_m^2}{\sigma_m^2 + \sigma_c^2 + \sigma_{\varepsilon_i}^2} = \frac{\sigma_m^2}{\sigma_m^2 + \sigma_c^2 + e^{(x_i\sigma_m^2 + \frac{1}{2}\sigma_m^2 + \frac{1}{2}\sigma_c^2)}}$$

### Heritability within Levels of Systematic Effects

From the expressions above, specific residual variances can also be estimated for particular levels of systematic effects. To keep the estimability of the corresponding linear combination, solutions for all the levels of each of the other systematic effects were averaged within effect and added to the solution for that particular desired level of the systematic effect. Therefore the residual variance for a particular level  $l$  of a systematic effect  $s$  was:

$$\sigma_{e_{sl}}^2 = e^{\sum_{j=1, \text{systematic cs}}^{l+s} \left( \sum_{j=1, n_s}^{b_{jl}} \right) + \frac{1}{2}\sigma_m^2 + \frac{1}{2}\sigma_c^2}$$

and the corresponding heritability:

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

The model was solved by using the GSEVM program (Ibáñez-Escriche et al., 2010) and was used across the experiment to predict the breeding values for birth weight residual variability. The results for the model were computed by averaging the results obtained from chains of Monte Carlo (MCMC) samples after running 1000,000 iterations sampling one of each 100 iterations, and discarding the first 100,000. Since Bayesian procedures were used, inferences were based on probabilities obtained from the marginal posterior distributions of the parameters or their combinations. The mean of such marginal posterior distributions will be considered as the estimates across the text.

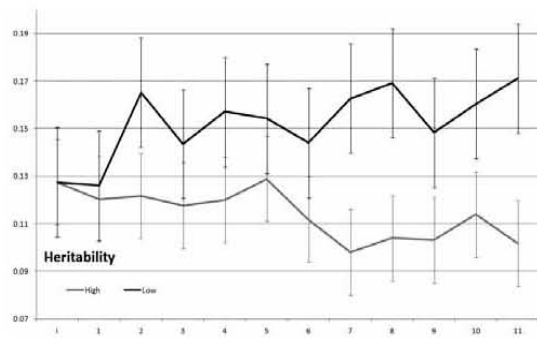
## RESULTS

The means and standard deviations (in brackets) of the marginal posterior distributions for the BW genetic parameters were estimated with all the records belonging to the 12 generations under the heteroscedastic model. Regarding  $\sigma_m^2$  it was  $5.22 \times 10^{-3}$  ( $0.79 \times 10^{-3}$ ). The estimates for  $\sigma_c^2$  was  $10.40 \times 10^{-3}$  ( $0.64 \times 10^{-3}$ ).

The parameters affecting residual variability of the trait were also estimated by the model ignoring additive genetic variance. The estimate for  $\sigma_{\varepsilon_i}^2$  was 0.327 (0.021). The model provided different estimate heritabilities regarding systematic effects. The estimate obtained by averaging all levels of systematic effects was 0.133 (0.019), which can be understood as the estimate of the parameter under an intermediate effect of the different litter sizes, sex levels, and parturitions.

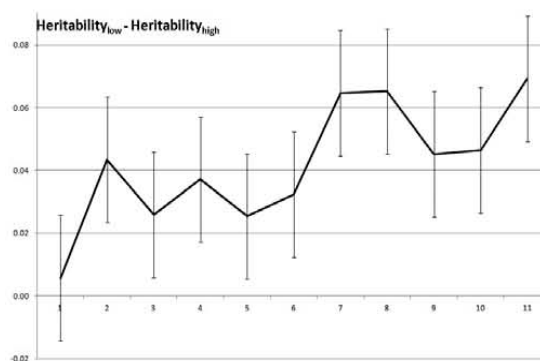
### Evolution of Heritability across Lines and Generations

Estimates of BW heritability in each generation for both high and low variability lines are shown in Fig.

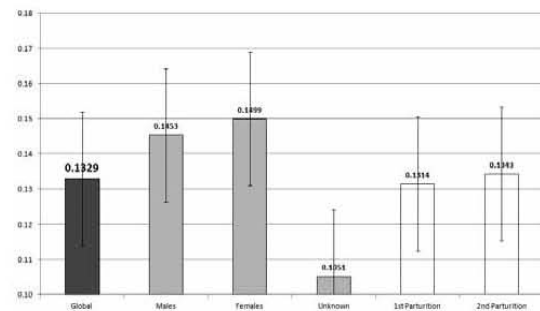


**Figure 2.** Means of the marginal posterior distributions of the heritabilities obtained from a heteroscedastic model across generations and within lines and their standard deviations.

2. Divergence was observed from the first generation of the experiment when the lines were setup, and remained across the subsequent generations. Evolution of the estimated differences between the heritabilities in the low and the high line and their standard deviations across 11 generations of selection is shown in Fig. 3. The difference was roughly 0.069 (0.014) in the 11th generation and increasing, which is equivalent to more than half a point of difference per generation on average. The intervals did not include the zero from the second generation of selection onward. As reported by Formoso-Rafferty et al. (2016a), the null response for residual variability of birth weight was well noted in the first generation of selection, that followed by an important success in the second generation and maintaining the heritability difference between lines from this generation to the 6th. In Fig. 2 it is also shown that this difference was stronger due to the response obtained in the low variability line (0.043 of difference compared to the founder generation) than in the high variability line (0.026). Heritability was between 5% and 68% greater in the high line than in the low line across generations.



**Figure 3.** Evolution of the means of the marginal posterior distributions of the differences in heritability between the low and the high line and their standard deviations across 11 generations of selection.



**Figure 4.** Means of the marginal posterior distributions of the global heritability and for those obtained for the levels of the systematic effects sex and parturition and their standard deviation.

### *Heritability within Levels of Other Systematic Effects*

Figure 4 shows the estimated BW heritability when all solutions for the systematic effects were averaged within effect and summed up, to be considered as the global heritability. Figure 4 also shows the estimated heritabilities corresponding to particular levels of sex effect (males, females, or unknown), or parturition effect (first or second). The probability of female heritability being higher than a male one, was 98% but this difference was not really relevant (0.005). However, that probability was 100% when comparing female or male heritabilities with unknown sex heritability, these differences were more noticeable: 0.044 for females and 0.040 for males. Comparing heritabilities regarding the number of parturitions, they were respectively 0.1313 and 0.1341 for first and second parturition with no significance of the difference: 82% of probability of the second parturition being higher than the first one.

The evolution of BW heritability estimates regarding litter size is shown in Fig. 5, including the standard deviations of their marginal posterior distributions. Heritability estimates increased with litter size. Special mention should also be made to the heritability estimate when only 1 or 2 pups were born, with an extremely low heritability showing the enormous residual variance being estimated in these group. Heritability estimates for litter sizes from 3 to 7 pups remained roughly stable, but increased from this litter size onward.

## DISCUSSION

Different BW heritability estimates, with this trait being attributed to the mother of the pup, were reported in the present study by using the information collected in a divergent selection experiment for BW residual variability. The experiment used to provide the data was especially designed on the basis of the conclusions reached from a previous experiment showing that the BW residual variability was essentially under maternal control (Pun et al., 2013). The experiment was success-

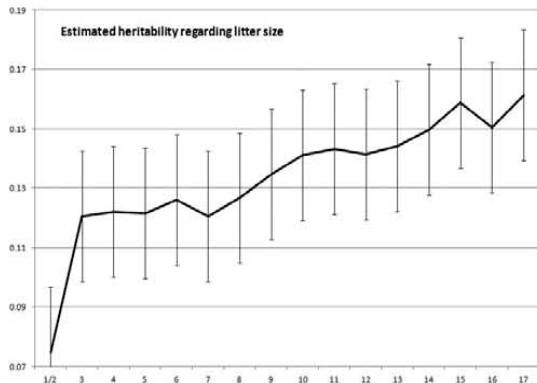


Figure 5. Means of the marginal posterior distributions for the heritabilities obtained for the levels of the litter size effect and their standard deviations.

ful (Formoso-Rafferty et al., 2016a) and showed a divergent response for the selection BW residual variance. Formoso-Rafferty et al. (2016b) showed that this selection also contributed to a positive correlated response on traits related to welfare. Nevertheless, an additional benefit of the low variability could be the increase in heritability that would help a higher artificial selection response. Argente et al. (2012) reported that selection to reduce residual variance of litter size could also increase heritability of litter size. This fact could be relied on to increase the response to selection of a trait that usually responds poorly to selection because of its low heritability. However, to our knowledge, changes in heritability across generations of selection for residual variance had not previously been studied.

The experiment, and also this paper has been performed in mice, but as a hypothetical animal model for livestock mammals. The shorter generation interval of this experimental population allowed arriving fast to conclusions, and these will probably be valid to implement in animal production practices. In this particular work the possibility of increasing the heritability seems feasible and useful in practical scenarios.

Global BW heritability estimated with the whole dataset resulted in 0.127. Pun et al. (2013) in a similar population with common origin estimated a heritability of 0.27. In this case the trait was assigned to the pup, which explains the differences between the estimates. In the present study the additive effect was attributed to the mother thus accounting for a quarter of the additive effect when assigned to the pup. In this context the results were in close agreement.

Probably the best model would fit both individual and maternal genetic effects for the trait and only the maternal genetic effect for the residual variability, but the software used to carry out the analysis did not allow such a complex model. Therefore, the rest of the discussion below will focus on a lower heritability magnitude as if the trait was attributed to the indi-

vidual, probably underestimating the consequences of modulating the residual variance.

The possibility of modulating the heritability for this trait can be explored by selecting to increase or decrease the residual variability. Such modification of the heritability would imply changes in the genetic response to artificial selection. In this context, significant and relevant differences in heritabilities already appeared at the second generation of selection. The selection process was unsuccessful in the first generation as a consequence of a bad estimate of the genetic correlation between the trait and its residual variability at the generation setting up the divergent lines, but the experiment became successful afterward. The global trend in the heritability difference was positive but irregular as a consequence of the high statistical noise involved in the selected trait. Nevertheless, after generation 6 the differences of heritability between lines were clearly different from zero. The greatest difference was 0.069 reached at the 11th generation, which became 68% greater heritability in the low variance line. Note that this difference will imply that selection for BW in the low variability line will correspond to a higher selection response to artificial selection in the high variability line. From a practical point of view, although the final result of the selection process was positive, it is not clear how long the selection process has to be kept. However, deciding a first selection to improve the heritability is not clearly worthwhile as it implies a delay in the selection of the trait. By looking at Fig. 2 and 3 it does not help much in deciding how many generations of selecting against residual variance are required. From a phenotypic point of view, it seems that the selection to increase the heritability would have been clearly successful in the 2, 7, and 10 generations, but not in other generations. Regarding the usefulness in animal breeding, the time elapsed involved to get a higher heritability is of concern. The final result of the selection process was positive, but it is not clear how long the selection process has to be kept. Moreover, in this case the selection for the residual variability had a negatively correlated response for BW, producing smaller animals in the low variability line, an undesired effect in the meat trade (Formoso-Rafferty et al., 2016b). A compromise solution could be to include the predicted breeding value for the residual variability among the objectives to be combined in a selection index. Therefore, it is clear that the BW heritability was modified by residual variance selection, but it is not clear if it is the optimal strategy for increasing BW. A further study will be needed to answer this question, but this was not the aim of this paper.

The possibility of modulating the heritability for this trait could alternatively be explored in a different way: choosing the most appropriate combination of levels of the systematic effects. A detailed discussion about het-

erogeneous heritability regarding systematic effects can be found in Sorensen and Waagepetersen (2003), Ros et al. (2004) and Ibáñez-Escriche et al. (2008b). Selecting to modify the residual variability is thus not the only possibility to deal with the modulation of the heritability. Restricting the information to particular levels of systematic effects would anyhow decrease the residual variance, but under an heteroscedastic framework, it could be more strongly reduced if records belong to the levels with the lowest residual variance. Note that our understanding of how heritability varies between levels of systematic effects can be used to design restricted performance by recording the maximized heritability and thus save resources by focusing efforts. This would not imply excluding animals for selection, but only restricting the performances to be registered. This would apply when designing the performance recording to optimize resources. For example, registering female BW instead of male BW would result in a 3% higher response to selection. However, genetic progress not only depend on the heritability and other parameters would have to be accounted. For example, it is not clear that this restriction is worthwhile since by reducing the amount of data it would reduce accuracy to predict breeding values with the resulting consequence of reducing the genetic response. Also the impact of a wrong model could have impact on the true genetic response. Gutiérrez et al. (2006) reported that the use of heteroscedastic models would reduce the bias in the predicted breeding values, which obviously would reduce the genetic progress.

Another interesting point to take into account is analyzing the consequences of not considering the sex as a systematic effect in the model, whatever homoscedastic or heteroscedastic models is fitted. Heritability for males and females became almost 30% higher than when the sex is unknown. Although it could raise the possibility of not registering the sex to make it easier and accelerate the handling of animals and reduce costs, it has been shown in the present study that taking into account the sex in the model, will largely compensate in terms of heritability and consequently in the response to selection.

Heritability differences between first and second parturition were not relevant or significant in this case, showing that it should be better registering all of parturitions to achieve a higher amount of records and higher accurate predictions of breeding values.

Important differences in heritability were also found for litter size. Litter sizes that were small had much greater residual variance and consequently a much lower heritability. Nevertheless, litters of small size were very few: 13 with 1 pup and 20 with 2 pups over 1,641 litters and these small litters we included together in the same level of the systematic effect. From, 3 to 7 pups of litter size the heritability was similar which would indicate that

there was not influence of space limitation in the uterus for these litter sizes. Relationships between uterine space, embryonic survival and litter size have already been clearly established in pigs and rabbits (Lamberson et al., 1991; Johnson et al., 1999; Ruíz-Flores and Johnson, 2001, Ziadi et al., 2013). Nevertheless, there was a roughly linear increase in the heritability from 8 to 15 litter size suggesting that there is not enough room for free growth to maximize the potential growth of the individuals, thus all pups tended to be smaller but had the same body size. The number of litters with a higher litter size was also uncommon, four of 17 pups and 12 of 16, which justifies the non-linearity of the trend at that level of litter sizes. These were not grouped in a single level since the total number of pups belonging to each of the litter size classes seems to be enough for a good estimation of the effect of the litter size. Thus, it appears that populations with greater litter size will have greater BW heritability. A wider and more useful thinking can be reached: when deciding what population would be useful to select for increasing BW, the one with the highest litter size would be expected to have higher selection response. However, this has to be done with caution and take into consideration the current BW of the population, since higher litter sizes are usually accompanied with lower individual BW (Formoso-Rafferty et al., 2016b).

The possibility and utility of modulating the heritability by selection and/or by properly restricting information, is clearly addressed when looking at the extremes. Thus, the maximum and the minimum heritabilities in this data set were respectively 0.217 and 0.037. The maximum heritability of 0.217 corresponds to the females born in a litter of 17 pups of second parturition in the 11th generation of selecting to decrease the residual variability. The minimum heritability of 0.037 was estimated for animals of unknown sex born in a litter of only 1 or 2 pups in the first parturition of the animals born after 8 generations of selection to increase the residual variability. Since selection response would be proportional to the heritability, the success of artificial selection would be six-fold greater in the first case. Note that the only manipulation involved would be not recording the performance of individuals classified in the less favorable levels of the effects regarding heritability.

The possibility of modulating heritability by selection and restricting the information has been shown in this paper. Animals belonging to the low variability line had already been shown advantageous because of their robustness and welfare (Formoso-Rafferty et al., 2016b). They have been shown to be also preferable from the point of view of the heritability, the consequence of a lower residual variance under an assumed equal genetic variance. Selecting to increase the heritability seems to be likewise possible, but it must be done with caution.

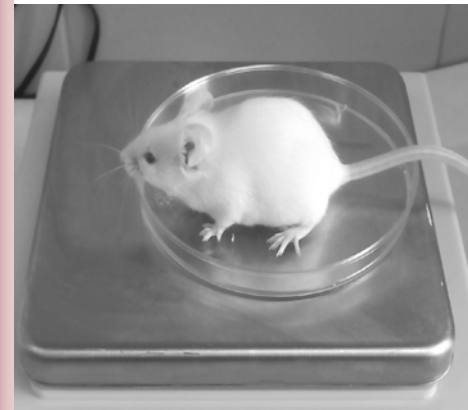
Including a new selection criterion would have implications to any other trait that the new one is genetically correlated with. Particularly, genetic correlation between a particular trait and its variance would have impact in the correlated responses depending on the value of the genetic correlation between the mean of a trait and its residual variability. For example, Formoso-Rafferty et al. (2016a) showed a dramatic response of the mean BW in the first generation of this experiment due to an overestimated genetic correlation. Likewise, selecting under homoscedastic models would modify the variability of the trait in the extent of the value of that genetic correlation. The inclusion of reducing the residual variability in a selection index could be an opportunity, but further research is needed. On the other hand, the observed results in this experimental population would have to be confirmed in livestock species, such as pigs or rabbits. Increasing the heritability could accelerate the genetic response in their breeding programs.

#### LITERATURE CITED

- Argente, M. J., M. L. García, R. Muelas, and A. Blasco. 2012. Divergent selection for residual variance of litter size. Proc. 10th World Rabbit Congress, Sharm El-Sheikh, Egypt. p. 97-101.
- Bolet, G., H. Gaffeau, T. Joly, M. Theau-Clement, J. Faheres, J. Hurtaud, and L. Bodin. 2007. Genetic homogenisation of birth weight in rabbits: Indirect selection response for uterine horn characteristics. *Livest. Sci.* 111:28–32. doi:10.1016/j.livsci.2006.11.012
- Damgaard, L., L. Rydhmer, P. Lovendahl, and K. Grandinson. 2003. Genetic parameters for within-litter variation in piglet birth weight and change in within-litter variation during suckling. *J. Anim. Sci.* 81:604–610. doi:10.2527/2003.813604x
- Falconer, D. S., and T. F. C. Mackay. 1996. *Introduction to Quantitative Genetics*, Longman, Harlow.
- Fernández, J., and M. Toro. 1999. The use of mathematical programming to control inbreeding in selection schemes. *J. Anim. Breed. Genet.* 116:447–466. doi:10.1046/j.1439-0388.1999.00196.x
- Formoso-Rafferty, N., I. Cervantes, N. Ibáñez-Escriche, and J. P. Gutiérrez. 2016a. Genetic control of the environmental variance for birth weight in seven generations of a divergent selection experiment in mice. *J. Anim. Breed. Genet.* 133:227–237. doi:10.1111/jbg.12174
- Formoso-Rafferty, N., I. Cervantes, N. Ibáñez-Escriche, and J. P. Gutiérrez. 2016b. Correlated genetic trends for production and welfare traits in a mouse population divergently selected for birth weight environmental variability. *Animal* (in press). doi:10.1017/S1751731116000860
- Garreau, H., G. Bolet, C. Larzul, C. Robert-Granié, G. Saleil, M. SanCristobal, and L. Bodin. 2008. Results of four generations of a canalising selection for rabbit birth weight. *Livest. Sci.* 119:55–62. doi:10.1016/j.livsci.2008.02.009
- Gutiérrez, J. P., B. Nieto, P. Piqueras, N. Ibáñez, and C. Salgado. 2006. Genetic parameters for canalisation analysis of litter size and litter weight traits at birth in mice. *Genet. Sel. Evol.* 38:445–462. doi:10.1186/1297-9686-38-5-445
- Hill, W. G. 1984. On selection among groups with heterogeneous variance. *Anim. Prod.* 39:473–477. doi:10.1017/S0003356100032220
- Högberg, A., and L. Rydhmer. 2000. A genetic study of piglet growth and survival. *Acta Agric. Scand. Sect. A. Anim. Sci.* 50:300–303.
- Ibáñez-Escriche, N., A. Moreno, B. Nieto, P. Piqueras, C. Salgado, and J. P. Gutiérrez. 2008a. Genetic parameters related to environmental variability of weight traits in a selection experiment for weight gain in mice; signs of correlated canalised response. *Genet. Sel. Evol.* 40:279–293. doi:10.1186/1297-9686-40-3-279
- Ibáñez-Escriche, N., D. Sorensen, R. Waagepetersen, and A. Blasco. 2008b. Selection for environmental variation: A statistical analysis and power calculations to detect response. *Genetics* 180:2209–2226. doi:10.1534/genetics.108.091678
- Ibáñez-Escriche, N., M. García, and D. Sorensen. 2010. GSEVM v.2: MCMC software to analyze genetically structured environmental variance models. *J. Anim. Breed. Genet.* 127:249–251. doi:10.1111/j.1439-0388.2009.00846.x
- Johnson, R. K., M. K. Nielsen, and D. S. Casey. 1999. Responses in ovulation rate, embryonal survival and litter traits in swine to 14 generations of selection to increase litter size. *J. Anim. Sci.* 77:541–557. doi:10.2527/1999.773541x
- Lamberson, W. R., R. K. Johnson, D. R. Zimmerman, and T. E. Long. 1991. Direct response to selection for increased litter size, decreased age at puberty, or random selection following selection for ovulation rate in swine. *J. Anim. Sci.* 69:3129–3143. doi:10.2527/1991.6983129x
- Moreno, A., N. Ibáñez-Escriche, S. García-Ballesteros, C. Salgado, B. Nieto, and J. P. Gutiérrez. 2012. Correlated genetic trend in the environmental variability of weight traits in mice. *Livest. Sci.* 148:189–195. doi:10.1016/j.livsci.2012.05.009
- Pun, A., I. Cervantes, B. Nieto, C. Salgado, M. A. Pérez-Cabal, N. Ibáñez-Escriche, and J. P. Gutiérrez. 2013. Genetic parameters for birth weight environmental variability in mice. *J. Anim. Breed. Genet.* 130:404–414. doi:10.1111/jbg.12021
- Robert-Granié, C., B. Bonati, D. Boichard, and A. Barbat. 1999. Accounting for variance heterogeneity in French dairy cattle genetic evaluation. *Livest. Prod. Sci.* 60:343–357. doi:10.1016/S0301-6226(99)00105-0
- Ros, M., D. Sorensen, R. Waagepetersen, M. Dupont-Nivet, M. SanCristobal, J. C. Bonnet, and J. Mallard. 2004. Evidence for genetic control of adult weight plasticity in the snail *Helix aspersa*. *Genetics* 168:2089–2097. doi:10.1534/genetics.104.032672
- Ruiz-Flores, A., and R. K. Johnson. 2001. Direct and correlated responses to two-stage selection for ovulation rate and number of fully formed pigs at birth in swine. *J. Anim. Sci.* 79:2286–2299. doi:10.2527/2001.7992286x
- SanCristobal-Gaudy, M., J. Elsen, L. Bodin, and C. Chevalet. 1998. Prediction of the response to a selection for canalisation of a continuous trait in animal breeding. *Genet. Sel. Evol.* 30:423–451. doi:10.1186/1297-9686-30-5-423
- Sorensen, D., and R. Waagepetersen. 2003. Normal linear models with genetically structured residual variance heterogeneity: A case study. *Genet. Res.* 82:207–222. doi:10.1017/S0016672303006426
- Ziadi, C., M. L. Moccé, P. Laborda, A. Blasco, and M. A. Santacreu. 2013. Genetic selection for ovulation rate and litter size in rabbits: Estimation of genetic parameters and direct and correlated responses. *J. Anim. Sci.* 91:3113–3120. doi:10.2527/jas.2012-6043



## 7. DISCUSIÓN GENERAL





Como se vio en el Capítulo 1, la reducción de la variabilidad ambiental proporciona numerosos beneficios. Entre ellos estarían la obtención de producciones más homogéneas (Mulder *et al.*, 2009) y heredabilidades mayores (Argente *et al.*, 2010 en conejos), además de una mejora en el bienestar animal, reduciendo la mortalidad y probablemente la obtención de animales más robustos (Formoso-Rafferty *et al.*, 2016 en ratones). Por todo ello, ha ido creciendo el interés en la selección para modificar la variabilidad ambiental (Morgante *et al.*, 2015; Sørensen *et al.*, 2015).

Sin embargo, la posibilidad de seleccionar para modificar la variabilidad de un determinado carácter se ha puesto en duda en numerosas ocasiones. En esta Tesis Doctoral se ha demostrado que, al menos para el PN, sí es posible. A pesar de que aquí se ha demostrado que se puede lograr la canalización, hay diversas razones que se comentan en los siguientes apartados, que dificultan obtener y apreciar la respuesta por selección.

## **7.1. Factores que limitan la respuesta a la selección**

### **7.1.1. La limitación derivada del tamaño de la población seleccionada**

Después de la división de una población en líneas con un censo más reducido, los individuos de las distintas líneas son cada vez más diferentes, como consecuencia de la deriva genética que ocurre de manera independiente en cada una de ellas. Sin embargo, dentro de cada línea, la variación genética se reduce progresivamente siendo los individuos cada vez más parecidos entre ellos (Falconer y Mackay, 1996). Por lo tanto, el tamaño de la población es muy importante, particularmente en el caso de la selección artificial, escenario en el que los individuos nacidos en una generación descienden sólo de la proporción seleccionada en la anterior, de manera que la respuesta obtenida será mayor cuanto más pequeña sea esta proporción, reduciéndose así la variabilidad genética disponible. La reducción de la variabilidad genética, a su vez, puede producir depresión consanguínea cuyo principal efecto es la reducción del valor fenotípico medio que muestran los caracteres relacionados con la capacidad reproductiva o la eficiencia fisiológica (Falconer y Mackay, 1996).

A pesar de las medidas tomadas para evitarlo, la población experimental objeto de esta Tesis Doctoral podría haberse visto afectada por su pequeño tamaño, ya que su censo efectivo es limitado (39 y 40 en la línea A y B respectivamente). Es posible que ésta sea una de las causas por las que se aprecia en la Figura 3.2 un ligero descenso a partir de la octava generación, tanto en el número de hembras que parieron como en el de camadas. Según lo citado anteriormente dicho descenso podría ser debido en parte al incremento de consanguinidad que daría lugar a una depresión consanguínea que a su vez se podría haber manifestado en varios factores como fisiológicos, reproductivos, o mortalidad de la camada completa o incluso debidos al macho con el que la hembra se apareó.

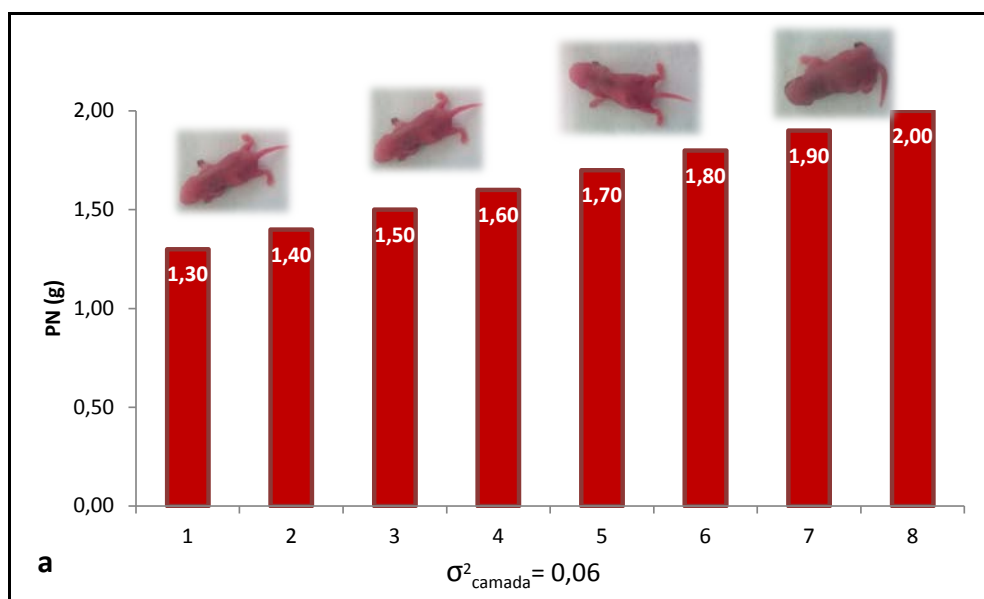
Como consecuencia de un menor número de partos, el número de animales que nacieron fue disminuyendo ligeramente por generación, dando lugar a una reducción en la intensidad de selección y a una menor respuesta obtenida. Con el objetivo de minimizar el impacto negativo de la consanguinidad, en el experimento se han diseñado los apareamientos de manera evitando aquéllos entre individuos que tuvieran abuelos comunes, restricción que se ha aplicado tanto en la solución estándar como en la óptima. Sin embargo, esto obliga en muchos casos a buscar animales de peor valor genético, reduciendo así la máxima intensidad de selección posible.

Por último, aunque el tamaño real de la población se encuentra limitado por el espacio disponible en la instalación y por tratarse de una población experimental, las medidas tomadas para minimizar la pérdida de variabilidad han permitido mantener un censo efectivo similar al de poblaciones más grandes sometidas a selección, por lo que los resultados obtenidos serán comparables a los esperados en poblaciones reales. En cualquier caso los valores finales de tamaño efectivo resultan demasiado ajustados como para poder garantizar que no se esté dando el efecto de pérdida de variabilidad genética en esta población, aumentando la dificultad para apreciar respuesta a la selección.

### 7.1.2. Las dificultades de seleccionar por la varianza

La solución óptima se basa en la aplicación de la selección ponderada maximizando la respuesta, lo que podría provocar una amplificación del ruido en el caso de existir camadas con elevada varianza cuya base genética sea ajena a la hembra que la produce, como podría ser el caso del nacimiento de una cría anormalmente más pequeña que el resto de la camada.

A continuación se presentan como ejemplo dos hipotéticas camadas que muestran esta situación. En la línea B, las hembras son seleccionadas por su menor valor genético, es decir, aquellas hembras que han tenido una camada muy homogénea para el PN (todas las crías tienen PN similares), al contrario que en la línea A en la que los animales tienden a presentar PN muy diferente. En la Figura 7.1(a) aparece una típica camada variable mientras que la Figura 7.1(b) se representa una camada típicamente homogénea en la que nace un animal con un peso anormalmente diferente por una cuestión probablemente no atribuida a la madre. En este ejemplo, la varianza del PN de la Figura 7.1(b) termina resultando idéntica a la de la Figura 7.1(a). La varianza entre los PN de la segunda camada llevaría a una elevada valoración genética de la hembra, siendo descartada en la línea B pero escogida en la línea A, con el agravante de que la optimización del procedimiento seleccionaría muchos de los hijos de esa hembra.



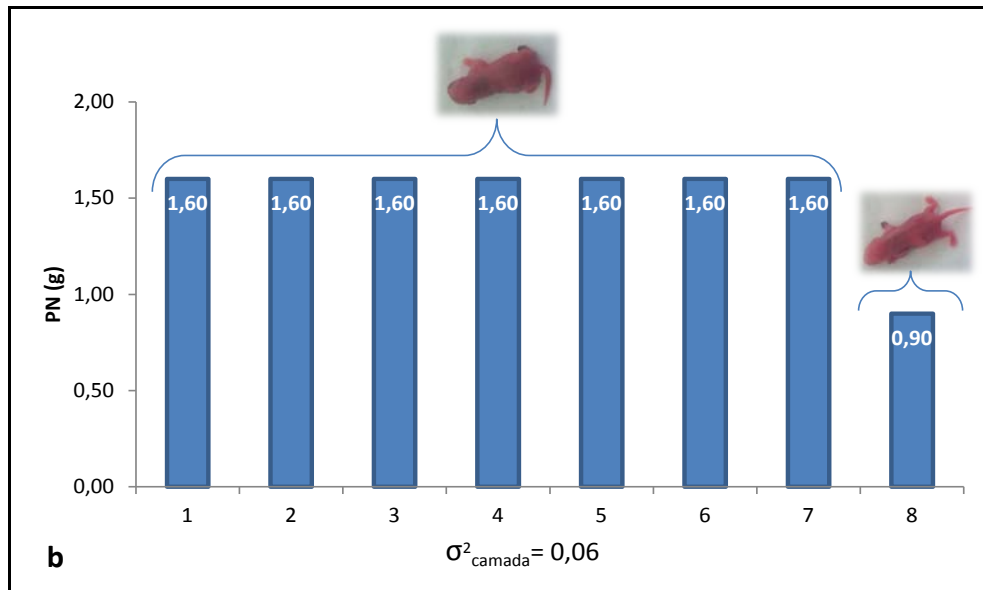


Figura 7.1: Ejemplos de dos camadas con sus respectivos PN de las crías y sus varianzas.

## 7.2. Evidencias de respuesta a la selección divergente para variabilidad

Aunque en los anteriores capítulos se han mostrado evidencias estadísticas de la respuesta a la selección al comparar la varianza entre las líneas, y más adelante se va a comparar la respuesta observada con la esperada, es interesante mostrar cómo se refleja la respuesta lograda por selección en las varianzas de cada una de las camadas. En la Figura 7.2 se muestran las varianzas ordenadas de todas las camadas de la última generación en ambas líneas A y B, y en la Figura 7.3 igualmente pero ordenadas dentro de cada línea y en la octava generación. Se ha escogido esta generación en lugar de una más reciente por presentar un número equilibrado de camadas en ambas líneas, pero la imagen sería incluso más llamativa en generaciones posteriores en caso de disponer de la misma cantidad de información. Se observa cómo las camadas de la línea A tienen mayores varianzas que las de la línea B. Además, las de la línea A son más heterogéneas ya que el rango de varianzas va desde un valor de 0,001 hasta 0,133, mientras que las de la línea B son más constantes, desde 0,001 hasta 0,055. Un efecto curioso que no puede apreciarse en la Figura 7.2, es que en casi todas las generaciones las camadas menos variables fueron también de la línea A. Este hecho es debido a que las camadas con tamaño de camada

menor de 4 son casi siempre de la línea A. En estas camadas puede darse que las crías tengan PN similares sólo por cuestión de azar, dando lugar a varianzas pequeñas.

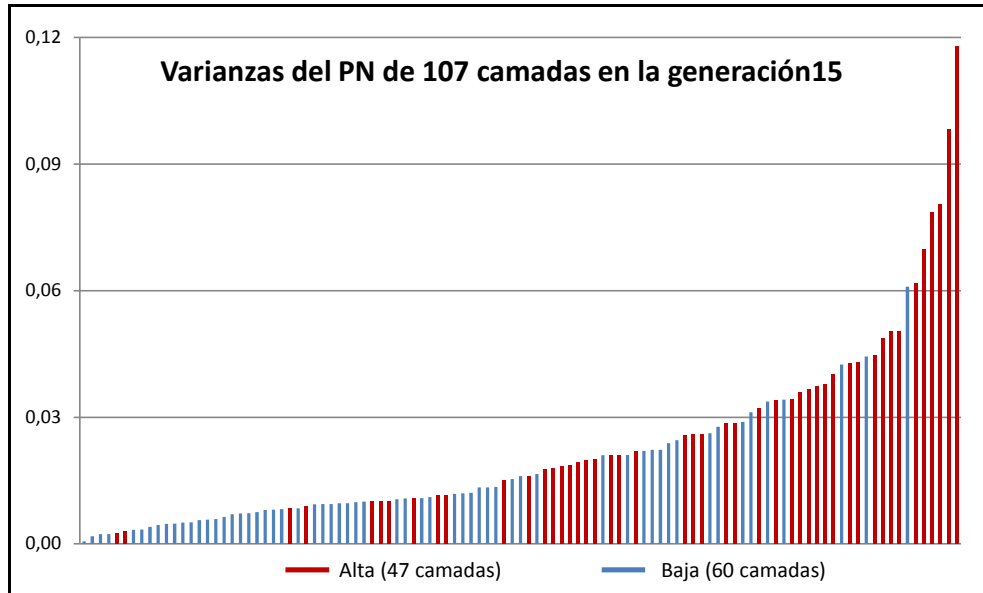


Figura 7.2: Varianzas ordenadas por su valor de todas las camadas de la línea A y la línea B en la generación 15.

En cuanto a los signos de respuesta, las Figuras 7.2 y 7.3 confirman que ésta ha sido evidente, pero también muestran que la divergencia no es completa, existiendo un buen número de camadas que por el valor de su varianza podrían pertenecer a cualquiera de las dos líneas, confirmando así, la dificultad de seleccionar para modificar la variabilidad ambiental.

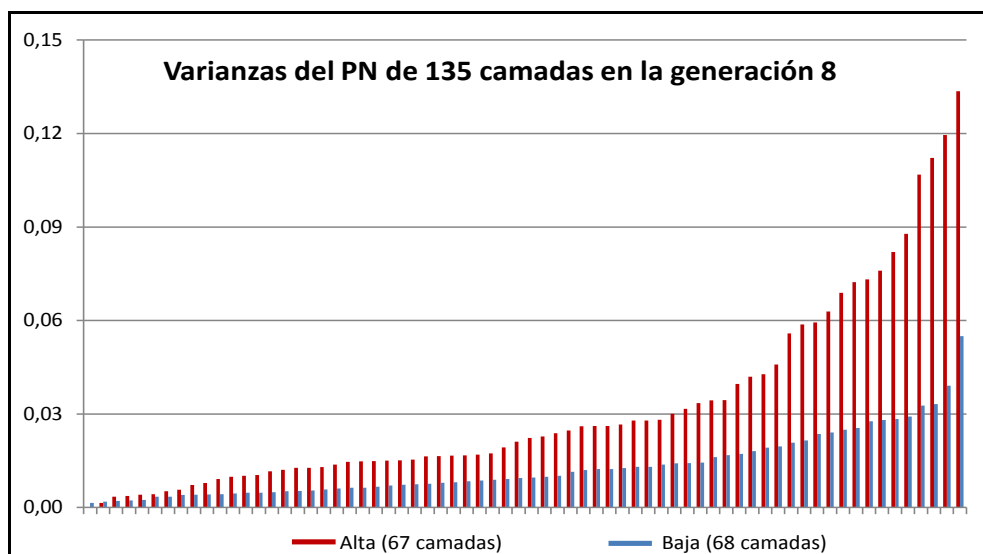


Figura 7.3: Varianzas ordenadas dentro de línea, por su valor de todas las camadas de la línea A y la línea B en la octava generación.

### 7.3. Evolución de los parámetros genéticos estimados

Cuando se realiza la valoración genética en cada generación, se obtienen también las estimaciones de la varianza genética aditiva tanto para el carácter PN como para su variabilidad ambiental, la correlación genética entre ambos efectos genéticos y las varianzas entre camadas también tanto para el PN como para su variabilidad ambiental. En la Figura 7.4 se representan cómo han evolucionado estas estimaciones a medida que se ha ido aumentando el número de datos.

A partir de la tercera generación, como se muestra en la Figura 7.4, la situación se estabiliza, lo que sugiere que la cantidad de información utilizada en el modelo hasta ese momento ha podido resultar insuficiente para proporcionar estimaciones fiables. Una vez alcanzado un número de datos suficiente, aún hay parámetros que oscilan más que otros a través de las generaciones, como la varianza del efecto camada sobre la variabilidad ambiental que muestra más oscilaciones y la correlación genética entre el PN y su variabilidad.

Es importante destacar la evolución que se ha producido en la estimación de la correlación genética con el paso de las generaciones por su repercusión en el proceso selectivo. Así, el valor obtenido en la generación de mayor intensidad de selección, la primera, fue de 0,73 provocando que los valores genéticos que se obtienen para la variabilidad ambiental estén fuertemente afectados por el valor del carácter, más aún cuando el ruido estadístico afecta mucho más a la variabilidad que al propio carácter. El valor de la estimación de este parámetro se redujo a valores alrededor de 0,20 a partir de la segunda generación, valores que se han mantenido después, lo que lleva a pensar que en la generación inicial se seleccionó accidentalmente el carácter PN y no su variabilidad lo que justificaría la ausencia de respuesta en la generación inicial en la que se establecen los animales de cada línea. La insuficiente cantidad de información se refleja en la evolución de todos los parámetros de la Figura 7.4 donde se observa que todos ellos sólo mantienen un valor aproximadamente estable desde la tercera generación.

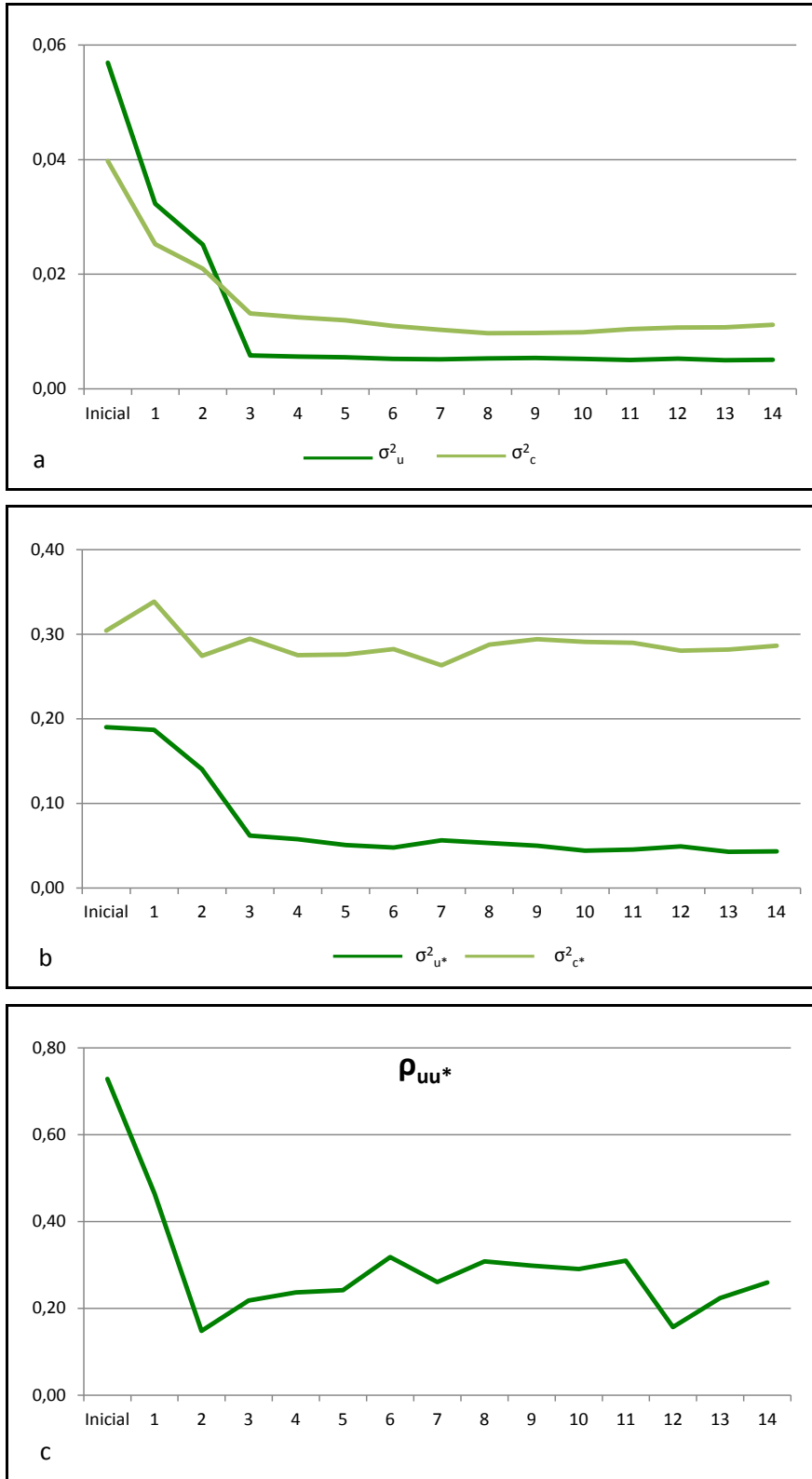


Figura 7.4: Media de las distribuciones posteriores de los parámetros genéticos para PN por generaciones. (a)  $\sigma^2_u$  y  $\sigma^2_c$ : varianza genética del carácter y del efecto aleatorio camada respectivamente. (b)  $\sigma^2_{u^*}$  y  $\sigma^2_{c^*}$ : varianza genética de la variabilidad ambiental del carácter y del efecto aleatorio camada. (c)  $\rho_{uu^*}$ : correlación genética entre el carácter y su variabilidad.

#### 7.4. Comparación entre la respuesta esperada y obtenida

En esta Tesis Doctoral se ha demostrado que la selección para modificar la variabilidad residual para el PN en ratones es posible, al apreciar signos evidentes de respuesta a la selección divergente para este objetivo. Aunque la obtención de dicha respuesta parece evidente, la evaluación de su magnitud resulta compleja, fundamentalmente por su enorme irregularidad, derivada de la complejidad del carácter estudiado, discutida ampliamente en los apartados anteriores a este capítulo de discusión general. Una vez determinada la respuesta observada, otra cuestión que resulta controvertida es cómo determinar si dicha respuesta coincide con la que sería esperada, cuestión de importancia para poder determinar en la práctica, si compensaría la implicación en un proceso costoso que conllevaría además, un período de tiempo prolongado que podría haber sido utilizado para seleccionar para modificar, por ejemplo, la media del propio carácter PN. En este apartado se abordan ambas cuestiones. En el momento de presentar este documento, el proceso de selección ha ido avanzado contando en la actualidad con 15 generaciones de selección divergente, de manera que se cuenta con bastante más información de la utilizada en los Capítulos 4, 5 y 6.

En primer lugar, para conocer la respuesta obtenida se calculó la evolución de la varianza residual real a partir de la varianza media del PN de las camadas. Como el proceso de selección opera sobre la parte de la varianza fenotípica que se corresponde con la varianza residual, dicha varianza se refiere a la variabilidad intra-camada, motivo por el que se utiliza la media de las varianzas de cada camada, para determinar la respuesta observada. Además, como la evolución es muy irregular, es necesario contar con un elevado número de generaciones, siendo 15 en este caso.

La determinación de la evolución esperada de la varianza residual comienza por la obtención de la respuesta esperada en el valor genético medio que afectaría a la variabilidad ambiental. Para obtener dicha evolución esperada, es preciso conocer la respuesta por generación que se obtendría en el valor genético medio que afecta a la variabilidad, y que cuando se selecciona

por los valores genéticos obtenidos durante la valoración genética, podría obtenerse a partir de la expresión:

$$R_{u^*} = i \cdot r_{\hat{u}^*u^*} \cdot \sigma_{u^*} \quad \text{Ecuación 7. 1}$$

donde  $i$  es la intensidad de selección para cada generación y línea,  $r_{\hat{u}^*u^*}$  es la precisión representada por la correlación entre los valores genéticos reales y esperados y  $\sigma_{u^*}$  la desviación estándar genética que afecta a la varianza residual. La determinación de las intensidades de selección por línea y generación se trató en el Capítulo 3.3, y el valor de  $\sigma_{u^*}$  se obtuvo de la última estimación de los parámetros. Sin embargo, no fue posible determinar el valor de la precisión de las valoraciones genéticas a partir de las desviaciones típicas de las distribuciones posteriores de los valores genéticos obtenidos, por lo que se recurrió a aproximar su valor en cada línea y generación mediante un procedimiento empírico despejando de la expresión anterior de la respuesta y promediando para todas las generaciones y en ambas líneas:

$$r_{\hat{u}^*u^*} = \frac{R_{u^*}}{i \cdot \sigma_{u^*}} \quad \text{Ecuación 7. 2}$$

En esta expresión las respuestas  $R_{u^*}$  se obtuvieron como la diferencia entre los valores genéticos medios obtenidos para una generación (t+1) y para la precedente (t):

$$R_{u^*} = u_{t+1}^* - u_t^* \quad \text{Ecuación 7. 3}$$

En la Tabla 7.1 se muestran todos los valores de cada parámetro necesario para conocer la precisión de los valores genéticos. Al promediar todas las precisiones por línea y generación se obtiene una precisión media de 0,139 siendo un valor relativamente bajo, lo que explica la errática respuesta a la selección observada.

Tabla 7.1: Valores genéticos medios por generación ( $u^*$ ), diferencia en valor genético medio con respecto a la generación precedente ( $R_{u^*}$ ), intensidades de selección ( $i$ ) y precisión empírica ( $r_{\hat{u}^*u^*}$ ) por línea y generación.

Generación	ALTA				BAJA			
	$u^*$	$R_{u^*}$	$i$	$r_{\hat{u}^*u^*}$	$u^*$	$R_{u^*}$	$i$	$r_{\hat{u}^*u^*}$
Inicial	0,006		1,93		0,006		-1,37	
1	0,103	0,097	1,25	0,241	-0,051	-0,057	-1,19	0,201
2	0,154	0,051	1,16	0,197	-0,128	-0,077	-1,25	0,310
3	0,174	0,020	1,28	0,083	-0,149	-0,021	-1,33	0,081
4	0,186	0,012	1,23	0,047	-0,188	-0,040	-1,20	0,143
5	0,227	0,040	1,24	0,157	-0,222	-0,033	-1,08	0,134
6	0,269	0,043	1,46	0,166	-0,226	-0,005	-1,25	0,020
7	0,327	0,058	1,08	0,189	-0,274	-0,047	-0,89	0,181
8	0,349	0,022	1,32	0,096	-0,304	-0,030	-1,15	0,164
9	0,375	0,027	1,38	0,097	-0,330	-0,026	-1,23	0,110
10	0,396	0,021	1,15	0,073	-0,355	-0,024	-0,94	0,096
11	0,424	0,028	1,32	0,118	-0,383	-0,028	-1,13	0,144
12	0,468	0,043	0,80	0,157	-0,412	-0,029	-0,93	0,123
13	0,488	0,020	1,38	0,122	-0,445	-0,033	-1,01	0,167
14	0,515	0,027	0,94	0,094	-0,480	-0,035	-1,30	0,168

Utilizando la expresión introducida más arriba para la obtención de  $R_{u^*}$ , y asumiendo la precisión media de los valores genéticos para variabilidad ambiental, junto con la última varianza genética estimada con todos los datos para la variabilidad ambiental, y teniendo en cuentas las intensidades de selección de la Tabla 7.1., se pueden obtener los valores de  $R_{u^*}$  por línea y generación. De acuerdo con el modelo exponencial utilizado a lo largo del experimento, la varianza residual resultante del proceso de selección ( $\sigma_{e_{t+1}}^2$ ) se expresa proporcionalmente con respecto a la precedente ( $\sigma_{e_t}^2$ ), respondiendo a la expresión (Ibáñez-Escriche, 2006):

$$\Delta_{\text{var}(e)} (\%) = \frac{\sigma_{e_{t+1}}^2}{\sigma_{e_t}^2} \times 100 = \frac{e^{\text{Efectos} + R_{u^*}}}{e^{\text{Efectos}}} \times 100 = \frac{e^{\text{Efectos}} e^{R_{u^*}}}{e^{\text{Efectos}}} \times 100 = e^{R_{u^*}} \times 100 \quad \text{Ecuación 7. 4}$$

y siendo la varianza final:

$$\sigma_{e_{t+1}}^2 = \sigma_{e_t}^2 \Delta_{\text{var}(e)} = \sigma_{e_t}^2 e^{R_{u^*}} \quad \text{Ecuación 7. 5}$$

nótese que en esta expresión, al depender el cambio de una función exponencial, la varianza resultante será inferior a la previa si el valor de  $R_{u^*}$  es negativo y superior si es positivo. Esta expresión fue utilizada para calcular la varianza residual esperada por selección asumiendo como varianza residual inicial la media de las varianzas de PN de las camadas de la generación inicial que sirvió para el establecimiento de las líneas.

En la Tabla 7.2 se presenta la diferencia en valor genético medio de la variabilidad ambiental con respecto a la generación precedente, el incremento de la varianza residual en porcentaje respecto a la generación precedente, el valor esperado del porcentaje de la varianza residual inicial y la varianza residual esperada por línea y generación.

Tabla 7.2: Diferencia en valor genético medio con respecto a la generación precedente ( $R_{t^*}$ ), incremento de la varianza residual en porcentaje respecto a la generación precedente ( $\Delta_{\text{var}(e)}(\%)$ ), valor esperado del porcentaje de la varianza residual inicial ( $\% \sigma_{e_0}^2$ ) y varianza residual esperada en la generación t ( $E(\sigma_{e_t}^2)$ ) por línea y generación.

Generación	ALTA				BAJA			
	$R_{t^*}$	$\Delta_{\text{var}(e)}(\%)$	$\% \sigma_{e_0}^2$	$E(\sigma_{e_t}^2)$	$R_{t^*}$	$\Delta_{\text{var}(e)}(\%)$	$\% \sigma_{e_0}^2$	$E(\sigma_{e_t}^2)$
Inicial			100,00%	0,023			100,00%	0,023
1	0,056	5,73%	105,73%	0,024	-0,040	-3,87%	96,13%	0,022
2	0,036	3,66%	109,59%	0,025	-0,034	-3,37%	92,88%	0,021
3	0,033	3,40%	113,32%	0,026	-0,036	-3,53%	89,61%	0,021
4	0,037	3,75%	117,57%	0,027	-0,038	-3,75%	86,25%	0,020
5	0,035	3,61%	121,81%	0,028	-0,035	-3,41%	83,31%	0,019
6	0,036	3,63%	126,23%	0,029	-0,031	-3,06%	80,76%	0,019
7	0,042	4,31%	131,67%	0,030	-0,036	-3,55%	77,89%	0,018
8	0,031	3,16%	135,84%	0,031	-0,026	-2,54%	75,92%	0,018
9	0,038	3,89%	141,12%	0,033	-0,033	-3,25%	73,45%	0,017
10	0,040	4,07%	146,85%	0,034	-0,036	-3,49%	70,88%	0,016
11	0,033	3,36%	151,79%	0,035	-0,027	-2,69%	68,98%	0,016
12	0,038	3,89%	157,70%	0,036	-0,033	-3,22%	66,76%	0,015
13	0,023	2,34%	161,38%	0,037	-0,027	-2,66%	64,99%	0,015
14	0,040	4,06%	167,93%	0,039	-0,029	-2,87%	63,12%	0,015
15	0,027	2,76%	172,56%	0,040	-0,038	-3,68%	60,80%	0,014

Finalmente, en la Figura 7.5 se muestran conjuntamente las evoluciones de la varianza residual esperada y la observada, calculada ésta como la media de las varianzas de los PN dentro de cada línea y generación. La evolución de la varianza residual observada fue irregular frente a la esperada. La línea B de acuerdo con la precisión obtenida de forma empírica, aunque con elevada irregularidad, parece responder aproximadamente según lo esperado. Sin embargo en la línea A, la respuesta ha sido muy similar a la esperada en las 10 primeras generaciones pareciendo que a partir de esa generación se alcanza un límite a la selección. Esto se puede deber a varias razones si se comparan ambas líneas. En primer lugar a la menor robustez de la línea A, que conlleva un menor número de animales nacidos, siendo asimismo más parientes entre

sí y una menor intensidad de selección según avanzan las generaciones, aunque tal como se vio en el Capítulo 3.3, dicha pérdida de intensidad de selección no fue muy diferente entre líneas. Una explicación alternativa tendría una causa fisiológica, de manera que una elevada variabilidad implicaría la aparición de animales de un tamaño tan elevado que excedería la capacidad de alojamiento del útero de las madres, y llegaría un punto en que no se podrían obtener animales más variables entre sí dentro de la camada.

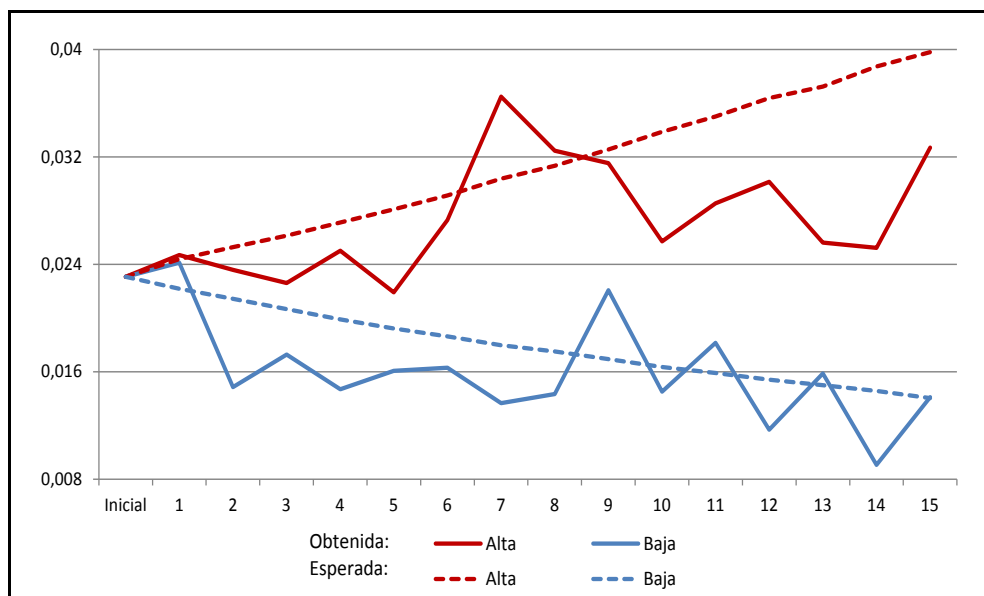


Figura 7.5: Predicción obtenida y esperada según la línea y generación.

Así pues, según lo visto en este apartado, se podría concluir que la selección para modificar la variabilidad ambiental del PN es factible mediante la selección de las madres apropiadas. En cambio, conviene hacer una distinción con respecto a la dirección de la selección. Mientras que la reducción no parecería tener otro límite que el teórico asintótico valor nulo de una varianza, el incremento de la varianza ambiental podría encontrarse con límites naturales que de este modo protegerían a la población de una evolución hacia un exceso de variabilidad que generaría la aparición de algunos individuos menos viables.

## 7.5. Síntesis de información generada en los artículos

Esta Tesis Doctoral se ha fundamentado en un experimento de selección divergente para variabilidad ambiental del PN, pero se ha concretado mediante la publicación de tres artículos científicos que aparecen en los capítulos 4, 5 y 6. Como ya se mencionó en el Capítulo 1, el experimento se diseñó

aprovechando la información proporcionada por las conclusiones y experiencias prácticas obtenidas en un experimento anterior (Pun *et al.*, 2013). Actualmente, este experimento se continúa llevando a cabo y cuenta ya con 15 generaciones.

El núcleo principal de esta Tesis Doctoral se compone de tres artículos relacionados de forma cronológica entre sí. El primero de ellos (Capítulo 4) tiene como objetivo principal demostrar que la selección para variabilidad del PN puede llevarse a cabo y que debe realizarse por vía materna confirmando lo que ya había sido observado en un experimento previo (Pun *et al.*, 2013). En este artículo se presentaron unos resultados satisfactorios obtenidos tras siete generaciones de selección, aunque se ha mostrado que la extensión del experimento con más generaciones aporta algunos matices a esta conclusión. El modelo estadístico utilizado permitió asumir que la varianza ambiental es heterogénea y está parcialmente bajo control genético y además, el modelo utilizado en este trabajo permitió tener en cuenta el efecto genético como efecto materno e incluir el efecto aleatorio de la camada (SanCristobal-Gaudy *et al.*, 1998). Aunque el experimento resultó globalmente exitoso, una inspección detallada de la evolución de la variabilidad ambiental junto con la del propio carácter, se pudo concluir que en la generación inicial, donde se establecieron las líneas, la selección realmente se realizó sobre la media del carácter y no sobre la variabilidad ambiental como era lo que se pretendía inicialmente. Esta observación se refuerza a la vista de los parámetros genéticos estimados, ya que la correlación y el resto de los parámetros genéticos se estabilizaron a partir de la tercera generación, cuando ya se contaba con un número considerable de datos y, por tanto, se puede decir que la selección fue eficaz desde esta generación en adelante, pasando a ser la correlación genética de 0,78 a 0,20 aproximadamente.

Por otro lado, se concluyó que el estudio de la variabilidad es complejo ya que se ve afectada por otras características que hay que tener en cuenta. Otros autores ya mencionaron algunas de ellas, como por ejemplo, la morfología uterina de la madre (Bolet *et al.*, 2007), el tamaño de camada (Argente *et al.*, 2012), la supervivencia (Mesa *et al.*, 2006) o la capacidad del

feto para alojarse dentro del útero logrando el tamaño corporal determinado por su genotipo (Pun *et al.*, 2013).

Otro aspecto interesante relacionado con la selección para variabilidad ambiental es la posibilidad de que este tipo de selección pueda tener implicaciones en la robustez y el bienestar animal. En general, la homogeneidad se ha relacionado con la productividad. Bolet *et al.* (2007) demostraron que disminuir la heterogeneidad podría ser de gran utilidad en la industria cunícola, ya que se reducen las pérdidas de los animales más débiles. En el experimento llevado a cabo en esta Tesis Doctoral se ha obtenido una diferencia media de PN de 0,31 g superior en la línea A, pero con un tamaño de camada inferior (1,20 crías más en línea B). Esta superioridad en eficiencia reproductiva de la línea homogénea podría interpretarse como un indicio de robustez. También Poigner *et al.* (2000) y Argente *et al.* (2014) demostraron que las hembras y las camadas pertenecientes a líneas homogéneas presentaban menor sensibilidad frente a agentes patógenos responsables de enfermedades.

Los resultados obtenidos en este estudio pueden aplicarse en otras especies de interés en la producción animal actual, sobre todo en el caso de las especies prolíficas. Sin embargo, sería conveniente comprobar si al seleccionar por la variabilidad ambiental del PN puede haber influencia en otros caracteres interesantes en la producción animal. De este modo se planteó el segundo de los artículos que componen esta Tesis.

El segundo artículo (Capítulo 5) se centra en estudiar las tendencias genéticas correlacionadas que hay en otros caracteres de interés productivo si se selecciona para variabilidad ambiental del PN. Como ya demostraron Moreno *et al.* (2011), modificar la variabilidad ambiental del PN podría tener efecto en otros caracteres productivos. Este artículo se centró en el estudio de los caracteres productivos: supervivencia, tamaño de camada, peso al destete, peso total de la camada al nacimiento y al destete en ratón.

Las evoluciones de los caracteres estudiados a través de las generaciones de selección muestran cómo la línea B sería preferible desde el punto de vista del bienestar animal. Sin embargo, su ventaja productiva no es

definitivamente clara, ya que se obtienen animales con menor peso al destete pero con mayores tamaños de camada. En la práctica se comprobó que la cantidad de kg producidos al destete no sería inferior en la línea B al compensar su menor peso con un tamaño de camada significativamente mayor y una mayor supervivencia al destete. Aunque ésta es la conclusión definitiva tras 8 generaciones de selección en el momento de la publicación de este artículo, la evolución del tamaño de camada posterior no ha sido consistente con lo sucedido en estas 8 generaciones, por lo que la ventaja o no de la línea B frente a la línea A no estaría garantizada. Si bien no están claras las diferencias productivas entre las líneas, la línea B sí que presentó superioridad en tamaño de camada y tasa de supervivencia al destete, lo que sugeriría una mayor robustez de esta línea en el sentido de una tendencia a disponer de más animales en un mismo ambiente. En relación con la robustez, definida por Mormede y Terenina (2012) como la menor sensibilidad frente a los cambios ambientales, la línea B es la que obtiene mejores resultados.

Finalmente, el tercer artículo (Capítulo 6) se centra en el estudio de la posibilidad de manipular la heredabilidad mediante el uso de modelos que asumen heterogeneidad de varianza residual con el consiguiente beneficio en respuesta a la selección para la media del carácter PN ( $h^2$ ). Se analizó si la heredabilidad podría ser modificada mediante una doble vía, seleccionando por la variabilidad ambiental del PN y escogiendo adecuadamente las categorías más útiles de los distintos efectos sistemáticos. Muchos de los caracteres de interés productivo se caracterizan por tener una heredabilidad baja, por lo que reducir su varianza ambiental implicaría aumentar su heredabilidad y así la posibilidad de obtener una mayor respuesta por selección genética, dado que la heredabilidad se define de la siguiente manera:

$$h^2 = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_u^2 + \sigma_e^2} \quad \text{Ecuación 7. 6}$$

siendo  $\sigma_u^2$  la varianza genética aditiva y  $\sigma_e^2$  la varianza residual.

La variabilidad del PN es un carácter económico con baja heredabilidad (Damgaard *et al.*, 2003; Wittenburg *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2016). La

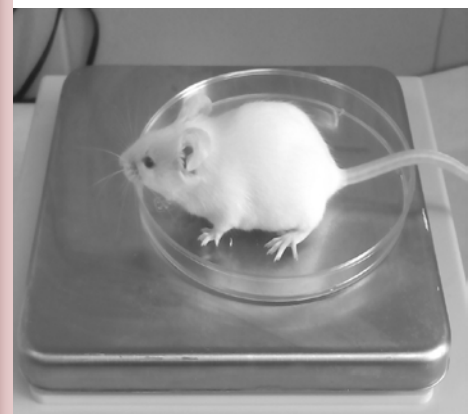
posibilidad de incrementar la heredabilidad mediante la reducción de la varianza ambiental por selección ya ha sido mostrada para el carácter tamaño de camada en conejos (Argente *et al.*, 2012). Una vez mostrado que esto es posible, es razonable pensar que las mayores ventajas se obtendrían en caracteres cuya heredabilidad tiende a ser baja

Se han demostrado las enormes ventajas productivas que tiene modular la heredabilidad por selección, además, los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral indican que la selección para la variabilidad del PN es posible. Indicadores indirectos como el peso al destete, la supervivencia pre-destete y el tamaño de camada mostraron que la selección por homogeneidad del PN produjo animales más robustos, en términos de tener mayor eficacia biológica (más nacimientos y más supervivencia durante la lactación, y por tanto al destete) en un mismo ambiente. Asimismo la línea B mostró mayores heredabilidades que la línea A.

El desarrollo de esta Tesis Doctoral ha permitido extraer conclusiones de utilidad en el ámbito de la producción animal. Se ha demostrado que la selección para modificar la variabilidad ambiental es posible y se han encontrado ventajas concretas en la reducción de la misma. El ratón de laboratorio ha resultado de utilidad como modelo de especies ganaderas en las que una menor variabilidad conllevaría beneficios económicos productivos y un incremento del bienestar de los animales productivos.



## 8. CONCLUSIONES

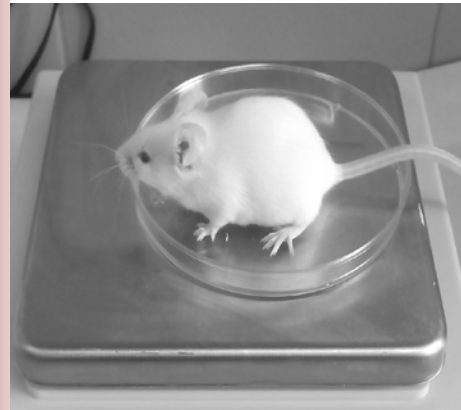




- ♥ **Primera:** la selección divergente realizada ha demostrado que es posible seleccionar para modificar la variabilidad ambiental del peso al nacimiento mediante la elección de las madres apropiadas.
- ♥ **Segunda:** la línea de baja variabilidad presentó un mayor bienestar animal ilustrado por su mayor supervivencia, lo que, unido a su mayor tamaño de camada, representa una mayor eficacia biológica que podría ser entendida como un indicio de mayor robustez en esta línea.
- ♥ **Tercera:** aunque el peso individual al nacimiento de la línea de baja variabilidad fue menor, dicha supuesta inferioridad productiva se vio compensada por su mayor tamaño de camada y supervivencia no presentando desventaja en peso total de la camada al nacimiento ni al destete.
- ♥ **Cuarta:** 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. La línea de baja variabilidad presentó mayores heredabilidades, lo que implicaría una posterior mayor respuesta a la selección para el carácter peso al nacimiento de esta línea.
- ♥ **Quinta:** mientras que la reducción de variabilidad por selección no parecería tener otro límite que el teórico asintótico valor nulo de una varianza, el incremento de la varianza ambiental podría encontrarse con límites naturales como la propia capacidad uterina para albergar fetos de demasiado tamaño, lo que de este modo protegería la población de una evolución hacia un exceso de variabilidad que generaría la aparición de algunos individuos menos viables.



## 9. CONCLUSIONS

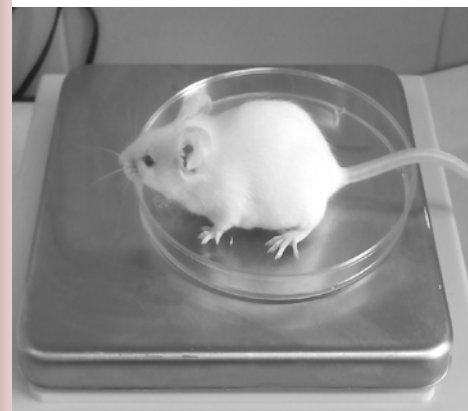




- 🐻 **First:** the divergent selection performed has shown that selecting for modifying the environmental variability of birth weight is possible by choosing the appropriate mothers.
- 🐻 **Second:** the low birth weight variability line has performed with higher animal welfare because of its higher survival. This fact joint to its higher litter size, showed higher fitness in the low line that could be understood as an evidence of higher robustness.
- 🐻 **Third:** although the individual birth weight of the low line was lower, this possible inferiority in productivity has been compensated with its higher litter size and survival. Moreover, this line did not show disadvantages in total birth and weaning litter weight.
- 🐻 **Forth:** the birth weight heritability can be modulated choosing the appropriate levels of systematic effects, as well by selection. The line of low variability had higher heritability, which could benefit the genetic response for the birth weight trait in this line.
- 🐻 **Fifth:** the reduction of variability by selection seems to be only limited by the theoretical asymptotic null value of a variance, but natural limits such as the uterine capacity for too big fetus could be found to increase the residual variance, protecting the population against a high birth weight variability which would give rise to less viable individuals.



## 10. REFERENCIAS





- Akdag, F., Arslan, S., Demir, H. (2009) The effect of parity and litter size on birth weight and the effect of birth weight variations on weaning weight and pre-weaning survival in piglet. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, **8**(11), 2133-2138.
- Albuquerque, L.G., Meyer, K. (2001) Estimates of covariance functions for growth from birth to 630 days of age in Nelore cattle. *Journal of Animal Science*, **79**(11), 2776-2789.
- Alexander, G. (1974) *Birth weight of lambs: influences and consequences*. In: Elliot, K., Knight, J. (Editors), *Size at Birth*. Elsevier, Amsterdam.
- Allen, J., Magowan, E., Beattie, V.E., McCann, M.E.E., Thompson, A. (2010) The effect of birth weight on the variation in live weight of pigs at weaning. *Advances in Animal Biosciences*, **1**(1), 176-176.
- Argente, M.J., García, M.L., Muelas, R., Blasco, A. (2010) Effect of selection for residual variance experiment of litter size on components of litter size in rabbits. Proceedings of the *9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, Leipzig, Germany, Communication 0526.
- Argente, M.J., García, M.L., Muelas, R., Blasco, A. (2012) Divergent selection for residual variance of litter size. Proceedings of the *10th World Rabbit Congress*, Sharm El-Sheikh, Egypt, 97-101.
- Argente, M.J., García, M.L., Muelas, R., Blasco, A. (2014) Effect of selection for residual variance of litter size on components of litter size in rabbits. Proceedings of the *10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, Vancouver, Canada, Communication 149.
- Assan, N. (2012) Genetic parameter estimation and trends for birth weight in cattle. *Journal of Animal Science Advances*, **2**(3-1), 274-281.
- Avendaño, S., Villanueva, B., Woolliams, J.A. (2003) Expected increases in genetic merit from using optimized contributions in two livestock populations of beef cattle and sheep. *Journal of Animal Science*, **8**(12), 2964-2975.
- Banerjee, S., Jana, D. (2010) Factors affecting birth weight of Sirohi goat kids reared in hot and humid climate of West Bengal. *World Applied Sciences Journal*, **9**(12), 1379-1382.
- Barton, N.H., Keightley, P.D. (2002) Understanding quantitative genetic variation. *Nature Reviews Genetics*, **3**(1), 11-21.
- Bayon, Y., Fuente, L.F., San Primitivo, F. (1987) Direct and correlated responses to selection for large and small 6-week body weight in mice. *Genetics Selection Evolution*, **19**(4), 445-458.
- Bayon, Y., Fuente, L.F., San Primitivo, F. (1988) Selection for increased and decreased total number of young born in the first three parities in mice. *Genetics Selection Evolution*, **20**(2), 259-266.
- Berard, J., Kreuzer, M., Bee, G. (2008) Effect of litter size and birth weight on growth, carcass and pork quality, and their relationship to *postmortem* proteolysis. *Journal of Animal Science*, **86**(9), 2357-2368.
- Berhan, A., Van Arendonk, J. (2006) Reproductive performance and mortality rate in Menz and Horro sheep following controlled breeding in Ethiopia. *Small Ruminant Research*, **63**(3), 297-303.
- Bermejo, L.A., Mellado, M., Camacho, A., Mata, J., Arévalo, J.R., Nascimento, L. (2010) Factors influencing birth and weaning in Canarian hair lambs. *Journal of Applied Animal Research*, **37**(2), 273-275.
- Blasco, A., Sorensen, D., Bidanel, J.P. (1998) Bayesian inference of genetic parameters and selection response for litter size components in pigs. *Genetics*, **149**(1), 301-306.
- Bodin, L., Bolet, G., Garcia, M., Garreau, H., Larzul, C., David, I. (2010a) Robustesse et canalisation: vision de généticiens. *INRA Productions Animales*, **23**(1), 11-22.

- Bodin, L., Garcia, M., Bolet, G., Garreau, H. (2010b) Results of canalizing selection for rabbit birth weight. Proceedings of the *9th World Congress Genetic Applied Livestock Production*. Leipzig, Germany.
- Boldman, K.G., Freeman, A.E. (1990) Adjustment for heterogeneity of variances by herd production level in dairy cow and sire evaluation. *Journal of Dairy Science*, **73**(2), 503.
- Bolet, G., Garreau, H., Joly, T., Theau-Clement, M., Falières, J., Hurtaud, J., Bodin, L. (2007) Genetic homogenisation of birth weight in rabbits: Indirect selection response for uterine horn characteristics. *Livestock Science*, **111**(1), 28-32.
- Bowes, L., Jaffee, S.R. (2013) Biology, genes, and resilience: toward a multidisciplinary approach. *Trauma Violence Abuse*, **14**(3), 195-208.
- Box, G., Cox, D. (1964) An analysis of transformations. *Journal of the Royal Statistical Society*, **26**(2), 211-252.
- Bruce, N.W., Abdul, K. (1973) Relationships between fetal weight, placental weight, maternal circulation in the rabbit at different stages of gestation. *Journal of Reproduction and Fertility*, **32**(1), 15-24.
- Bulmer, M.G. (1985) *The mathematical theory of quantitative genetics*. Clarendon Press, Oxford, U.K.
- Bürger, R. (2000) *The mathematical theory of selection, recombination, and mutation*. Wiley, Chichester, U.K.
- Burgoyne, P., Tam, P.P.L., Evans, E.P. (1983) Retarded development of XO conceptuses during early pregnancy in the mouse. *Journal of Reproduction and Fertility*, **68**(2), 387-393.
- Callahan, H.S., Pigliucci, M., Schlichting, C.D. (1997) Developmental phenotypic plasticity: where ecology and evolution meet molecular biology. *Bioessays*, **19**(6), 519-525.
- Calle, E.W. (2017) *Correlated response to selection for litter size residual variance in rabbits*. Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Valencia.
- Cervantes, I., Goyache, F., Molina, A., Valera, M., Gutiérrez, J.P. (2008) Application of individual increase in inbreeding to estimate realized effective sizes from real pedigrees. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, **125**(5), 301-310.
- Cervantes, I., Goyache, F., Molina, A., Valera, M., Gutiérrez, J.P. (2011) Estimation of effective population size from the rate of coancestry in pedigreed populations. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, **128**(1), 56-63.
- Cloete, S.W.P., Greeff, J.C., Lewer, R.P. (2001) Environmental and genetic aspects of survival and early live weight in Western Australian Merino sheep. *South African Journal of Animal Science*, **31**(2), 123-130.
- Cogswell, M.E., Yip, R. (1995) The influence of fetal and maternal factors on the distribution of birthweight. *Seminars in Perinatology*, **19**(3), 222-240.
- Collel, M., Azlor, O. (2017) Understanding the importance of reducing pig weight variability. *International Pig Topics*, **30**(8).
- Colleau, J.J., Tribout, T. (2008) Optimized management of genetic variability in selected pig populations. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, **125**(5), 291-300.
- Combellas, J., Martinez, N., Gonzalez, E. (1980) A study of factors which influence birth and weaning weight in lambs. *Tropical Animal Production*, **5**(3), 261-265.
- Damgaard, L.H., Rydhmer, L., Løvendahl, P., Grandinson, K. (2003) Genetic parameters for within-litter variation in piglet birth weight and change in within-litter variation during suckling. *Journal of Animal Science*, **81**(3), 604-10.
- De Veer, J.C., Van Vleck, L.D. (1987) Genetic parameters for first lactation milk yields at three levels of herd production. *Journal of Dairy Science*, **70**(7), 1434-1441.

- De Visser, J.A., Hermisson, J., Wagner, G.P., Ancel Meyers, L., Bagheri-Chaichian, H., Blanchard, J.L., Chao, L., Cheverud, J.M., Elena, S.F., Fontana, W., Gibson, G., Hansen, T.F., Krakauer, D., Lewontin, R.C., Ofria, C. Rice, S.H., Von Dassow, G., Wagner, A., Whitlock, M.C. (2003) Perspective: evolution and detection of genetic robustness. *Evolution*, **57**(9), 1959-72.
- Debat, V., David, P. (2001) Mapping phenotypes: canalization, plasticity and development stability. *Trends in Ecology and Evolution*, **16**(10), 555-561.
- Dedieu, B., Ingrand, S. (2010) Incertitude et adaptation: cadres theoriques et application a l'analyse de la dynamique des systemes d'elevage. *INRA Productions Animales*, **23**(1), 81-90.
- Delpuech, J.M., Moreteau, B., Chiche, J., Pla, E., Voudibio, J., David, J.R. (1995) Phenotypic plasticity and reaction norms in temperate and tropical populations of *Drosophila melanogaster*: ovarian size and developmental temperature. *Evolution*, **49**(4), 670-675.
- Directiva europea 86/609/CEE de 24 de noviembre de 1986, *relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos*. Boletín Oficial del Estado 18 de diciembre de 1986, **358**, 1-28.
- Duchev, Z., Distl, O., Groeneveld, E. (2006) Early warning system for loss of diversity in European livestock breeds. *Archives Animal Breeding*, **49**(6), 521-531.
- Eady, S.J., Garreau, H., Gilmour, A.R. (2007) Heritability of resistance to bacterial infection in meat rabbits. *Livestock Science*, **112**(1-2), 90-98.
- Eisen, E.J. (1978) Single-trait and antagonistic index selection for litter size and body weight in mice. *Genetics*, **88**(4), 781-811.
- Everett, R.W., Keown, J.F., Taylor, J.F. (1982) The problem of heterogeneous within herd error variances when identifying elite cows. *Journal of Dairy Science*, **65**(1), 100.
- Falconer, D.S., Mackay, T.F.C. (1996) *Introduction to quantitative genetics*. Longman, Harlow.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO): *The State of the World's Animal Genetic Resources for Food and Agriculture*. Rome: FAO (2007).
- Fathallah, S. (2015) *Variabilités de la taille de portée des ovins*. Tesis Doctoral, SEVAB: Pathologie, Toxicologie, Génétique et Nutrition. Institut National de la Recherche Agronomique INRA (UMR 631).
- Felleki, M., Lee, D., Lee, Y., Gilmour, A.R., Rönnegård, L. (2012) Estimation of breeding values for mean and dispersion, their variance and correlation using double hierarchical generalized linear models. *Genetics Research*, **94**(6), 307-17.
- Felleki, M., Lundeheim, N. (2015) Genetic heteroscedasticity of teat count in pigs. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, **132**(5), 392-398.
- Fernández, J., Moreno, A., Gutiérrez, J.P., Nieto, B., Piqueras, P., Salgado, C. (1998) Direct and correlated response for litter size and litter weight at birth in the first parity in mice. *Livestock Production Science*, **53**(3), 217-223.
- Fernández, J., Toro, M. (1999) The use of mathematical programming to control inbreeding in selection schemes. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, **116**(6), 447-466.
- Fina, M., Ibáñez-Escriche, N., Piedrafita, J., Casellas, J. (2013) Canalization analysis of birth weight in *Bruna dels Pirineus* beef cattle. *Journal of Animal Science*, **91**(7), 3070-3078.
- Fisher, M.W. (2004) A review of the welfare implications of out-of-season extensive lamb production systems in New Zealand. *Livestock Production Science*, **85**(2-3), 165-172.
- Formoso-Rafferty, N., Cervantes, I., Ibáñez-Escriche, N., Gutiérrez, J.P. (2015) Litter size and survival rate at weaning in mice divergently selected for birth weight variability. Proceedings of the 66th Annual Meeting of European Association for Animal Production, Warsaw, Poland, Abstracts 20659.

- Formoso-Rafferty, N., Cervantes, I., Ibáñez-Escriche, N., Gutiérrez, J.P. (2016) Genetic control of the environmental variance for birth weight in seven generations of a divergent selection experiment in mice. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, **133**(3), 227-237.
- Formoso-Rafferty, N., Cervantes, I., Ibáñez-Escriche, N., Gutiérrez, J.P. (2016) Correlated genetic trends for production and welfare traits in a mouse population divergently selected for birth weight environmental variability. *Animal*, **10**(11), 1770-1777.
- García, M., David, I., Garreau, H., Ibáñez-Escriche, N., Mallard, J., Masson, J.P., Pommeret, D., Robert-Granié, C., Bodin, L. (2009). Comparisons of three models for canalising selection or genetic robustness. Proceedings of the *60th Annual Meeting of European Association for Animal Production*, Barcelona, Spain, Abstracts 599.
- García, M.L., Argente, M.J., Muelas, R., Birlanga, V., Blasco, A. (2012) Effect of divergent selection for residual variance of litter size on health status and welfare. Proceedings of the *10th World Rabbit Congress, Sharm El-Sheikh, Egypt*. 103-106.
- Gardner, D.S., Buttery, P.J., Daniel, Z., Symonds, M.E. (2007) Factors affecting birth weight in sheep: maternal environment. *Reproduction*, **133**(1), 297-307.
- Garnezy, N., Masten, A.S. (1994) *Chronic adversities*. Blackwell: Child, adolescent psychiatry. Oxford, U.K.
- Garreau, H., SanCristobal, M., Hurtaud, J., Bodin, L., Ros, M., Robert-Granie, C., Saleil, G., Bolet, G. (2004) Can we select on within litter homogeneity for rabbit birth weight? A divergent selection experiment. Proceedings of the *8th World Rabbit Congress*, **1**, 63-68.
- Garreau, H., Bolet, G., Larzul, C., Robert-Granie, C., Saleil, G., SanCristobal, M., Bodin, L. (2008a) Results of four generations of a canalising selection for rabbit birth weight. *Livestock Science*, **119**(1-3), 55-62.
- Garreau, H., Eady, S., Hurtaud, J., Legarra, A. (2008b) Genetic parameters of production traits and resistance to digestive disorders in a commercial rabbit population. Proceedings of the *9th World Rabbit Congress*, Verona, Italy, **1**, 103-107.
- Gärtner, K. (2012) A third component causing random variability beside environment and genotype. A reason for the limited success of a 30 year long effort to standardize laboratory animals? *International journal of epidemiology*, **41**(2), 335-41.
- Gavrilets, S., Scheiner, S.M. (1993). The genetics of phenotypic plasticity. V. Evolution of reaction norm shape. *Journal of Evolutionary Biology*, **6**(1), 31-48.
- Gavrilets, S., Hastings, A. (1994). A quantitative-genetic model for selection on developmental noise. *Evolution*, **48**(5), 1478-1486.
- Gibson, J.B., Bradley, B.P., (1974) Stabilising selection in constant and fluctuating environments. *Heredity*, **33**(3), 293-302.
- Gibson, G., Dworkin, I. (2004) Uncovering cryptic genetic variation. *Nature Reviews Genetics*, **5**(9), 681-690.
- Gilbert, M., Leturque, A. (1982) Fetal weight and its relationship to placental blood flow and placental weight in experimental intrauterine growth retardation in the rat. *Journal of Developmental Physiology*, **4**(4), 237-46.
- Godfrey, K.M., Barker, D.J. (2001) Fetal programming and adult health. *Public Health Nutrition*, **4**(2B), 611-624.
- Gondret, F., Lefaucheur, L., Louveau, I., Lebret, B., Pichodo, X., Le Cozler, Y. (2005) Influence of piglet birth weight on postnatal growth performance, tissue lipogenic capacity and muscle histological traits at market weight. *Livestock Production Science*, **93**(2), 137-146.
- Gutiérrez, J.P., Goyache, F. (2005) A note on ENDOG: a computer program for analysing pedigree information. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, **122**(3), 172-176.
- Gutiérrez, J.P., Nieto, B., Piqueras, P., Ibáñez, N., Salgado, C. (2006) Genetic parameters for canalisation analysis of litter size and litter weight traits at birth in mice. *Genetics Selection Evolution*, **38**(5), 445.

- Gutiérrez, J.P., Cervantes, I., Molina, A., Valera, M., Goyache, F. (2008) Individual increase in inbreeding allows estimating effective sizes from pedigrees. *Genetics Selection Evolution*, **40**(4), 359-378.
- Gutiérrez, J.P., Cervantes, I., Goyache, F. (2009) Improving the estimation of realized effective population sizes in farm animals. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, **126**(4), 327-332.
- Gutiérrez, J.P., Varona, L., Pun, A., Morante, R., Burgos, A., Cervantes, I., Pérez-Cabal, M.A. (2011) Genetic parameters for growth of fiber diameter in alpacas. *Journal of Animal Science*, **89**(8), 2310-2315.
- Haley, C.S., Avalos, E., Smith, C. (1988) Selection for litter size in the pigs. *Animal Breeding Abstracts*, **56**, 319-332.
- Hanrahan, J.P., Eisen, E.J. (1974) Genetic variance in litter size and 12 day weight in mice and their relationships with post-weaning growth. *Animal Production*, **19**, 13-23.
- Hansen, C., Shrestha, J.N.B. (2002) Consistency of genetic parameters of productivity for ewes lambing in February, June, and October under an 8-month breeding management. *Small Ruminant Research*, **44**(1), 1-8.
- Harmon, L.J., Braude, S. (2010) Conservation of small populations: Effective population size, inbreeding, the 50/500 rule. In: BRAUDE, S., LOW, S.B., eds, *An Introduction to Methods and Models in Ecology, Conservation Biology*. Princeton, New Jersey, USA: Princeton University Press. 125-138.
- Heasman, L., Brameld, J., Mostvn, A., Budge, H., Dawson, J., Buttery, P., Stephenson, T., Symonds, M.E. (2000) Maternal nutrient restriction during early to mid gestation alters the relationship between insulin-like growth factor I and bodyweight at term in fetal sheep. *Reproduction, Fertility and Development*, **12**(7-8), 345-350.
- Hedrick, P.W. (2004) *Genetics of populations*. Jones and Bartlett Learning.
- Hill, W.G. (1984) On selection among groups with heterogeneous variance. *Animal Production*, **39**, 473-477.
- Hill, W.G., Caballero, A. (2000) Artificial selection experiments. *Annual Review of Ecology and Systematics*, **23**, 287-310.
- Hill, W.G., Zhang, X.S. (2004) Effects of phenotypic variability of directional selection arising through genetic differences in residual variability. *Genetical Research*, **83**(2), 121-132.
- Hill, W.G., Mulder, H.A. (2010) Genetic analysis of environmental variation. *Genetics Research*, **92**(5-6), 381-395.
- Hill, W.G. (2013) Applications of Population Genetics to Animal Breeding, from Wright, Fisher and Lush to Genomic Prediction. *Genetics*, **196**(1), 1-16.
- Högberg, A., Rydhmer, L. (2000) A genetic study of piglet growth and survival, *Acta Agriculturae Scandinavica, Section A, Animal Science*, **50**(4), 300-303.
- Ibáñez-Escriche, N. (2006) *Modelos para la varianza residual en genética cuantitativa. Una aplicación en capacidad uterina en conejo*. Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Valencia. Departamento de Ciencia Animal.
- Ibáñez-Escriche, N., Moreno, A., Nieto, B., Piqueras, P., Salgado, C., Gutiérrez, J.P. (2008a) Genetic parameters related to environmental variability of weight traits in a selection experiment for weight gain in mice; signs of correlated canalised response. *Genetics Selection Evolution*, **40**(3), 279-293.
- Ibáñez-Escriche, N., Sorensen, D., Waagepetersen, R., Blasco, A. (2008b) Selection for environmental variation: a statistical analysis and power calculations to detect response. *Genetics*, **180**(4), 2209-2226.
- Ibáñez-Escriche, N., Varona, L., Sorensen, D., Noguera, J.L. (2008c) A study of heterogeneity of environmental variance for slaughter weight in pigs. *Animal*, **2**(1), 19-26.

- Ibáñez-Escriche, N., García, M., Sorensen, D. (2010) GSEVM v.2: MCMC software to analyze genetically structured environmental variance models. *Journal of Animal Breeding and Genetics* **127**(3), 249-251.
- Interbull (2000) Internacional Bull Evaluation Service. *Animal Breeding and Genetics Group*. SLU, Uppsala, Sweden.
- Ishikawa, H., Seki, R., Yokonishi, S., Yamauchi, T., Yokoyama, K. (2006) Relationship between fetal weight, placental growth and litter size in mice from mid-to late-gestation. *Reproductive Toxicology*, **21**(3), 267-270.
- Jaffrezic, F., White, I.M.S., Thompson, R., Hill, W.G. (2000) A link function approach to model heterogeneity of residuals variances over time in lactation curve analyses. *Journal of Dairy Science*, **83**(5), 1089-1093.
- Janhunen, M., Kause, A., Vehviläinen, H., Järvisalom, O. (2012) Genetics of microenvironmental sensitivity of body weight in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) selected for improved growth. *Plos ONE*, **7**, 1-8.
- Joakimsen, O., Baker, R.L. (1977) Selection for litter size in mice. *Acta Agriculturae Scandinavica*, **27**(4), 301-318.
- Johnson, R.K., Nielsen, M.K., Casey, D.S. (1999) Responses in ovulation rate, embryonal survival and litter traits in swine to 14 generations of selection to increase litter size. *Journal of Animal Science*, **77**(3), 541-557.
- Jong, G., Bijma, P. (2002) Selection and phenotypic plasticity in evolutionary biology and animal breeding. *Livestock Production Science*, **78**(3), 295-314.
- Kearney, J.F., Wall, E., Villanueva, B., Coffey, M.P. (2004) Inbreeding trends and application of optimised selection in the UK Holstein population. *Journal of Dairy Science*, **87**(10), 3503-3509.
- Keaton, J.M., Cooke Bailey, J.N., Palmer, N.D., Freedman, B.I., Langefeld, C.D., NG, M.C., Bowden, D.W. (2014) A comparison of type 2 diabetes risk allele load between African Americans and European Americans. *Human Genetics*, **133**(12), 1487-95.
- Kidwell, J.F., Howard, A. (1969) The inheritance of growth and form in the mouse. I. A diallel analysis of weight from birth through ten weeks. *Growth*, **33**(3), 269-289.
- Knap, P.W. (2005) Breeding robust pigs. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, **45**(8), 763-773.
- Laborda, P., Mocé, L., Santacreu, M.A., Blasco, A. (2011) Selection for ovulation rate in rabbits: Genetic parameters, direct response and correlated response on litter size. *Journal of Animal Science*, **89**(10), 2981-2987.
- Lamberson, W.R., Johnson, R.K., Zimmerman, D.R., Long, T.E. (1991) Direct response to selection for increased litter size, decreased age at puberty, or random selection following selection for ovulation rate in swine. *Journal of Animal Science*, **69**(8), 3129-3143.
- Larzul, C., Gondret, F., Combes, S., Rochambeau, H. (2005) Divergent selection on 63-day body weight in the rabbit: response on growth, carcass and muscle traits. *Genetics Selection Evolution*, **37**(1), 105-122.
- Larzul, C., Terenina, E., Foury, A., Billon, Y., Louveau, I., Merlot, E., Mormède, P. (2014a) Variabilité génétique de l'activité corticotrope chez le porc Large White et sélection divergente pour l'étude des caractères de robustesse. Proceedings of the 46e Journées de la Recherche Porcine, Paris, France.
- Larzul, C., Ducrocq, V., Tudela, F., Juin, H., Garreau, H. (2014b) The length of productive life can be modified through selection: an experimental demonstration in the rabbit. *Journal of Animal Science*, **92**(6), 2395-2401.
- Legarra, A. (2008) TM Threshold Model (available at: <http://acteon.webs.upv.es>, last accessed September 2016).
- Lerner, I. M. (1954) *Genetic homeostasis*. Edinburgh: Oliver and Boyd; New York: Wiley. Lenski R E, Ofria C, Collier T C, Adami.

- Leroy, G., Mary-Huard, T., VErrier, E., Danvy, S., Charvolin, E., Danchin-Burge, C. (2013) Methods to estimate effective population size using pedigree data: Examples in dog, sheep, cattle and horse. *Genetics Selection Evolution*, **45**(1), 1-10.
- Lewontin, R.C. (1964) Selection in and of populations. In Moore, *Ideas in Modern Biology*, 299-311.
- Lindley, D.V. (1947) Regression lines and the linear functional relationship. *Supplement to the Journal of the Royal Statistical Society*, **9**(2), 218-244.
- Lukefahr, S.D., Odi, H.B., Atakora, J.K.A. (1996) Mass selection for 70-day body weight in rabbits. *Journal of Animal Science*, **74**, 1481-1489.
- Luxford, B.G., Buis, R.G., Beilharz, R.G. (1990) Lifetime reproductive performance of lines of mice after long term selection for first parity litter size at birth. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, **107**(1-6), 188-195.
- Lynch, M., Walsh, B. (1998) *Genetics and analysis of quantitative traits*. Sunderland, Massachusetts, USA: Sinauer Associates.
- Mäki-Tanila, A. (1982) *The validity of the heritability concept in quantitative genetics*. Tesis Doctoral, University of Edinburgh.
- Marjanovic, J., Mulder, H.A., Khaw, H.L., Bijma, P. (2016) Genetic parameters for uniformity of harvest weight and body size traits in the GIFT strain of Nile tilapia. *Genetics Selection Evolution*, **48**(1), 41.
- Martínez, M. (2013) *Divergent selection for residual variance of litter size in rabbits*. Tesis de Máster, Universidad Politécnica de Valencia.
- Martyniuk, E., Pilling, D., Scherf, B. (2010) Indicators: do we have effective tools to measure trends in genetic diversity of domesticated animals? *Animal Genetic Resources*, **47**, 31-43.
- Masten, A.S. (2001) Ordinary magic. Resilience processes in development. *American Psychologist*, **56**(3), 227-238.
- Matics, Z.S., Nagy, I., Gerencsér, Z.S., Radnai, I., Gyovai, P., Donkó, T., Dalle Zotte, A., Curik, I., Szendro, Z.S. (2014) Pannon breeding program in rabbit at Kaposvár University. *World Rabbit Science*, **22**(4), 287-300.
- Mclaren A. (1965) Genetic and environmental effects on foetal and placental growth in mice. *Journal of Reproduction and Fertility*, **9**, 79-98.
- Meiklejohn, C..D., Harlt, D.L. (2002) A Single Mode of Canalization. *Trends in Ecology and Evolution*, **17**(10), 468-473.
- Meinert, T.R., Pearson, R.E., Vinson, W.E., Casell, B.G. (1988) Prediction of daughter's performance from dam's cow index adjusted for within herd variance. *Journal of Dairy Science*, **71**(8), 2220-2231.
- Mellor, D.J., Matheson, I.C. (1979) Daily changes in the curved crown-rump length of individual sheep fetuses during the last 60 days of pregnancy and effects of different levels of maternal nutrition. *Quarterly Journal of Experimental Physiology and Cognate Medical Sciences*, **64**(2), 119-131.
- Menéndez-Buxadera, A., Molina, A., Arrebola, F., Serradilla, J.M. (2007a) Propuesta de un nuevo método de valoración genética para las poblaciones caprinas con bajo porcentaje de filiaciones conocidas: análisis comparativo de modelos con y sin matriz de parentesco, utilizando técnicas de regresión aleatoria. *Federación Española de Asociaciones de Ganado Selecto*, **31**, 55-60.
- Menéndez-Buxadera, A., Molina, A., Arrebola, F., Romero, F., Serradilla, J.M. (2007b) Las nuevas metodologías genéticas en la mejora caprina: La valoración del día de control y la norma-reacción utilizando modelos de regresión aleatoria. Proceedings of the *1st Congreso Nacional de Zootecnia*, Madrid.
- Menéndez-Buxadera, A., Romero, F., González, O., Arrebola, F., Molina, A. (2008) Estimación de parámetros genéticos para la producción de leche y sus componentes en la raza

- caprina Papoya mediante técnicas de Regresión Aleatoria. *Información Técnica Económica Agraria*, **104**(2), 127-132.
- Mesa, H., Safranski, T.J., Cammack, K.M., Weaber, R.L., Lamberson, W.R. (2006) Genetic and phenotypic relationships of farrowing and weaning survival to birth and placental weights in pigs. *Journal of Animal Science*, **84**(1), 32-40.
- Meyer, K. (1998) Estimating covariance functions for longitudinal data using a random regression model. *Genetics Selection Evolution*, **30**(3), 221-240.
- Meyer, K. (2000) Random regression to model phenotypic variation in monthly weights of Australian beef cows. *Livestock Production Science*, **65**(1-2), 13-38.
- Milligan, B.N., Fraser, D., Kramer, D.L. (2002) Within-litter birth weight variation in the domestic pig and its relation to pre-weaning survival, weight gain, and variation in weaning weights. *Livestock Production Science*, **76**(1-2), 181-191.
- Moreno, A. (1997) *Optimización de la respuesta a la selección en Mus musculus con consanguinidad restringida*. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Ciencias biológicas.
- Moreno, A., Salgado, C., Piqueras, P., Gutiérrez, J.P., Toro, M.A., Ibáñez-Escriche, N., Nieto, B. (2011) Restricting inbreeding while maintaining selection response for weight gain in *Mus musculus*. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, **128**(4), 276-283.
- Moreno, A., Ibáñez-Escriche, N., García-Ballesteros, S., Salgado, C., Nieto, B., Gutiérrez, J.P. (2012) Correlated genetic trend in the environmental variability of weight traits in mice. *Livestock Science*, **148**(1-2), 189-195.
- Morgante, F., Sørensen, P., Sorensen, D.A., Maltecca, C., Mackay, T.F.C. (2015) Genetic architecture of micro-environmental plasticity in *Drosophila melanogaster*. *Scientific Reports*, **5**, 9785.
- Mormede, P., Terenina, E. (2012) Molecular genetics of the adrenocortical axis and breeding for robustness. *Domestic animal endocrinology; Proceedings of the 7th International Congress on Farm Animal Endocrinology*, Bern, Switzerland, **43**(2), 116-131.
- Morris, C.A.S., Hickey, M., Clarke, J.N. (2000) Genetic and environmental factors affecting lamb survival at birth and through to weaning. *New Zealand Journal of Agricultural Research*. **43**(4), 515-524.
- Mulder, H.A., Bijma, P., Hill, W.G. (2007) Prediction of breeding values and selection responses with genetic heterogeneity of environmental variance. *Genetics*, **175**(4), 1895-1910.
- Mulder, H.A., Hill, W.G., Vereijken, A., Veerkamp, R.F. (2009) Estimation of genetic variation in residual variance in female and male broilers. *Animal*, **3**(12), 1673-1680.
- Mulder, H.A., Rönnegård, L., Fikse, W.F., Veerkamp, R.F., Strandberg, E. (2013) Estimation of genetic variance for macro- and micro-environmental sensitivity using double hierarchical generalized linear models. *Genetic Selection Evolution*, **45**, 23.
- Mulder, H.A., Visscher, J., Fablet, J. (2016) Estimating the purebred–crossbred genetic correlation for uniformity of eggshell color in laying hens. *Genetics Selection Evolution*, **48**, 39.
- Neves, H.H.R., Carvalheiro, R., Roso, V.M., Queiroz, S.A. (2011) Genetic variability of residual variance of production traits in Nellore beef cattle. *Livestock Science*, **142**(1-3), 164-169.
- Nobre, P.R.C., Misztal, I., Tsuruta, S., Bertrand, J.K., Silva, L.O.C., Lopes, P.S. (2003) Analyses of growth curves of Nellore cattle by multiple-trait and random regression models. *Journal of Animal Science*, **81**(4), 918-926.
- Noguera, J.L., Varona, L., Babot, D., Estany, J. (2002) Multivariate analysis of litter size for multiple parities with production traits in pigs: I. Bayesian variance component estimation. *Journal of Animal Science*, **80**(10), 2540-7.
- Notter, D.R., Borg, R.C., Kuehn, L.A. (2005) Adjustment of lamb birth and weaning weights for continuous effects of ewe age. *Animal Science*, **80**, 241- 248.

- Nuñez-Domínguez, R., Van Vleck, L.D., Cundiff, L.V. (1995) Prediction of genetic values of sires for growth traits of crossbred cattle using a multivariate animal model with heterogeneous variances. *Journal of Animal Science*, **73**(10), 2940-2950.
- Perrier, G. (2003) Influence de l'homogénéité de la portée sur la croissance et la viabilité des lapereaux de faible poids à la naissance. Proceedings of the 10èmes Journées de la recherche cynicole, Paris, France.
- Piles, M., Blasco, A. (2003) Response to selection for growth rate in rabbits. *World Rabbit Science*, **11**(2), 53-62.
- Piles, M., Garreau, H., Rafel, O., Larzul, C., Ramon, J., Ducrocq, V. (2006) Survival analysis in two lines of rabbits selected for reproductive traits. *Journal of Animal Science*, **84**(7), 1658-1665.
- Poigner, J., Szendrő, Zs., Levai, A., Radnai, I., Biro-Nemeth, E., 2000. Effect of birth weight and litter size on growth and mortality in rabbit. *World Rabbit Science*, **8**, 103-109.
- Pun, A., Cervantes, I., Nieto, B., Salgado, C., Pérez-Cabal, M.A., Ibáñez-Escriche, N., Gutiérrez, J.P. (2013) Genetic parameters for birthweight environmental variability in mice. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, **130**(5), 404-414.
- Quiniou, N., Dagorn, J., Gaudre, D. (2002) Variation of piglets birth weight and consequences on subsequent performance. *Livestock Production Science*, **78**(1), 63-70.
- Real Decreto España 53/2013 de 1 de febrero por el que se establecen las normas básicas aplicables para la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos, incluyendo la docencia. Boletín Oficial del Estado, 8 de febrero de 2013, **34**, 11370-11421.
- Redmer, D.A, Wallace, J.M., Reynolds, L.P. (2004) Effect of nutrient intake during pregnancy on fetal and placental growth and vascular development. *Domestic Animal Endocrinology*, **27**(3), 199-217.
- Robert-Granié, C., Bonati, B., Boichard, D., Barbat, A. (1999) Accounting for variance heterogeneity in French dairy cattle genetic evaluation. *Livestock Production Science*, **60**(2-3), 343-357.
- Roberts, R.C. (1966) The limits non artificial selection for body weight in mouse. I. The limits attained in earlier experiments. *Genetics Selection Evolution*, **8**, 347-360.
- Robertson, A. (1977) The non-linearity of offspring-parent regression. Proceedings of the *International Conference on Quantitative Genetics* (Eds. E.J. Pollak, O. Kempthorne and T.B. Bailey). Iowa State University Press, 297-304.
- Robinson, J.J. (1977) The influence of maternal nutrition on ovine foetal growth. Proceedings of the *Nutrition Society*, **36**, 9-16.
- Rochambeau, H., de la Fuente, L.F., Rouvier, R., OUhayoun, J. (1989) Sélection sur la vitesse de croissance post-sevrage chez le lapin. *Genetics Selection Evolution*, **21**, 527-546.
- Roehe, R., Kalm, E. (2000) Estimation of genetic and environmental risk factors associated with pre-weaning mortality in piglets using generalized linear mixed models. *Journal of Animal Science*, **70**(2), 227-40.
- Rönnegård, L., Valdar, W. (2011) Detecting major genetic *loci* controlling phenotypic variability in experimental crosses. *Genetics*, **188**(2), 435-447.
- Rönnegård, L., Valdar, W. (2012) Recent developments in statistical methods for detecting genetic loci affecting phenotypic variability. *BMC Genetics*, **13**, 63.
- Rönnegård, L., Felleki, M., Fikse, W.F., Mulder, H., Strandberg, E. (2013) Variance component and breeding value estimation for genetic heterogeneity of residual variance in Swedish Holstein dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, **96**(4), 2627-2636.
- Ros, M., Sorensen, D., Waagepetersen, R., Dupont-Nivet, M., SanCristobal, M., Bonnet, J.C., Mallard, J. (2004) Evidence for genetic control of adult weight plasticity in the snail *Helix aspersa*. *Genetics*, **168**(4), 2089-2097.

- Rosa, H.J.D., Bryant, M.J. (2003) Seasonality of reproduction in sheep. *Small Ruminant Research*, **48**(3), 155-171.
- Rowe, S., White, I., Avendano, S., Hill, W.G. (2006) Genetic heterogeneity of residual variance in broiles chickens. *Genetics Selection Evolution*, **38**(6), 617-635.
- Ruíz-Flores, A., Johnson, R.K. (2001) Direct and correlated responses to two-stage selection for ovulation rate and number of fully formed pigs at birth in swine. *Journal of Animal Science*, **79**(9), 2286-2299.
- Russel, A.J. (1971) Relationships between energy intake and productivity in hill sheep. *Proceedings of the Nutrition Society*, **30**, 197-204.
- Rutter, M. (2006) The promotion of resilience in the face of adversity. In Clarke-Stewart, A., Dunn, J. (Ed). *Families count: Effects on child and adolescent development*. The Jacobs Foundation series on adolescence. New York, U.S.A.: Cambridge University Press.
- Sae-Lim, P., Kause, A., Janhunen, M., Vehviläinen, H., Koskinen, H., Gjerde, B., Lillehammer, M., Mulder, H.A. (2015) Genetic (co)variance of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) body weight and its uniformity across production environments. *Genetics Selection Evolution*, **47**(1), 46.
- Sakaguti, E.S. (2003) Avaliacao do crescimento de bovinos jovens da raza Tabapua, por meio de analises de funcoes de covariancias. *Revista Brasileira de Zootecnia*, **32**(4), 864-874.
- Sánchez, J.P., Theilgaard, P., Mínguez, C., Baselga, M. (2008) Constitution and evaluation of a long-lived productive rabbit line. *Journal of Animal Science*, **86**(3), 515-525.
- Sánchez, J.P., Piles, M. (2013) Sources of individual variation to heat tolerance in a rabbit line. *Journal of Animal Science*, **91**(3), 1059-1066.
- Sanin, L.H., López, S.R., Olivares, E.T., Terrazas, M.C., Silva, M.A., Carrillo, M.L. (2001) Relation between birth weight and placental weight. *Biology of the Neonate*, **80**(2), 113-7.
- SanCristobal-Gaudy, M., Elsen, J.M., Bodin, L., Chevalet, C. (1998) Prediction of the response to a selection for canalisation of a continuous trait in animal breeding. *Genetics Selection Evolution*, **30**(5), 423-451.
- SanCristobal-Gaudy, M., Bodin, L., Elsen, J. M., Chevalet, C. (2001) Genetic components of litter size variability in sheep. *Genetics Selection Evolution*, **33**(3), 249-271.
- Sauvant, D., Perez, J.M., (2010) Robustesse, rusticité, flexibilité, plasticité, résilience... Les nouveaux critères de qualité des animaux et des systèmes d'élevage. *INRA Productions Animales*, **23**(1), 5-10.
- Schaeffer, L.R. (2004) Application of random regression models in animal breeding. *Livestock Production Science*, **86**(1-3), 35-45.
- Scharloo, W. (1991) Canalization: genetic and developmental aspects. *Annual Review of Ecology and Systematics*, **22**, 65-93.
- Scheiner, S.M., Lyman, R.F. (1991) The genetics of phenotypic plasticity. II. Response to selection. *Journal of Evolutionary Biology*, **4**(1), 23-50.
- Scheiner, S.M. (1993) Genetics and evolution of phenotypic plasticity. *Annual Review of Ecology and Systematics*, **24**, 35-68.
- Schlichting, C.D., Pigliucci, M. (1998) *Phenotypic evolution: a reaction norm perspective*. Sunderland, Massachusetts, U.S.A.: Sinauer Associates.
- Sell-Kubiak, E., Bijma, P., Knol, E.F., Mulder, H.A. (2015) Comparison of methods to study uniformity of traits: application to birth weight in pigs. *Journal of Animal Science*, **93**(3), 900-911.
- Short, T.H., Blake, R.W., R.L., Quaas, Van Vlecko, L.D. (1990) Heterogeneous within-herd variance. 1. Genetic parameters for first and second lactation milk yield of grade Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, **73**(11), 3312-3320.

- Shnol, E.E., Kondrashov, A.S. (1993) The effect of selection on the phenotypic variance. *Genetics*, **134**(3), 995-996.
- Sorensen, D., Waagepetersen, R. (2003) Normal linear models with genetically structured residual variance: a case study. *Genetics Research*, **82**, 202-222.
- Sørensen, P., de los Campos, G., Morgante, F., Mackay, T.F.C., Sorensen, D. (2015) Genetic control of environmental variation of two quantitative traits of *Drosophila melanogaster* revealed by whole-genome sequencing. *Genetics*, **201**(2), 487-497.
- Sormunen-Christian, R., Suvela, M. (1999) Out-of-season lambing of Finnish Landrace ewes. *Small Ruminant Research*, **31**(3), 265-272.
- Stearns, S.C., Kawecki, T.J. (1994) Fitness sensitivity and the canalization of life history traits. *Evolution*, **48**, 1438-1450.
- Su, G., Madsen, P., Lund, M.S., Sorensen, D., Korsgaard, I.R., Jensen, J. (2006) Bayesian analysis of the linear reaction norm model with unknown covariate. *Journal of Animal Science*, **84**(7), 1651-7.
- Sušić, V., Pavić, V., Mioč, B., Štoković, I., Ekert Kabalin, A. (2005) Seasonal variations in lamb birth weight and mortality. *Veterinarski Arhiv*, **75**(5), 375-381.
- Thompson, A.M., Billewicz, W.Z., Hytten, F.E. (1969) The weight of the placenta in relation to birthweight. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **7**(6), 865-72.
- Václavková, E., Daněk, P., Rozkot, M. (2012) The influence of piglet birth weight on growth performance. *Research in pig breeding*, **6**(1).
- Vandenplas, J., Bastin, C., Gengler, N., Mulder, H.A. (2013) Genetic variance in micro-environmental sensitivity for milk and milk quality in Walloon Holstein cattle. *Journal of Dairy Science*, **96**(9), 5977-5990.
- Vatankhah, M., Talebi, M.A. (2009) Genetic and Non-genetic factors affecting mortality in Lori-Bakhtiari Lambs. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences*, **22**(4), 459-464.
- Via, S. (1994) The evolution of phenotypic plasticity: what do we really know? ecological genetics, edited by LA Real. Princeton (NJ): Princeton University Press, 35-57.
- Visscher, P.M., Thompson, R., Hill, W.G. (1991) Estimation of genetic and environmental variances for fat yield in individual herds and an investigation into heterogeneity of variance between herds. *Livestock Production Science*, **28**(4), 273-290.
- Waddington, C.H. (1940) The genetic control of wing development in *Drosophila*. *Journal of Genetics*, **41**, 75-113.
- Waddington, C.H. (1942) Canalization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature*, **150**, 563-565.
- Waddington, C.H. (1957) The Strategy of the genes: a discussion of some aspects of the theoretical biology. London: Allen and Unwin; New York: MacMillan.
- Waddington, C.H. (1960) Experiments on canalizing selection. *Genetics Research*, **1**, 140-150.
- Wagner, G.P., Booth, G., Bagheri-Chaichian, H. (1997) A population genetic theory of canalization. *Evolution*, **51**(2), 329-347.
- Wallace, J.M., Aitken, R.P., Cheyne, M.A. (1996) Nutrient partitioning and fetal growth in rapidly growing adolescent ewes. *Journal of Reproduction and Fertility*, **107**(2), 183-190.
- Wang, X., Liu, X., Deng, D., Yu, M., Li, X. (2016) Genetic determinants of pig birth weight variability. *BioMed Central Genetics*, **17**(1), S15.
- Weigel, K.A., Gianola, D. (1992) Estimation of heterogeneous within-herd variance components using empirical Bayes methods: a simulation study. *Journal of Dairy Science*, **75**(10), 2824-2833.
- Wiggans, G.R., Van Raden, P.M. (1991) Method and effect of adjustment for heterogeneous variance. *Journal of Dairy Science*, **74**(12), 4350-4357.

- Wittenburg, D., Guiard, V., Teuscher, F., Reinsch, N. (2008) Comparison of statistical models to analyse the genetic effect on within-litter variance in pigs. *Animal*, **2**(11), 1559-68.
- Wolc, A., White, I.M., Avendaño, S., Hill, W.G. (2009) Genetic variability in residual variation of body weight and conformation scores in broiler chickens. *Poultry Science*, **88**(6), 1156-1161.
- Wolf, J., Žakova, E., Groeneveld, E. (2008) Within-litter variation of birth weight in hyperprolific Czech Large White sows and its relation to litter size traits, stillborn piglets and losses until weaning. *Livestock Science*, **115**(2-3), 195-205.
- Wootton, R., Mcfadyen, I.R., Cooper, J.E. (1977) Measurement of placental blood flow in the pig and its relation to placental and fetal weight. *Biology of the Neonate*, **31**(5-6), 333-9.
- Wright, S. (1931) Evolution in Mendelian Populations. *Genetics*, **16**(2), 97-159.
- Wright, S. (1938a) The Distribution of Gene Frequencies in Populations of Polyploids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **24**(9), 372-7.
- Wright, S. (1938b) The Distribution of Gene Frequencies Under Irreversible Mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **24**(7), 253-259.
- Wright, S. (1939) The Distribution of Self-Sterility Alleles in Populations. *Genetics*, **24**(4), 538-552.
- Yang, Y., Christensen, O.F., Sorensen, D. (2011) Analysis of a genetically structured variance heterogeneity model using the Box-Cox transformation. *Genetics Research*, **93**(1), 33-46.
- Yuan, T., Zhu, Y., Shi, M., Li, T., Li, N., Wu, G., Bazer, F.W., Zang, J., Wang, F., Wang, J. (2015) Within-litter variation in birth weight: impact of nutritional status in the sow. *Journal of Zhejiang University Science B*, **16**(6), 417-435.
- Zapasnikiene, B. (2002) The effect of age of ewes and lambing season on litter size and weight of lambs. *Veterinarija Zootechnika*, **41**, 112-115.
- Zhang, X.S., Wang, J. (2004) Evolution and maintenance of the environmental component of the phenotypic variance: benefit of plastic traits under changing environments. *The American Naturalist*, **166**(5), 569-580.
- Zhivotovsky, L.A., Feldman, M.W. (1992) On the difference between mean and optimum of quantitative characters under selection. *Evolution*, **46**(5), 1574-1578.
- Ziadi, C., Mocé, M.L., Laborda, P., Blasco, A., Santacreu, M.A. (2013) Genetic selection for ovulation rate and litter in rabbits: Estimation of genetic parameters and direct and correlated response. *Journal of Animal Science*, **91**(7), 3113-20.
- Zomeño, C., Hernández, P., Blasco, A. (2013) Divergent selection for intramuscular fat content in rabbits. I. Direct response to selection for intramuscular fat content in rabbits. *Journal of Animal Science*, **91**(9), 4526-4531.

