

Mejora genética y gestión de poblaciones pequeñas

M.A. Toro, A. Caballero, J. Fernández

Departamento de Mejora Genética Animal, Carretera de La Coruña km 7, 28040 Madrid
E-mail: toro@inia.es

Resumen

La gestión genética de poblaciones pequeñas, cualquiera que sea el objetivo perseguido, viene condicionada precisamente por su tamaño. Hoy en día, la distinción entre programas de conservación y programas de selección tiende a difuminarse ya que en ambos tipos de programas hay que prestar atención tanto al aumento de la consanguinidad como a la mejora o mantenimiento de algunos caracteres de interés. Para el mantenimiento de la diversidad el criterio que debe seguirse es el de maximizar el censo efectivo. Para ello durante las últimas décadas se han desarrollado unas reglas sencillas aunque también existe una solución sofisticada y al parecer óptima. En programas de selección existen también reglas sencillas y una solución óptima aunque en este caso la solución implica también la consideración del progreso genético deseado. El diseño de apareamientos óptimos, aunque es más complejo desde el punto de vista teórico, tiene también una respuesta práctica satisfactoria.

Palabras clave: Mejora genética, Conservación, Consanguinidad, Diversidad genética, Poblaciones pequeñas, Censo efectivo

Summary

Genetic improvement and management of small populations

The genetic management of small populations, irrespective of the objective pursued, it is conditioned by their census. Actually the distinction between conservation and selection programmes tends to vanish because in both types of programmes attention should be paid to the increase of inbreeding and to the maintenance or improvement of some traits of interest. To maintain genetic diversity the criterion to follow is to maximize the effective population size. For this purpose several simple rules have been developed during the last decades although there exist also a sophisticated solution, probably optimal. For selection programmes there are also simple rules and an optimal solution although now the desired genetic progress should be included. The design of optimal mating systems, although it presents more problems from a theoretical point of view, it has also a reasonable practical solution.

Key words: Animal improvement, Conservation, Inbreeding, Genetic diversity, Small populations, Effective population size

Introducción

Hoy en día la distinción entre programas de selección y programas de conservación tiende a difuminarse. Por una parte, aunque el objetivo de un programa de conservación es el mantenimiento óptimo de la diversidad

genética y el control de la consanguinidad, suele ser aconsejable realizar al mismo tiempo selección, aunque sea débil, bien para caracteres que sean propios de esa raza o bien para caracteres generales de eficacia biológica como son la fecundidad, la supervivencia o la resistencia a enfermedades. Por

otra parte, aunque el objetivo de un programa de selección es maximizar el progreso genético, también debe controlarse el aumento de consanguinidad y asegurar el mantenimiento de un cierto nivel de variabilidad genética. La consanguinidad y la depresión que suele acompañarla pueden limitar el progreso genético a corto plazo, mientras que la pérdida de variabilidad puede comprometer tanto la respuesta a largo plazo como la respuesta ante un posible cambio del objetivo de selección.

Tanto en un programa de conservación como en uno de selección hay dos tipos de decisiones que deben tomarse. El primer tipo son decisiones de selección: qué animales van a quedarse como reproductores y cuántos descendientes van a contribuir cada uno de ellos a la siguiente generación. El segundo son decisiones de apareamiento: cómo van a aparearse los machos y las hembras seleccionadas.

Censo efectivo

Maximizar la diversidad genética mantenida equivale a maximizar el censo efectivo de población, puesto que en poblaciones pequeñas la pérdida de variabilidad genética se produce fundamentalmente por deriva. El censo efectivo (N_e) se define como el censo de una población ideal que produjera, por generación, la misma tasa de consanguinidad (censo efectivo de consanguinidad) o la misma tasa de cambio en la varianza de las frecuencias génicas (censo efectivo de varianza) que en la población que nos interesa:

$$N_{ei} = \frac{1}{2\Delta F} \quad \text{y}$$

$$N_{ef} = \frac{1}{2\Delta V(q)} = \frac{1}{2\Delta f},$$

respectivamente. Así, el censo efectivo de consanguinidad mide la tasa de aumento en

consanguinidad (ΔF) mientras que el censo efectivo de varianza mide la tasa de aumento en parentesco (Δf). En una población con apareamiento aleatorio los coeficientes de consanguinidad (F) y de parentesco (f) aumentan con el transcurso de las generaciones (t) de forma que $f_t = F_{t+1}$. En poblaciones sin apareamiento aleatorio puede haber un retraso mayor entre f y F que viene dado por el coeficiente α (exceso de apareamientos entre parientes respecto de los esperados por azar), que relaciona ambos parámetros de la forma siguiente, $(1 - F) = (1 - f)(1 - \alpha)$. Sin embargo, a menos que la población esté subdividida de forma permanente en líneas independientes con genealogías completamente separadas, los dos tipos de censos tenderán asintóticamente hacia un valor único.

De forma simplificada, el censo efectivo de una población puede expresarse como

$$N_e = \frac{4N}{2(1-\alpha) + S^2(1+3\alpha)} \quad (1)$$

(Caballero y Hill, 1992), donde S^2 es la varianza del número de hijos contribuidos por los reproductores de la población. Si el apareamiento es aleatorio la fórmula se reduce a $N_e = 4N/(2+S^2)$, y si la contribución de los padres a los descendientes es uniforme ($S^2 = 0$) el censo efectivo será el doble del real. Este argumento sugiere que el mantenimiento de la máxima diversidad genética pasa por igualar las contribuciones de los reproductores.

Sin embargo la definición de censo efectivo presentada por la ecuación (1) es incompleta, ya que refiere sólo a las contribuciones de padres a hijos. Una ecuación más general es la deducida por Woolliams y Thompson (1994)

$$N_e = \frac{2N}{(1+V_c)(1-\alpha)} \quad (2)$$

(véase Caballero y Toro, 2000), donde V_c es la varianza de las contribuciones de los ancestros a los descendientes de futuras generaciones.

Censo efectivo con selección

Si hay selección, sea natural o artificial, que actúa sobre un carácter heredable, el proceso de deriva se amplifica en el transcurso de las generaciones porque las asociaciones aleatorias que se establecen en una generación determinada entre los genes neutrales y selectivos permanecen en los descendientes durante cierto número de generaciones hasta que son eliminadas por la segregación y la recombinación (ver, por ejemplo, Santiago y Caballero, 1995). La idea básica es que la selección produce una varianza a largo plazo de los valores selectivos ($4Q^2C^2$) que hay que añadir a las contribuciones aleatorias (S^2). El término C^2 es la varianza genética de la eficacia biológica de los individuos (relativa a la media de la población) y Q es la suma de una serie de términos que reflejan el valor de la asociación entre los genes neutrales y los seleccionados y que se acumula durante las generaciones. Para genes no ligados y con selección débil se espera que se reduzca a la mitad cada generación de forma que $Q = 1 + 1/2 + (1/2)^2 + (1/2)^3 + \dots = 2$. La asociación se reduce también cada generación en una cantidad igual a la pérdida de varianza debida a la selección (G), por lo que la serie es, en realidad, $Q = 1 + G/2 + (G/2)^2 + (G/2)^3 + \dots = 2/(2-G)$. Así, el valor selectivo de un individuo o familia aumenta en una cantidad Q a lo largo de las generaciones y la varianza en una cantidad Q^2 . Por tanto, el censo efectivo con selección es

$$N_e \approx \frac{4N}{2(1-\alpha) + (S^2 + 4Q^2C^2)(1+3\alpha)}$$

Con selección artificial, el término G , la proporción de varianza genética tras la selección, es $G = 1 - kh^2$, siendo h^2 la heredabilidad del carácter seleccionado, $k = i/(i-x)$, i la intensidad de selección y x el punto de truncamiento en la distribución normal estandarizada. El término $C^2 = i^2\rho$ siendo ρ la correlación intraclasses de los miembros de la misma familia.

Censo efectivo de una metapoblación

La ecuación (2) ha sido también generalizada por Caballero y Toro (2002) al caso de una población subdividida en n subpoblaciones de censo N ,

$$N_e = \frac{2Nn}{(1 + \overline{V_{CW}} + V_{CB})(1 - F_{IT})} \quad (3)$$

donde $\overline{V_{CW}}$ es la varianza de las contribuciones de los ancestros a los descendientes dentro de subpoblaciones (la barra indica el promedio entre las distintas poblaciones), y V_{CB} es la varianza de las contribuciones de las subpoblaciones ancestrales al conjunto de la población en generaciones posteriores. Los principios son idénticos a los de una población sin subdividir. El coeficiente $(1 - F_{IT})$ determina el grado de consanguinidad total, que depende de la consanguinidad parcial debida a la subdivisión $(1 - F_{ST})$ y debida al apareamiento no aleatorio intra-poblacional $(1 - F_{IS})$, siendo el coeficiente F_{IS} equivalente al coeficiente α en una población única. La maximización del censo efectivo se produce cuando se minimizan las varianzas de las contribuciones dentro de poblaciones y entre poblaciones.

Con un sistema regular de apareamientos, las varianzas de las contribuciones pueden expresarse en función de la varianza del número de descendientes que producen los padres por generación en cada población, promediada para las distintas subpoblaciones (S_W^2), la varianza del número de descendientes que produce cada subpoblación a la siguiente generación, escalada a una contribución media de dos (S_B^2), y los estadísticos de Wright,

$$\overline{V_{CW}} = \frac{S_W^2}{2} \frac{(1 + 3F_{IS})}{(1 - F_{IS})},$$

$$V_{CB} = \frac{(S_B^2/2)(1 + 3F_{IS})(1 - F_{ST}) + 2N(S_B^2/2)F_{ST}}{(1 - F_{IS})(1 - F_{ST})}$$

Sustituyendo en la ecuación (3) obtenemos

$$N_e \approx \frac{Nn}{4(1 - F_{ST}) \left[\frac{S_W^2}{2} \frac{(1 + 3F_{IS})}{(1 - F_{IS})} + 2(1 - F_{IS}) \right] + N(S_B^2/2)F_{ST}} \quad (4)$$

Reglas sencillas en la gestión de programas de conservación

Como se dijo anteriormente, el criterio que hay que seguir para optimizar la gestión de un programa de conservación es tratar de maximizar el censo efectivo. En una población con sexos separados la fórmula general para el cálculo del censo efectivo es

$$\Delta F = \frac{1}{2N_e L} = \frac{1}{32N_s L} \left(\frac{1}{m_{ss}} + \frac{1}{m_{sd}} + \frac{S_{ss}^2}{m_{ss}^2} + \frac{2S_{ss,sd}}{m_{ss}m_{sd}} + \frac{S_{sd}^2}{m_{sd}^2} \right) + \frac{1}{32N_f L} \left(\frac{1}{m_{dd}} + \frac{1}{m_{ds}} + \frac{S_{dd}^2}{m_{dd}^2} + \frac{2S_{dd,ds}}{m_{dd}m_{ds}} + \frac{S_{ds}^2}{m_{ds}^2} \right)$$

siendo L el intervalo generacional, N_s el número de padres, N_d el número de madres, m_{ss} el número de hijos por padre, m_{sd} el número de hijas por padre, etc., y S_{ss} la varianza del número de hijos por padre, S_{sd} la varianza del número de hijos por padre, etc.

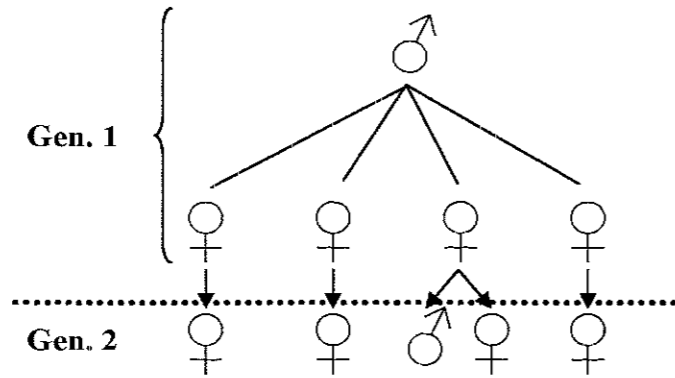
De la fórmula anterior, y otras que determinan la influencia de diferentes factores en el censo efectivo, pueden deducirse unos criterios sencillos a tratar de implementar en un programa de conservación: 1) Iniciar el programa con el máximo número de fundadores; 2) Utilizar tantos padres y madres como sea posible; 3) Igualar el número de padres y madres en la medida de lo posible (un cociente sexual 1:1 sería lo óptimo, ya que el sexo menos representado condiciona más el N_e); 4) Evitar los cuellos de botella en el censo; 5) Alargar al máximo los intervalos generacionales (sólo hay deriva cuando se generan descendientes para reemplazar a

los progenitores); 6) Reducir al máximo la varianza de los tamaños familiares.

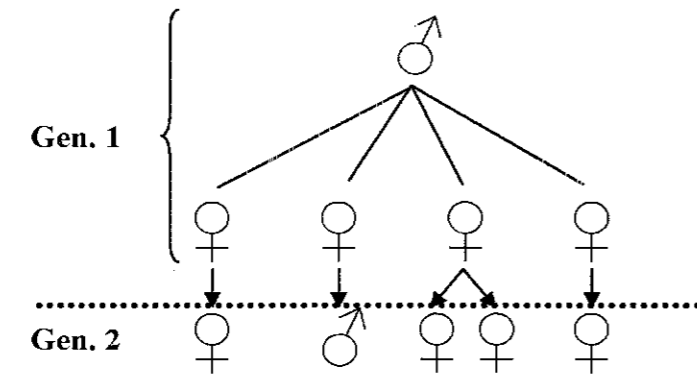
Para cumplir con el último criterio se han desarrollado, durante las últimas décadas, varias reglas (figura 1). La regla de Gowe et al. (1959): cada padre debe dejar un hijo y cada madre una hija. La regla de Wang (1997): cada padre debe dejar un hijo, la madre que ha dejado al hijo ya no deja más descendencia, hay otra madre que deja dos hijas y las demás madres dejan una hija. La más reciente y, por el momento, más eficiente, es la regla de Sánchez-Rodríguez et al. (2003) en la que el criterio anterior se complica haciendo que, además, el estatus de la madre (tener un hijo, tener una hija o tener dos hijas) dependa a su vez del estatus de la abuela. Bajo el más reciente de los diseños se puede demostrar que la tasa asintótica de consanguinidad mantenida $(4/3[1 + 2(1/4)^d]/16N_s)$, siendo N_s el número de machos y d el número de hembras por macho) es la menor posible con apareamiento aleatorio. Cuando el cociente sexual es muy desequilibrado (d muy grande), el censo efectivo llega a ser de $6N_s$.

El problema de estos sistemas jerárquicos regulares es que son poco robustos frente a desviaciones de las condiciones para las que fueron diseñados (Fernández et al., 2003b). Por ejemplo, no tienen en cuenta el nivel de parentesco de los individuos que constituyen la población de partida. Tampoco contemplan la posibilidad de "fallos" aleatorios (apareamientos fallidos, número de hijos por pareja menor del deseado, etc.) dando resultados subóptimos. Además, la rigidez de los sistemas los hacen inviables para el manejo de poblaciones en las que el número de hembras por macho no es un número entero o aquéllas en las que se produce una fluctuación del censo (por ejemplo, en el periodo de crecimiento en el que hay que generar un número mayor de descendientes que de parentales).

Gowe et al. (1959)



Wang (1997)



Sánchez-Rodríguez et al. (2003)

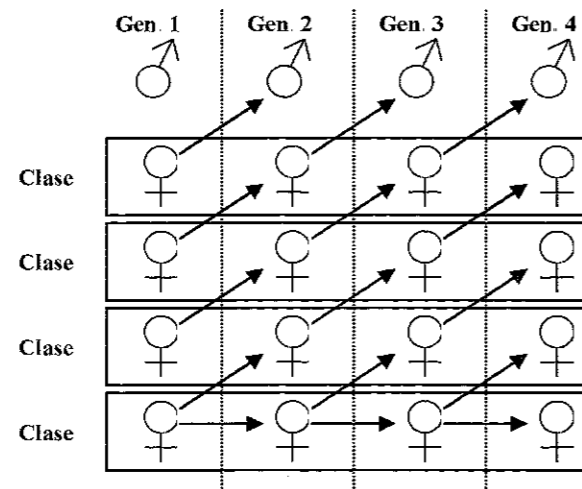


Figura 1. Distintos tipos de esquemas jerárquicos
Figure 1. Different hierarchical schemes

Contribuciones de mínimo parentesco

Otra línea argumental fue propuesta en el campo de la genética de la conservación por Ballou y Lacy (1995). La idea de partida es que el parentesco entre dos individuos es una medida de la proporción de información genética que comparten. Por ello, la información que porta un grupo de parientes cercanos es redundante y la mayor cantidad de variabilidad genética la observaríamos en poblaciones donde el parentesco promedio fuera mínimo. Así, se ha podido demostrar teóricamente, mediante simulación y experimentalmente que la mejor estrategia en programas de conservación es determinar las contribuciones de cada parental a la siguiente generación de manera que se minimice el parentesco promedio global ponderado por dichas contribuciones.

Habría que elegir, por tanto, el grupo de individuos cuyo parentesco global sea mínimo. De esta manera los individuos muy relacionados con el resto de la población estarán penalizados, mientras que aquellos individuos poco relacionados (que se supone portarán informaciones genéticas poco representadas en la población) serán favorecidos, dejando más descendientes. Esta formulación permite incluir cualquier tipo de restricción de tipo fisiológico o de manejo y, por tanto, puede aplicarse en situaciones no regulares que los métodos anteriores no podían abordar (Fernández et al., 2003b).

Si, de forma más general, permitimos que el número de hijos contribuido por cada padre sea variable, el criterio será minimizar el parentesco de los reproductores ponderado por su contribución a la siguiente generación. O, lo que es lo mismo, el parentesco global 'futuro' de los hijos de los reproductores elegidos. Así, si consideramos una población monoica de N individuos en la generación t , el número de descendientes que cada uno de

ellos debe aportar a los N individuos de la generación $t + 1$ deber ser tal que:

$$\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w_i w_j f_{ij} \quad \text{sea mínimo,}$$

siendo w_i la contribución del individuo i , de forma que $\sum_{i=1}^N w_i = 2N$ para que la población se mantenga con un censo constante. Las razones para recomendar esta estrategia son brevemente las siguientes (Caballero y Toro, 2000): 1) minimizar el parentesco global equivale a maximizar la diversidad genética, tal y como fue definida por Nei (1987) en términos de la heterocigosis esperada, esto es, la heterocigosis que tendría una población que con las mismas frecuencias génicas estuviera en equilibrio de Hardy-Weinberg; 2) si los individuos de la generación t no están emparentados el método minimizará la varianza del número de hijos por familia (S^2 en la ecuación 1) y, por lo tanto, en esta situación coincide con la recomendación clásica para los programas de conservación de que cada padre contribuya con un hijo y cada madre con una hija a la generación siguiente (en su forma más precisa tal y como fue propuesta por Wang, 1997); 3) si los individuos de la generación t están relacionados, el método igualará las contribuciones no sólo de la generación anterior sino de todas las generaciones previas, es decir, minimizará la varianza de las contribuciones de ancestros a descendientes (V_c en las expresiones anteriores).

Elección del sistema de apareamiento en programas de conservación

La elección del sistema de apareamiento en un programa de conservación es menos sencilla ya que depende del horizonte temporal de interés. A corto plazo es obvio que imponer apareamientos entre parientes aumentará la consanguinidad promedio de la población, mientras que si se evitan, el aumento será más

lento. Sin embargo, a largo plazo los efectos pueden ser opuestos.

Como se deduce del denominador de la fórmula (1) un aumento de α tiene (al forzar apareamientos entre parientes) dos efectos opuestos. El primer término se debe a la deriva genética causada por la segregación de los heterocigotos. Puesto que el apareamiento entre parientes produce una disminución de heterocigotos, también disminuye la deriva genética debida a esta causa. El segundo término se refiere a la deriva genética generada por las contribuciones desiguales de los padres a los descendientes de la siguiente generación. Al forzar el apareamiento entre parientes aumenta la proporción de homocigotos, lo que hace que aumente la deriva cuando los individuos que contribuyen desproporcionadamente a la descendencia resultan ser homocigotos. El balance de los dos efectos depende del valor de S^2 . Si éste es pequeño, como suele ocurrir en programas de conservación, el primer factor será el más importante, e imponer apareamientos consanguíneos aumentará el censo efectivo.

Aunque este resultado parece contradictorio con la recomendación general de evitar apareamientos entre parientes en programas de conservación de poblaciones animales, hay que hacer notar que el argumento expuesto aplica a largo plazo. Evitar el apareamiento entre parientes en situaciones de bajo valor de S^2 aumentará la consanguinidad a largo plazo pero la disminuirá a corto plazo. Puesto que la consanguinidad tiene efectos no deseables a corto plazo tales como la depresión consanguínea, el evitar apareamientos entre parientes suele ser la opción más adecuada para garantizar la pervivencia de la población.

Siguiendo esta filosofía, el método de evitar al máximo la consanguinidad tiene como idea subyacente la de impedir el apareamiento entre individuos relacionados. Un método muy intuitivo y llevado a la práctica en mu-

chos programas es el de evitar el apareamiento entre individuos que compartan un abuelo, un bisabuelo, etc. Una forma más sistemática de actuar es minimizar el parentesco promedio de las parejas que se deben formar utilizando una función objetivo que minimice la consanguinidad de la siguiente generación:

$$\sum_{i=1}^{N_m} \sum_{j=N_m+1}^N x_{ij} f_{ij},$$

donde x_{ij} es una variable que toma el valor 1 si el apareamiento entre el macho i y la hembra j se debe realizar y 0 en caso contrario.

Un enfoque diferente es el analizado por Caballero et al. (1996). El método, denominado apareamiento compensatorio, consiste en ordenar machos y hembras por separado de acuerdo a su parentesco promedio con el resto de la población, apareando el macho más emparentado con la hembra menos emparentada y así sucesivamente. Por último, por razones prácticas, son bastante atractivos los apareamientos circulares, muy utilizados en el mantenimiento de animales de laboratorio. Los ratones, por ejemplo, que se mantienen en jaulas pueden manejarse de la siguiente manera: colocamos las jaulas en un círculo, dejamos las hembras de la descendencia en su jaula y movemos los machos a la jaula situada a su derecha, lo que resulta muy fácil y rápido de implementar.

Gestión de poblaciones subdivididas

En el contexto de las poblaciones subdivididas, se debe hacer notar que la subdivisión es una forma de apareamiento no aleatorio. Por tanto, los argumentos anteriores especificados para una población única aplican igualmente a una población subdividida. El apareamiento no aleatorio se cuantifica por el coeficiente F_{II} global, que depende del grado de subdivisión (F_{ST}) y del apareamiento local entre

parientes (F_{IS}). Sólo si la varianza de las contribuciones intra e inter-subpoblacionales son nulas o muy reducidas, la subdivisión producirá un aumento del censo efectivo (Wang y Caballero, 1999). En caso contrario, el censo efectivo disminuirá con la subdivisión. Sin embargo, estos argumentos, de nuevo, aplican a largo plazo. Si el control de la deriva se pretende a corto plazo, la estrategia más adecuada será la de evitar la subdivisión, por la misma razón que se debe evitar el apareamiento entre parientes en poblaciones únicas. No obstante, también debe tenerse en cuenta que puede haber otros factores no genéticos (control de epidemias, facilidades, etc.) que aconsejen la subdivisión en contra de los argumentos genéticos.

El reducido censo de cada uno de los grupos en una población subdividida exige la implementación de algún esquema de migración para evitar los problemas que conlleva el incremento de la consanguinidad. A pesar de que la migración actúa como fuerza homogeneizadora entre poblaciones, es en la mayoría de las veces nuestro mejor aliado a la hora de recuperar una raza doméstica o una especie salvaje. Las poblaciones en peligro de extinción suelen estar constituidas por subpoblaciones muy pequeñas y aisladas, en las que el efecto de la migración de un número muy escaso de animales determina un gran incremento del N_e global de la población. Así, en los estudios del flujo genético entre poblaciones se ha definido el término $N_e m$ como el censo efectivo multiplicado por la tasa de migración. A partir de los estudios clásicos sobre el efecto de la migración se estableció la regla de "un migrante por generación" (OMPG en inglés), que indica que el hecho de mover un solo individuo de cada subpoblación en cada generación a otra subpoblación al azar (lo que se conoce como modelo isla) es suficiente para mantener niveles aceptables de consanguinidad en cada grupo, a la vez que se mantiene una diferenciación adecuada

entre los mismos. Además de los problemas generados por las desviaciones del modelo en la vida real, que hacen diferente el censo poblacional del censo efectivo y pueden requerir más o menos de un migrante por generación para mantener el equilibrio diferenciación-consanguinidad (Wang, 2004), una debilidad de este método es que asume una tasa de migración constante y movimientos de individuos entre poblaciones aleatorios, sin tener en cuenta la estructura genética de la población.

Sin embargo, se puede desarrollar una estrategia dinámica (Fernández et al., 2008). Si partimos de la formulación óptima para mantener diversidad en una población única (contribuciones de mínimo parentesco global) podemos separar la contribución de cada individuo en las contribuciones particulares de ese individuo a todas las subpoblaciones. Reorganizando podemos llegar a la siguiente función objetivo a minimizar:

$$\sum_{k=1}^n \sum_{l \neq k}^n \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N f_{ij} c_{ik} c_{jl} + \sum_{k=1}^n \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N f_{ij} c_{ik} c_{jk},$$

donde c_{ik} es el número de hijos del individuo i que se llevarán a la población k , n es el número de subpoblaciones y N el número total de individuos. El primer término de la expresión corresponde a la diversidad esperada entre poblaciones, mientras que el segundo término está relacionado con la diversidad intra-subpoblacional y, consecuentemente, con la consanguinidad de cada grupo. Dependiendo de cuál es la prioridad en nuestro programa (diferenciación o control de la consanguinidad) se puede dar un peso diferente a cada término y el sistema es capaz de mover el equilibrio en la dirección adecuada, todo ello sin olvidar el objetivo principal de mantener la diversidad genética global. La estrategia tiene en cuenta la estructura de la población y es capaz de detectar cualquier desequilibrio favoreciendo determinados flujos y evitando otros. Además, esta formulación permite con-

trolar el número real de migrantes que se realiza cada generación (sobre todo cuando es un factor limitante por problemas económicos o prácticos).

Control de la consanguinidad en programas de mejora

Para maximizar la respuesta a la selección es necesario contar con un estimador preciso del valor mejorante de los individuos. El método estándar de evaluación genética lo constituye el BLUP (Best Linear Unbiased Prediction). Uno de los problemas que plantea la evaluación mediante la metodología BLUP es que, por incluir información referente a todos los parientes, induce mayores tasas de consanguinidad que la selección basada únicamente en información fenotípica individual. Por ello, en los últimos años se han desarrollado métodos que permiten optimizar simultáneamente la ganancia genética y la pérdida por consanguinidad. El fin de estos métodos es reducir la tasa de consanguinidad conservando la misma ganancia o bien incrementar la respuesta manteniendo una restricción de la consanguinidad a niveles tolerables.

De acuerdo con Toro y Pérez-Enciso (1990) el control de la tasa de consanguinidad puede lograrse actuando a tres niveles sobre: 1) el número de individuos seleccionados y su contribución de descendencia a la siguiente generación, 2) el criterio de selección utilizado, y 3) el sistema de apareamiento impuesto. En lo que sigue no pretendemos elaborar una revisión completa de todas las posibilidades sino centrarnos en aquellas que pueden aplicarse más fácilmente.

El primer tipo de acción engloba las estrategias que tratan de optimizar el número de machos seleccionados para hacer máxima la ganancia genética restringiendo la tasa de consanguinidad. Gjerde et al. (1996) presenta-

ron una aplicación de estos procedimientos a un programa de selección masal en peces durante 15 generaciones. Para unos valores fijos del total T de individuos evaluados y del número d de hembras apareadas por macho, así como para una determinada heredabilidad h^2 del carácter de interés, se calculó mediante simulación estocástica el número de machos s que deben seleccionarse para obtener la máxima respuesta genética posible manteniendo la tasa de consanguinidad a un determinado nivel. Por ejemplo, si se pretende que el aumento del coeficiente de consanguinidad por generación no exceda el 2%, para $d=2$ y $h^2=0,2$ se obtuvo $s=16$ para $T=1800$ o $s=21$ para $T=9.600$. Si la restricción de la tasa de consanguinidad fuera más exigente, por ejemplo que no se superara el 0,25%, el número de machos seleccionados sería considerablemente mayor que el propuesto en la situación anterior, $s=103$ o 155 , respectivamente.

En el mismo grupo de medidas se incluyen las estrategias que modifican la contribución de los individuos seleccionados en una generación a los seleccionados en la siguiente, procedimiento asimilable a la selección intrafamiliar con respecto al valor fenotípico individual o a la evaluación BLUP. Como es bien sabido, la selección intrafamiliar clásica implica que la varianza de las contribuciones familiares a la descendencia seleccionada sea nula y, por tanto, el censo efectivo se duplica (aunque con el inconveniente de obtener respuestas a la selección menores) mientras que con selección familiar ocurre lo contrario. No hay que perder de vista, sin embargo, que entre ambos extremos existe un amplio abanico de métodos de selección que difieren unos de otros en la magnitud de la varianza de las contribuciones familiares. En todas estas posibilidades dicha contribución obedece a una distribución multihipergeométrica, similar a la que se da en el clásico ejercicio probabilístico de repartir K bolas (individuos seleccionados) en k cajas (fami-

lias) cada una de ellas con una capacidad máxima de n bolas. Si consideramos que el valor mejorante de un individuo tiene un componente familiar b_i y una desviación intrafamiliar w_{ij} , y si p_i es la proporción seleccionada e $i(w_i)$ la intensidad de selección familiar, la ganancia genética esperada R y el censo efectivo N_e serán, aproximadamente,

$$R = \sum p_i b_i + \sum p_i i(w_i), \quad N_e = 1 / \sum p_i^2$$

En la tabla 1 se presentan los resultados obtenidos para dos esquemas de selección (Fernández et al., 2004). En el primero (H) se seleccionan 25 machos y 25 hembras para producir los 2.500 candidatos de la siguiente generación (100 por familia); en el segundo (MH) se seleccionan 10 machos y 50 hembras para conseguir

el mismo número de candidatos (50 por familia). A partir de la tabla pueden compararse el valor mejorante y el parentesco promedio de los individuos seleccionados cuando se utiliza selección combinada o bien una de las posibles modalidades de selección intrafamiliar. En ambos casos la evaluación se lleva a cabo utilizando tanto la información individual como la familiar. El hecho de que la relación entre la respuesta y el parentesco no sea lineal indica que, desde un punto de vista práctico, puede ser atractiva la búsqueda de una solución que mantenga una respuesta aceptable sin generar excesiva consanguinidad. En la tabla se dan distintas soluciones, por ejemplo, aquellas en las que una disminución de la respuesta del 2-18% va acompañada de una disminución del parentesco del 38-80%.

Tabla 1. Mérito genético y parentesco de los individuos seleccionados mediante selección combinada o selección intrafamiliar modificada (h^2 y c^2 son, respectivamente, los valores de la heredabilidad y de la fracción de la varianza fenotípica debida a efectos ambientales comunes a los miembros de las familias).
Table 1. Genetic gain and mean coancestry of selected individuals through combined selection or modified within-family selection (h^2 and c^2 are, respectively, the values of the heritability and the fraction of the phenotypic variance due to family common environmental factors).

			Selección combinada		Selección intrafamiliar modificada	
	h^2	c^2	Mérito Genético	Parentesco	Mérito Genético	Parentesco
Familias de hermanos (H)	0,10	0,00	4,46	0,18	3,77	0,05
		0,05	3,51	0,17	2,87	0,04
		0,10	3,09	0,15	2,52	0,03
	0,25	0,00	8,07	0,15	7,45	0,06
		0,05	7,21	0,14	6,64	0,05
		0,10	6,65	0,13	6,14	0,04
Diseño jerárquico (MH)	0,10	0,00	4,16	0,14	3,78	0,06
		0,05	3,42	0,13	3,02	0,05
		0,10	3,13	0,13	2,72	0,05
	0,25	0,00	7,57	0,13	7,41	0,08
		0,05	6,92	0,12	6,63	0,07
		0,10	6,55	0,11	6,27	0,06

También es posible modificar la contribución de los individuos seleccionados en una generación a los evaluados en la siguiente, en vez de a los seleccionados, como ocurría en la situación anterior, mediante el procedimiento de selección ponderada (Toro y Nieto, 1984). En la clásica selección por truncamiento se escogen los N individuos de cada sexo con mayor valor mejorante y cada pareja contribuye el mismo número de hijos al grupo evaluado (c_i constante), mientras que en la selección ponderada se elige un mayor número de parejas (N') pero cada una de éstas aporta un número distinto de hijos, manteniéndose el mismo diferencial de selección y, por tanto, la misma respuesta. De todos los posibles valores de N' y c_i deben elegirse aquéllos que hagan máximo el censo efectivo sin disminuir la respuesta. Este objetivo puede lograrse mediante técnicas de programación matemática o de optimización estocástica.

La versión más sofisticada de esta idea es lo que suele denominarse selección optimizada o selección con contribuciones óptimas y que hoy en día se considera el método idóneo de

implementar un programa de selección, ya que permite obtener mayores ganancias genéticas para el mismo nivel de consanguinidad o menor consanguinidad para el mismo progreso genético (Meuwissen, 2007; Villanueva et al., 2004). En términos más formales el objetivo es

$$\text{Maximizar } c^T g \text{ con la restricción de que } c^T A c \leq C,$$

siendo c el vector de soluciones (proporción de la descendencia que deja cada candidato), g el valor de BLUP-EBVs de cada candidato y A es la matriz de relaciones aditivas. La maximización puede hacerse mediante los multiplicadores de Lagrange o mediante algún algoritmo como el *simulated annealing*.

En la tabla 2 (tomada de Villanueva et al., 2004) se ilustran los beneficios de la selección optimizada relativa a la selección por truncación en un ejemplo con 50 machos y 50 hembras como candidatos a la selección y para una heredabilidad de 0,2. Con selección por truncación el número de padres y madres es fijo y cada padre o madre deja el mismo número de descendientes. Con selec-

Tabla 2. Progreso genético (G) en la generación 10, número actual (N) y efectivo (N^*) de padres seleccionados de cada sexo y varianza del número descendientes de los padres seleccionados (V_{no}) con selección por truncación (T) y con selección optimizada (O).

Table 2. Cumulative genetic gain (G) at generation 10, actual (N) and effective (N^*) number of parents selected of each sex and variance of number of offspring of each sex among selected parents (V_{no}) under truncation (T) and optimised selection (O).

	$\Delta F = 15\%$		$\Delta F = 8\%$		$\Delta F = 1,5\%$		$\Delta F = 0,25\%$	
	T	O	T	O	T	O	T	O
G	2,45	2,73	2,43	2,72	1,62	2,11	0,00	0,00
N	5,0	4,9	10,0	5,9	25,0	20,8	50,0	50,0
N^*	5,0	3,9	10,0	3,9	25,0	14,3	50,0	50,0
V_{no}	0,0	294,9	0,0	252,9	0,0	11,9	0,0	0,0

ción optimizada el número de padres seleccionados y su contribución no son fijas sino que varían en cada generación de acuerdo con el objetivo de maximizar el progreso genético pero imponiendo una restricción en la tasa de consanguinidad aceptable. Puede observarse que excepto en el caso de una restricción extrema para la tasa de consanguinidad de 0,25%, el método óptimo siempre proporciona mayores ganancias para la misma tasa de consanguinidad. Esto se consigue seleccionando menos individuos y permitiéndoles contribuir de forma diferencial (ver en la tabla 2 las diferencias en el número de padres utilizados N_e y el número efectivo de padres, calculado como $1/4 \sum_{i=1}^N c_i^2$). Cuando los beneficios se han evaluado en poblaciones ganaderas se predice una ganancia de aproximadamente un 20% para ovino y caprino.

El segundo grupo de acciones propone la utilización de un índice de selección modificado por la inclusión de una ponderación subóptima de la información familiar que, como se ha indicado, es la responsable del aumento de la consanguinidad en la selección combinada o BLUP. La forma más sencilla

de lograrlo es considerar un valor de la heredabilidad mayor que el verdadero (Grundy et al., 1994). Aplicando esta idea tan sencilla se puede reducir la tasa de consanguinidad en un 30% a expensas de una pequeña disminución de la ganancia genética. Un procedimiento más elegante consiste en optimizar simultáneamente el número de individuos seleccionados y la ponderación que debe darse a su información familiar, de modo que se mantenga la tasa de consanguinidad deseada. Consideremos, por ejemplo, un índice de la forma $I = P_f + b P_F$ donde P_f es el valor fenotípico del individuo y P_F el promedio de los de sus hermanos. En la tabla 3 (tomada de Villanueva y Woolliams, 1997) se da la ganancia genética y la tasa de consanguinidad para distintos valores de b y del número de parejas seleccionadas. El número de candidatos a la selección es de 100 machos y 100 hembras y la heredabilidad del carácter 0,3. Puede verse que, con una adecuada planificación del esquema de selección, se puede reducir la tasa de consanguinidad en más de un 40% sin apenas disminuir la ganancia genética.

Tabla 3. Ganancia genética y tasa de consanguinidad correspondientes a estrategias de selección combinada en las que se ha modificado el número de parejas seleccionadas y la ponderación de la información familiar.

Table 3. Genetic gain and inbreeding rate corresponding to strategies of combined selection where the number of selected couples and the weighting of the familiar information have been modified.

Ponderación de la información familiar	Número de parejas seleccionadas	Ganancia genética	Tasa de consanguinidad
1,66	15	0,33	3,51
1,47	18	0,33	2,52
1,33	20	0,32	2,04
1,03	30	0,27	1,00
0,76	68	0,13	0,25

El tercer grupo de acciones se centra en la elección del sistema de apareamiento, habiéndose propuesto varios tipos: factorial, compensatorio y de mínimo parentesco (véase revisión de Caballero *et al.*, 1996). A la hora de reducir la tasa de consanguinidad, es probable que los apareamientos factoriales sean más eficaces que los jerárquicos. Así, por ejemplo, en un diseño factorial completo cada macho se aparea con todas las hembras y cada hembra con todos los machos y, si cada apareamiento aporta un solo hijo, no habrá hermanos entre los descendientes; mientras que en un sistema jerárquico cada macho se aparea con varias hembras y, aun en el caso de que cada pareja aporte un solo hijo, la descendencia es un grupo de familias de medios hermanos. Los apareamientos factoriales no son comunes en las especies domésticas tradicionales puesto que implican un alargamiento indeseable del intervalo generacional aunque, en peces, cuya capacidad reproductiva es elevada, podrían constituir una estrategia interesante, como se ha confirmado en diversos estudios de simulación. En los apareamientos compensatorios (como se explicó en un apartado anterior), los individuos seleccionados de cada sexo se ordenan de acuerdo con su coeficiente de parentesco promedio y los machos de mayor coeficiente se aparean correlativamente con las hembras que lo tienen menor. Este sistema induce una correlación negativa entre la deriva causada por selección y la originada por muestreo, que contrarresta parcialmente el efecto acumulativo de la primera. Por último, el sistema de apareamiento más utilizado en las especies domésticas es el que hace mínimo el parentesco promedio de los individuos que se aparean. Se trata de una versión más compleja de la clásica recomendación de evitar el apareamiento entre parientes y puede lograrse mediante técnicas de programación lineal. En esta situación, la tasa asintótica de consanguinidad se

reduce con respecto a la correspondiente al apareamiento aleatorio, exceptuando el caso en que las contribuciones familiares son iguales.

Finalmente, existe una estrategia denominada selección de apareamientos, que es potencialmente atractiva aunque apenas se ha utilizado. Consiste en realizar la selección y el apareamiento simultáneamente, desapareciendo así la clásica distinción entre ambas actividades. Este procedimiento permite controlar al mismo tiempo la ganancia genética, el parentesco de los individuos seleccionados y la consanguinidad de la descendencia, pero su puesta en práctica requiere establecer las ponderaciones apropiadas para estos componentes (Fernández *et al.*, 2003a).

Incorporación de información molecular en programas de conservación y selección

Los desarrollos que hemos presentado están pensados para un modelo infinitesimal con infinitos genes, aditivos y no ligados. Sin embargo, los recientes avances en genética molecular se están integrando tanto para aumentar la precisión de las relaciones de parentesco como para aumentar la respuesta a la selección con la inclusión de la información proporcionada por marcadores, QTLs y genes candidatos. Estas aplicaciones, sin embargo, no son objeto de la presente revisión.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado mediante proyectos del Plan Estratégico del INIA (CPE03-004-C2) y del Plan Nacional del MEC (CGL2006-13445-C02).

Bibliografía

- Ballou JD, Lacy RC, 1995. Identifying genetically important individuals for management of genetic variation in pedigree populations, pp. 76-111. En: JD Ballou, M Gilpin and TJ Foose (Ed.). Population management for survival and recovery. Analytical methods and strategies in small population conservation. Columbia University Press. New York.
- Caballero A, Hill WG, 1992. Effective size of non-random mating populations. *Genetics*, 130, 909-916.
- Caballero A, Santiago E, Toro MA, 1996. Systems of mating to reduce inbreeding in selected populations. *Anim. Sci.*, 62, 431-442.
- Caballero A, Toro MA, 2000. Interrelations between effective population size and other pedigree tools for the management of conserved populations. *Genet. Res.*, 75, 331-343.
- Caballero A, Toro MA, 2002. Analysis of genetic diversity for the management of conserved subdivided populations. *Cons. Genet.*, 3, 289-299.
- Fernández J, Toro MA, 1999. The use of mathematical programming to control inbreeding in selection schemes. *J. Anim. Breed. Genet.*, 116, 447-466.
- Fernández J, Toro MA, Caballero A, 2003a. Practical implementation of optimal management strategies in conservation programmes: a mate selection method. *Anim. Biodiv. Conserv.*, 24, 17-24.
- Fernández J, Toro MA, Caballero A, 2003b. Fixed contributions designs versus minimization of global coancestry to control inbreeding in small populations. *Genetics*, 165, 885-894.
- Fernández J, Toro MA, Caballero A, 2008. Management of subdivided populations in conservation programs: development of a novel dynamic system. *Genetics* 179 (en prensa).
- Fernández, J, Vega L, Toro MA, 2004. Control de la consanguinidad en programas de selección en Acuicultura. ITEA, 100, 188-191.
- Gjerde B, Gjoen HM, Villanueva B, 1996. Optimum design for fish breeding programmes with constrained inbreeding. Mass selection for a normally distributed trait. *Livest. Prod. Sci.*, 47, 59-72.
- Gowe R, Robertson A, Latter B, 1959. Environment and poultry breeding problems. The design of poultry control strains. *Poultry Sci.*, 38, 462-471.
- Grundy B, Caballero A, Santiago E, Hill WG, 1994. A note on the use of biased parameters and non-random mating to reduce rates of inbreeding in selection programmes. *Anim. Prod.*, 59, 465-468.
- Meuwissen THE, 2007. Operation of conservation schemes, pp. 167-194. En: Oldenbroek, K (Ed.) Utilisation and conservation of farm animal genetic resources. Wageningen Academic Press, Wageningen, The Netherlands.
- Nei M, 1987. *Molecular Evolutionary Genetics*. Columbia University Press, New York.
- Sánchez L, Bijma P, Woolliams JA, 2003. Minimizing inbreeding by managing genetic contributions across generations. *Genetics*, 164, 1589-1595.
- Santiago E, Caballero A, 1995. Effective size of populations under selection. *Genetics*, 139, 1013-1030.
- Toro MA, Nieto B, 1984. A simple method for increasing the response to artificial selection. *Genet. Res.*, 69, 145-158.
- Toro MA, Pérez-Enciso M, 1990. Optimization of response under restricted inbreeding. *Genet. Sel. Evol.*, 22, 93-107.
- Villanueva B, Woolliams JA, 1997. Optimization of breeding programmes under index selection and constrained inbreeding. *Genet. Res.*, 69, 145-158.
- Villanueva B, Pong-Wong R, Woolliams JA, S Avendaño S, 2004. *Farm Animal Genetic Resources*. BSAS Occasional Publication No. 30. Edited by Simm, G., Villanueva, B., Sinclair, K D. and Townsend, S. Nottingham University Press, Nottingham, UK.

Wang J, 1997. More efficient breeding systems for controlling inbreeding and effective size in animal populations. *Heredity*, 79, 591-599.

Wang J, 2004. Application of the one-migrant-per-generation rule to conservation and management. *Conservation Biology*, 18, 332-343.

Woolliams JA, Thompson R, 1994. A theory of genetic contributions. *Proceedings of the 5th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production*, 19, 177-186.

(Aceptado para publicación el 28 de abril de 2008)