

01669
9.
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Posgrado e Investigación
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

RSPUESTA A LA SELECCION PARA EL NUMERO DE
CRIAS DESTETADAS POR SEMANA EN CEPAS
CONGENICAS Y SINGENICAS DE RATONES
DE LABORATORIO

FALLA DE ORIGEN

T E S I S

para obtener el Grado de
MAESTRO EN PRODUCCION ANIMAL
(GENETICA)

Reproducción Animal.

presentada por

M. V. Z. Graciela Guadalupe Tapia Pérez



ASESORES: P.h.d. MOISES MONTAÑO BERMUDEZ
M.V.Z. CIRO LOMELI Y FLORES
M.S.C. JOSE LUIS PABLOS HAASH
M.S.C. RAUL ULLOA ARVIZU

México, D. F.

1995



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

	PAGINA
RESUMEN	2
SUMMARY	3
1. INTRODUCCION	4
1.1. RESPUESTA A LA SELECCIÓN.	5
1.2. FORMACIÓN DE LAS CEPAS CONSANGUINEAS.	7
1.3. OBTENCIÓN DE LA CONSANGUINIDAD EN APAREAMIENTO CONSANGUINEO DE HERMANOS COMPLETOS.	9
1.4. SELECCIÓN CON CONSANGUINIDAD.	10
1.5. TEORÍA DEL COMPORTAMIENTO DE LAS CARACTERÍSTICAS EN POBLACIONES FINITAS.	11
1.5. CAUSAS DE LA VARIABILIDAD INTERGENERACIONAL EN LAS RESPUESTAS.	12
1.6. USO DE LINEAS TESTIGO.	13
1.7. HEREDABILIDAD REALIZADA.	14
1.8. CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA TAMAÑO DE CAMADA.	15

1.9. HIPOTESIS	18
1.10. OBJETIVO.	18
2. MATERIAL Y MÉTODOS	19
2.1. ORGANIZACIÓN DE LA COLONIA.	21
2.1.1. LA COLONIA DE FUNDACIÓN.	21
2.2. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	22
2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO GENERAL.	23
2.4. ESTIMACIÓN DE LA HEREDABILIDAD REALIZADA DEL IER.	24
2.4.1. EL MODELO.	25
2.4.2. PROPIEDADES DE LOS ESTIMADORES.	27
2.4.3. ESTIMACION POR CUADRADOS MINIMOS GENERALIZADOS.	28
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
3.1. RESULTADOS POR CEPA, TODAS LAS GENERACIONES JUNTAS.	31
3.2. RESULTADOS PARA LAS GENERACIONES, TODAS LAS CEPAS JUNTAS.	36

3.3. HEREDABILIDADES REALIZADAS PARA IER.	40
3.4. VARIANZA AMBIENTAL ESTIMADA.	45
4. CONCLUSIONES.	
5. REFERENCIAS	48
	49

DECLARACION

La autora da consentimiento a la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México para que esta tesis esté disponible para cualquier tipo de reproducción e intercambio bibliotecario.



GRACIELA G. TAPIA PEREZ

RESPUESTA A LA SELECCION PARA EL NUMERO DE CRIAS
DESTETADAS POR SEMANA EN CEPAS CONGENICAS Y SINGENICAS DE
RATONES DE LABORATORIO.

RESUMEN. RESPUESTA A LA SELECCIÓN PARA EL NÚMERO DE CRIAS DESTETADAS POR SEMANA EN CEPAS CONGÉNICAS Y SINGÉNICAS DE RATONES DE LABORATORIO. Con objeto de evaluar la respuesta a la selección basada en el IER (Índice de Eficiencia Reproductiva), para mantener cepas de ratones bajo apareamiento consanguíneo estrecho, se analizaron 846 registros de una colonia cerrada de ratones de laboratorio integrada por tres cepas singénicas: Balb/cJ, C57Bl/6J y Balb/cAnN y dos cepas congénicas resistentes: C.B6-H-2 y c.C3-H-2. Mantenido durante 18 generaciones en el Biotrio "B" del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México; por el método monogámico intensivo, bajo un sistema de apareamiento consanguíneo estrecho, siguiendo una línea simple, permitiendo líneas divergentes paralelas por un máximo de tres generaciones. La selección se realizó en cada generación. Se analizaron las variables total de partos (TP), total de estros postparto fértiles (EPPF), total de crías nacidas (CN), porcentaje de mortalidad (PM), total de camadas canibalizadas (CA) y el IER; mediante el método de cuadrados mínimos, utilizando un modelo de efectos fijos que incluyó generación y cepa. Para la estimación de la heredabilidad realizada se obtuvo la regresión de la respuesta acumulada en el diferencial de selección acumulado, por los métodos de cuadrados mínimos clásicos (CMC) y generalizados (CMG) en cada una de las cepas. Se obtuvieron los promedios más altos en la cepa Balb/cAnN, mientras que la que obtuvo los resultados más bajos fue C.B6-H-2. Tanto el porcentaje de camadas canibalizadas como de mortalidad disminuyeron a través de las generaciones de selección en todas las cepas. Por efectos maternos, en la respuesta a la selección se observó después de un valor grande positivo, uno negativo en la siguiente generación, en las primeras 15 generaciones. Se obtuvieron estimadores bajos de heredabilidad realizada para el IER: 0.024-0.063 por CMC y 0.023-0.067 por CMG, éste último método disminuyó las varianzas estimadas con respecto al primero. Dado que se esperaría un efecto de depresión endogámica en la capacidad reproductiva, pero ésta se ha mantenido, se puede concluir que la selección para IER es una medida eficiente para mantener cepas de ratones bajo apareamiento consanguíneo estrecho.

SUMMARY

RESPONSE OF SELECTION ON WEEKLY WEANED OFFSPRINGS IN CONGENIC AND SINGENIC STRAINS OF LABORATORY MICE. 846 records of a close stock of mice were analyzed to evaluate the selection response based on Efficiency Response Index (IER), in order to maintain mice strains under inbred mating. Those records correspond to a colony formed by 3 singenic strains: Balb/CJ, C57Bl/6J and Balb/cAnN; and two resistant congenic strains: C.B6-H-2 y c.C3-H-2. This colony was bred during 18 generations in Biotherium "B" of the Biomedical Research Institute of the Universidad Nacional Autónoma de México (IIB-UNAM), by the intensive monogamic method, under a inbred mating system, following one line, with a maximum of parallel lines in three generations, the selection in offsprings were done in each generation. The variables analyzed through the least squares method over a fixed model that included strain and generation were: parity number (TP), total fertile post-partum oestrus (EPPF), total offsprings (CN), total cannibalized litters (CA) and IER. The estimate of realized heritability was obtained through the regression of the cumulative response on cumulative selection differential of the generations by means of the classic least squares (CMC) and generalized least squares (CMG) methods on each strains.

The strain that showed significant largest means on the analyzed variables was the singenic Balb/cAnN, the strain with the lowest means was the congenic C.B6-H-2. The percentage of cannibalized litters and mortality percentage diminished through the selected generations. Realized heritabilities estimators were obtained for the very low IER: 0.024-0.063 by CMC and 0.023-0.067 by CMG, the last one reduced the estimated variances with respect to the first one. Since the expected endogamic depression effect is not observed, we can conclude that the selection for IER is an efficient measure to maintain the reproduction of the mice strains under close breeding.

1. INTRODUCCION

El valor de las cepas consanguíneas de ratones, es apreciado especialmente por los investigadores en el área del cáncer, ya que la exploración del potencial de drogas anticancerígenas y otros métodos de tratamiento contra el cáncer, dependen de la disponibilidad de tumores transplantados en cepas consanguíneas. La gran ventaja de usar este tipo de ratones recae en el hecho de que individuos de la misma cepa consanguínea son genéticamente idénticos, por lo tanto, una variable importante en cualquier experimento queda bajo el control del investigador.

Sobre los métodos de mantenimiento de cepas consanguíneas, hay poca literatura; el método que se presentará y evaluará en este trabajo, lo propuso Festing (1979) y en él se han basado para el desarrollo de las cepas en los Laboratorios Jackson. Hacia 1984, el Dr. Ciro Lomelí implementó este método en el bioterio "B" del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la U.N.A.M. y los resultados de un promedio de 20 generaciones serán presentados aquí.

Para abordar este tema se estudiará primeramente la respuesta a la selección en una característica, después cómo se forma una cepa consanguínea y cuál es la consecuencia del apareamiento consanguíneo, para posteriormente estudiar las ventajas de la selección con consanguinidad, al estimar ésta se tiene el problema de la variabilidad intergeneracional de la respuesta a la selección, y el uso de una línea testigo apropiada, temas que se discutirán para fundamentar el método de estimación de la heredabilidad realizada a utilizar. Por último se

hace referencia a otros criterios de selección para tamaño de camada, además del que se evaluará.

1.1. RESPUESTA A LA SELECCIÓN.

La respuesta a la selección o ganancia genética ha sido ampliamente discutida y presentada en la literatura (Falconer, 1989), donde se muestra que ésta responde a una ecuación básica:

$$\Delta G_{T,C} = \Delta F_c \beta_{G,T,F_c}$$

donde $\Delta G_{T,C}$ es el cambio en el valor genético de una característica (T) basada en un criterio de selección (C); ΔF_c es el diferencial de selección sobre el criterio (C) y β_{G,T,F_c} es la regresión del valor genético de la característica (T) en el fenotipo del criterio (C).

El criterio (C) puede ser una sola característica o bien una combinación de varias de ellas y puede estar o no presente la característica a mejorar, esto corresponde a un Índice.

Si la característica a mejorar (T) y el criterio de selección (C) son lo mismo, entonces :

$$\Delta G_{T,C} = i \sigma_{T,C} h^2$$

donde $\sigma_{T,C}$ es el diferencial de selección expresado en unidades de desviación estándar y h^2 es la heredabilidad de la característica.

Esto expresa el avance genético dependiente de la presión de selección y la heredabilidad, el cual será mayor en aquellas características que muestren valores más altos de heredabilidad.

Generalmente se acepta que las características reproductivas, como el tamaño de camada, tienen heredabilidades bajas (0.01-0.10) (Falconer, 1989; Frankham, 1990); por ello es difícil mejorarlas con base en la selección. Sin embargo, en especies con alta tasa reproductiva y cuyo espacio vital es reducido, se puede aplicar una fuerte presión de selección y obtener una respuesta genética.

La teoría de la selección ha sido desarrollada utilizando el supuesto de poblaciones de tamaño infinito (Falconer, 1965). Robertson (1960) determinó que una población de 250 se comporta como una población infinita, porque se contrarrestan los cambios aleatorios de mutación y deriva génica.

En poblaciones finitas, la respuesta observada se ve reducida por dos componentes: el grado de parentesco entre los individuos y la deriva génica, interpretada como el cambio aleatorio de las frecuencias génicas (Bohren, 1974).

Sin embargo, en muchos estudios de investigación es importante remover toda la variación genética, o sea contar con animales homogéneos, por ello ha sido necesario desarrollar líneas altamente consanguíneas; como ocurre en ratones.

Idealmente las colonias deben permanecer genéticamente constantes por largos períodos de tiempo, tales antecedentes en las características de las cepas pueden ser usados como un control histórico en la planeación de futuros experimentos.

1.2. FORMACIÓN DE LAS CEPAS CONSANGUINEAS.

Las cepas consanguíneas de ratones de laboratorio se utilizan como material experimental en pruebas y ensayos de muchas áreas de investigación biológica. Son utilizadas cuando se desea uniformidad genética (Papaioannov y Festing, 1980), por ejemplo cuando es necesaria la ausencia de diferencias antigénicas y cuando se requiere una menor variabilidad en la respuesta al tratamiento, con el menor número de animales para medir esa respuesta, sin perder la precisión (Falconer, 1989). También cuando lo que se desea es conocer los genes responsables de la susceptibilidad a determinados tumores, como los originados por retrovirus (Klinken y col, 1989), donde una de las cepas consanguíneas es altamente susceptible y la otra es altamente resistente, la diferencia de susceptibilidades sólo se detecta por la uniformidad genética de ambas líneas.

Por lo cual, el *Committee of Standardized Genetic Nomenclature for Inbred Strains of Mice* acordó, en 1952, que se requiere un coeficiente de consanguinidad mínimo de 98.6% para designar como singénica a una cepa de ratón, el cual se logra después de 20 generaciones de apareamiento entre hermanos completos (Lane, 1973).

Las cepas singénicas se obtienen mediante un sistema de apareamiento entre hermanos completos, siguiendo una sola línea o línea simple (Figura 1). La característica principal de las cepas singénicas es que son isogénicas, es decir, todos los individuos dentro de una cepa congénica son genéticamente idénticos, esta isogenicidad se logra al asegurarse de que los individuos de la vigésima generación y subsecuentes, provienen del mismo par de hermanos completos como ancestros comunes. Eliminándose todas las sublíneas paralelas a ésta (Festing, 1979).

Dos cepas isogénicas que difieren solamente en un solo locus (locus diferencial), se conocen como cepas 'coisogénicas'. Pueden ser el resultado de una mutación dentro de una cepa consanguínea, pero también pueden desarrollarse cepas con un estatus aproximado al coisogénico, por medio de 12 generaciones de retrocruzas de una cepa

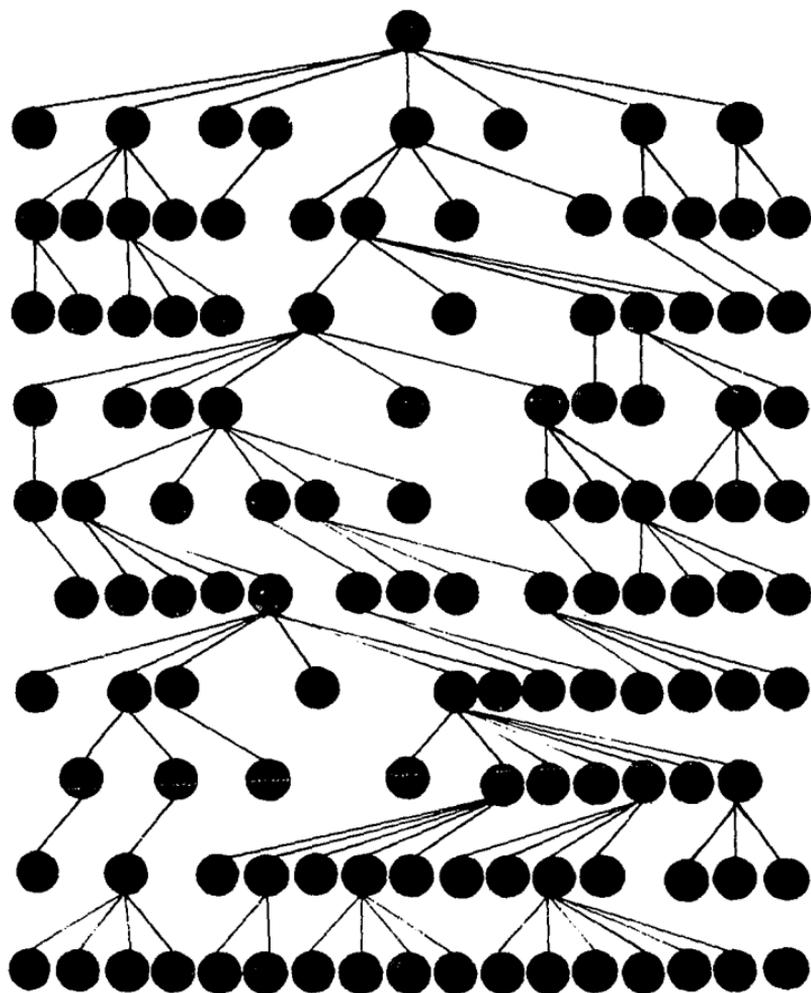


Fig.1 Esquema de linea simple

● 1macho+1hembra

donadora en una cepa consanguínea establecida (cepa asociada) o, por apareamiento consanguíneo entre hermanos completos durante 20 generaciones con segregación forzada en el locus en cuestión. Las cepas parcialmente coisogénicas resultantes, que difieren en el locus diferencial y en un segmento de cromosoma asociado, se conocen como cepas congénicas. Las cepas congénicas que difieren en el locus de histocompatibilidad H se denominan 'congénicas resistentes', porque resisten trasplantes de tejido y de tumores específicos (Bailey, 1981; Festing, 1979).

El uso de líneas congénicas resistentes hace posible el estudio de las propiedades inmunológicas de loci H individuales; esto sería imposible si sólo se dispusiera de cepas consanguíneas, ya que éstas siempre difieren en los distintos loci H (Festing, 1979).

En la figura 2 se muestra la formación de una cepa congénica por medio del sistema de retrocruzas. Los padres originales, BALB/c ("socio consanguíneo" o cepa asociada) y C3H (cepa donadora) son apareados y la progenie F1 se retrocruza con la cepa asociada. En cada generación subsecuente se selecciona a la progenie que posea el alelo H-2k de la cepa donadora en el locus diferencial H-2. Después de 10 a 12 generaciones de retrocruzas, se intercrusan los individuos heterocigotos H-2k/H-2b y se selecciona a la progenie de esta última cruce que tenga al genotipo H-2k/H-2b. Estos descendientes son los progenitores de la nueva cepa congénica H-2, que se mantiene por apareamiento entre hermanos completos (Bailey, 1981; Festing, 1979; Heiniger, 1982).

Para llevar a cabo el sistema de retrocruzas, la cepa asociada o primera parental deberá ser consanguínea; mientras que la cepa donadora o segunda parental podrá o no serlo (Bailey, 1981; Heiniger, 1982).

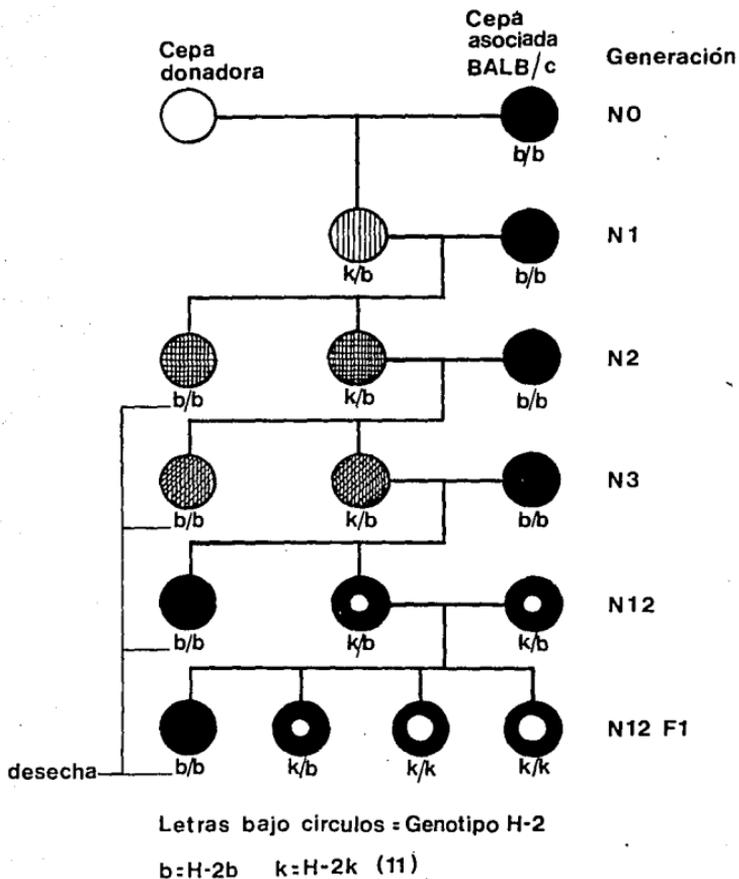


Fig.2 Producción de Cepa Congénica (k k) por el sistema de retrocruzas ó NX.

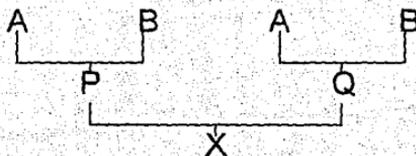
1.3. OBTENCIÓN DE LA CONSANGUINIDAD EN APAREAMIENTO CONSANGUINEO DE HERMANOS COMPLETOS.

La ecuación general para el coeficiente de consanguinidad (F_x) es:

$$F_x = \sum (1/2)^n (1 + F_A)$$

donde n es el número de individuos en cualquier vía de relación, contando a los padres de X , el ancestro común y todos los individuos en la vía que conecta a los padres con el ancestro común, y F_A es el coeficiente de consanguinidad del ancestro común.

El apareamiento de hermanos completos se representa con el esquema siguiente:



Los individuos de la misma generación (t) tienen el mismo coeficiente de consanguinidad (F_t):

$$F_t = 1/4(1 + 2F_{t-1} + F_{t-2}) \quad (\text{Falconer, 1989})$$

donde F_t es el coeficiente de consanguinidad en la generación t .

En la primera generación, F_{t-1} y F_{t-2} son ambas cero y por lo tanto, $F_{t-1} = 0.25$.

En las cuatro generaciones siguientes: $F_{t-2} = 0.375$, $F_{t-3} = 0.5$, $F_{t-4} = 0.59375$, $F_{t-5} = 0.672$ (Falconer, 1989).

1.4. SELECCIÓN CON CONSANGUINIDAD.

La consecuencia de la consanguinidad observada más frecuentemente, es una reducción del valor fenotípico medio de los caracteres conectados con la capacidad reproductiva. Este fenómeno se conoce como *Depresión endogámica* (Nordskog y Hardiman, 1980; Falconer, 1989).

En el ratón, se observa una reducción de 7.2% en el tamaño de camada por cada 10% de incremento en consanguinidad, bajo apareamiento consecutivo de hermanos completos (Falconer, 1989). Sin embargo, en el peso a las 6 semanas sólo se pierde el 0.6% con el mismo incremento en la consanguinidad y método de apareamiento (White, 1972).

En un estudio se trató de dar una explicación al decremento en el número de crías destetadas a través del comportamiento agresivo de padres producto de apareamientos entre hermanos completos, comparado con el de medios hermanos o primos; sin embargo, no hubo efecto entre el grado de relación parental y la mortalidad de las crías (Barnard y Fitzsimons, 1989).

Algunos autores consideran al ratón de laboratorio un modelo excelente para estudiar el crecimiento y reproducción de animales de granja políticos (Bayon y col., 1986; McCarty, 1982), por lo que los resultados de experimentos realizados en estos animales tienen importancia para las decisiones en la producción de los primeros.

En cuanto a esto, se han realizado experimentos donde se seleccionaron características que se encuentran bajo depresión endogámica, como el tamaño de camada (De la Fuente y San Primitivo, 1985; Frankham, 1990). De hecho, en algunos de ellos la

cousanguinidad con selección fue utilizada para sobrepasar el límite de selección (*plateau*), para tamaño de camada grande (Eklund y Bradford, 1977).

Falconer (1965) encontró que el comportamiento de una línea consanguínea seleccionada para tamaño de camada, es similar al de una no consanguínea seleccionada para la misma característica (11.8 ± 0.24 vs 12.6 ± 0.34). En otro experimento, el mismo autor obtuvo un tamaño de camada mejor que el de la población base, antes de iniciado el apareamiento endogámico (3 ratones más por camada).

1.5. TEORÍA DEL COMPORTAMIENTO DE LAS CARACTERÍSTICAS EN POBLACIONES FINITAS.

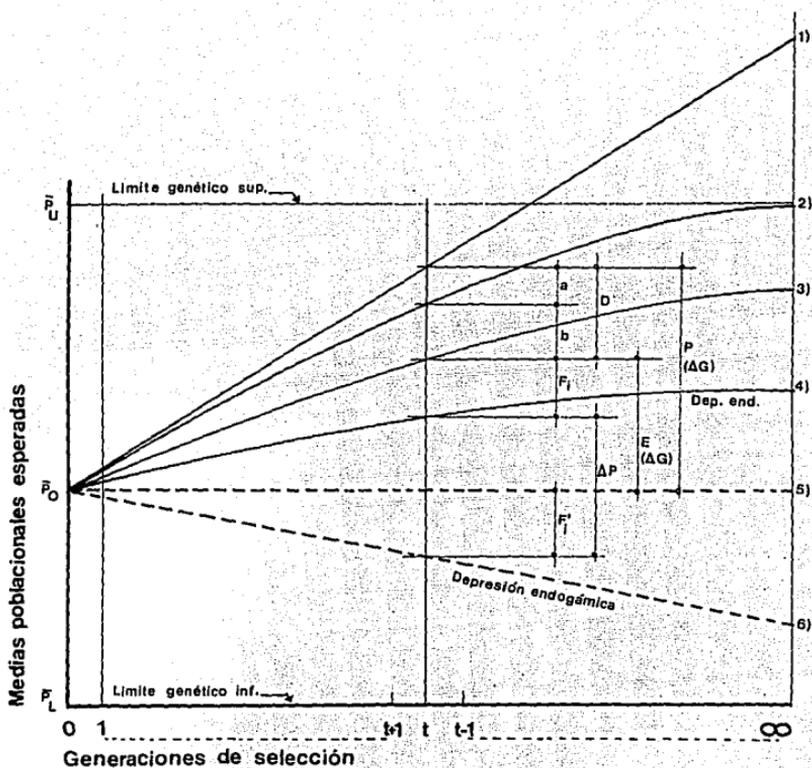
En la Figura 3 se muestran las relaciones entre las diferencias predichas (DG), esperadas $E(\Delta G)$ y las observadas (ΔP) en una población finita con un número efectivo N y con K réplicas en la generación t (Bohren, 1974).

L_i es el efecto de la línea en el i-ésimo método de selección ($i=1, 2, \dots, S$), basado en las medias observadas y puede dividirse de la siguiente manera:

$L_i = G_i + D_i + F_i$ donde, G_i es el valor esperado predicho de los parámetros de la población base y los diferenciales de selección acumulados (curva 1).

D_i se da en dos partes: a) es la disminución en el valor esperado debida a la existencia y proximidad de un valor genético limitante (límite de selección) (curva 2) y b) es la disminución debida al hecho de que el tamaño de la población efectiva es finito (curva 3).

F_i es la reducción de la media fenotípica debida a la depresión endogámica (curva 4).



F_i, F_i'	Consanguinidad	1	Medias predichas	4	$N < \infty$	$K = 1 + \infty$	
—	Seleccionados	2)	$N = \infty$	$K = 1 + \infty$	5)	$N = 2 + \infty$	$K = 1 + \infty$
- - -	Controles	3	$N < \infty$	$K = 1 + \infty$	6	$N = 2 + \infty$	$K = 1 + \infty$

Fig.3 Relaciones entre las diferencias predichas $P(\Delta G)$, esperadas $E(\Delta G)$, y las observadas (ΔG) , en una población finita, con un número efectivo N y con réplicas en la generación t . (4)

Si existe una varianza no aditiva en la característica bajo selección, cualquier estudio en el cual ($N < \infty$) podrá mostrar el efecto fenotípico de depresión endogámica y por lo tanto una reducción adicional (Fi) en la media fenotípica esperada (Curvas 3 y 4). La magnitud de esta reducción va a depender no sólo de la cantidad de consanguinidad, sino del número de alelos segregando y de la magnitud de sus efectos.

La depresión sería menos severa en líneas bajo selección directa que en líneas sin selección (ambas con el mismo tamaño poblacional) debido a que los genes dominantes deseables tienden a tener frecuencias altas por la selección (curva 4 contra curva 6). Esto último ha sido validado por Frankhan (1990), quien después de 7 generaciones de selección en la aptitud reproductiva durante apareamiento consanguíneo, encuentra que la reducción en la aptitud reproductiva fue significativamente menor ($P < 0.05$) en las líneas consanguíneas bajo selección, comparada con la de las líneas consanguíneas sin selección. Esto es, se redujo el efecto de la depresión endogámica.

1.5. CAUSAS DE LA VARIABILIDAD INTERGENERACIONAL EN LAS RESPUESTAS.

Otro problema es la variabilidad de las medias generacionales, cuando se ha realizado la selección en varias generaciones. La inspección de cualquier gráfica donde se muestren más de tres generaciones de selección, muestra que las medias generacionales no aumentan en una forma regular; éstas fluctúan aumentando, disminuyendo o manteniéndose constantes de una generación a otra. La consecuencia de esta variación entre medias generacionales, es que la respuesta puede ser medida eficientemente sólo después de varias generaciones de selección (Eklund y Bradford; 1977, Eisen, 1980; Bayon y col., 1986).

Las causas de la variación entre estas medias generacionales son: deriva génica, errores de muestreo al estimar las medias generacionales, diferenciales de selección desiguales de una generación a otra y factores ambientales.

Los factores ambientales reducen la precisión con la cual se estima la respuesta, pero si se mantienen constantes, no sesgan la estimación. Si el manejo de la línea seleccionada ha mejorado con el tiempo, la respuesta observada puede deberse más bien a esto que a la selección efectuada (Falconer, 1990).

Otra causa de esta variación intergeneracional la mencionan Kirkpatrick y Rutledge (1987), quienes observan que si se seleccionan hembras provenientes de tamaños de camada de más de 14, el comportamiento reproductivo de ellas en la siguiente generación será pobre, debido a la falta de nutrientes y cuidados recibidos, produciendo camadas de cuatro o cinco crías mientras que hembras criadas en camadas de 6 o menos crías, producen camadas de 12 o más crías; es decir, el efecto materno enmascara el potencial genético.

Esto se comprueba ya que se ha encontrado una mejor respuesta a la selección para tamaño de camada, cuando éste se estandariza a ocho ratones que cuando no se estandariza; de la misma forma, la respuesta con 8 crías es mejor que con la estandarización a 4 o 10 crías o, al promedio del tamaño de camada de las camadas nacidas el mismo día (Wallinga y Bakker, 1978; Vangen, 1990).

1.6. USO DE LINEAS TESTIGO.

En el caso de selección en una sola dirección, una forma de separar los efectos ambientales de la respuesta genética es utilizar una línea testigo.

Hill (1975), encontró que cuando se utiliza una línea testigo, la mayor parte de la varianza muestral proviene de la deriva genética y depende principalmente del número total de individuos registrados en todo el experimento más que de su duración.

Sin embargo, se ha encontrado que cuando se mantiene una línea testigo, ésta declina en las primeras 10 generaciones, es decir, la producción de crías disminuye, por esto, es difícil compararla con una línea seleccionada para mayor tamaño de camada (Buis, 1988).

Se ha mostrado que cuando existe interacción genotipo-medio ambiente, y cuando hay una tendencia ambiental inter-generacional, los métodos de análisis usuales, mediante diferencias entre la línea experimental y control o entre líneas experimentales, en el caso de selección divergente, pueden dar resultados sesgados (Muir, 1986).

En este sentido, Muir (1986) discutió los beneficios de utilizar líneas consanguíneas como líneas testigo, en ese estudio se practicó selección divergente, para peso alto (L) y bajo (S) durante ocho generaciones de selección con 5 tipos de líneas testigo. Las líneas consanguíneas permitieron eliminar el 99.2% de la variación ambiental proveniente de la línea experimental, en la línea S mientras que utilizando líneas testigo con apareamiento aleatorio solo se pudo controlar el 28% de esa variación, y en el caso de a línea L 97.2% contra 44.2%.

1.7. HEREDABILIDAD REALIZADA.

La heredabilidad puede estimarse de los resultados experimentales de selección. Tal estimador se denomina "heredabilidad realizada"; su concepto básico es el cambio genético de la generación de los padres a la de los hijos.

La heredabilidad realizada muestra cómo están relacionados la respuesta y el diferencial de selección. Esto se hace expresando la respuesta como una proporción del diferencial de selección:

$$h^2 = \text{respuesta/diferencial de selección.}$$

Sin embargo, la heredabilidad realizada es una descripción primaria de la respuesta, y puede no dar un estimador válido de la heredabilidad en la población base; primero, porque se espera que las respuestas de características con heredabilidades altas se reduzcan después de la primera generación de selección, por lo que la heredabilidad realizada subestima la heredabilidad de la población base y; después, porque si hay cambios debidos a efectos ambientales comunes o depresión endogámica, éstos se incluirán en la respuesta, a menos que sean removidos por medio de una línea control (Falconer, 1989).

Cuando no se mantiene una población control, el mejor estimador lineal de la heredabilidad realizada es la regresión de la respuesta acumulada en el diferencial de selección acumulado (Hill, 1972). Aquí se supone que no hay un efecto direccional del medio ambiente, y que los efectos comunes ambientales, afectan a todos los individuos en una misma generación de la misma forma.

1.8. CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA TAMAÑO DE CAMADA.

En los experimentos antes mencionados, el criterio de selección fue el tamaño de camada al nacimiento en el primer parto; sin embargo, en un método de cría intensiva donde los machos están continuamente con las hembras, la vida reproductiva se ve reducida como

una consecuencia de seleccionar al primer parto (Luxford y Beilhartz, 1982), además el tamaño de camada se incrementa pero sólo en el primer parto.

La selección basada en el tamaño de camada al nacimiento de los primeros tres partos, da como resultado una respuesta correlacionada positiva con el tamaño de camada al nacimiento del primer, segundo y tercer parto. Sin embargo, el incremento no es muy grande (0.475 crías nacidas/generación). Por otro lado, a pesar de que causa un aumento en el número de óvulos liberados, no modifica las pérdidas perinatales (De la Fuente y San Primitivo, 1985).

En otro estudio, se seleccionó para tamaño de camada al destete y se observó el efecto de esta selección en el tamaño de camada al nacimiento, durante 20 generaciones. No hubo diferencia significativa de esta última característica en la línea seleccionada (0.931 ± 0.012) contra la línea control (0.837 ± 0.013). No obstante la regresión cuadrática de mortalidad predestete en la generación resultó negativa y significativa, lo cual indica un límite de selección (Narayan y Rawat, 1987).

Se ha sugerido un índice basado en los componentes del tamaño de camada al nacimiento:

$$[I = 1.2 \times \text{tasa de ovulación} + 9.05 \times \text{óvulos fértiles}] \text{ donde:}$$

óvulos fértiles = total de crías/total de óvulos

Con heredabilidades de 0.33 para tasa de ovulación y 0.15 para total de óvulos fértiles y una correlación genética entre ambas de -0.71 (Clutter y col, 1990)

Este índice comparado con seleccionar para tamaño de camada resulta más efectivo, con heredabilidades realizadas de 0.11 ± 0.02 , del índice contra 0.08 ± 0.01 , del tamaño de camada medido como el número de fetos en el día 17 de gestación (Clutter y col. 1990; Gion y col., 1990; Nielsen y col., 1990).

Festing (1979) sugiere una selección basada en un índice productivo, éste se obtiene al final de la vida reproductiva de la hembra o en una etapa intermedia, y mide el total de crías destetadas por hembra a la semana (CD/H/S), su cálculo es:

$$CD / H / S = \frac{\text{total crías destetadas} \times 7}{\text{total de días en producción}}$$

Este índice se citará en el presente trabajo como IER (Índice de Eficiencia Reproductiva).

Dado que este índice se realiza con los datos de toda la vida reproductiva, es razonable pensar que la selección basada en este índice evita un aumento del tamaño de la camada sólo en un determinado parto, además de disminuir la mortalidad perinatal.

Este índice fue utilizado en el desarrollo del ratón Jax en los laboratorios Jackson con buenos resultados (Heiniger, y Dorey, 1982), también se ha utilizado para comparar otras cepas consanguíneas (Lovell y col., 1984), sin embargo no se han evaluado sus efectos directos e indirectos en las características reproductivas de cepas consanguíneas, por lo que es de interés su evaluación en forma retrospectiva.

1.9. HIPOTESIS

Cuando se utiliza el IER como criterio para seleccionar líneas de ratones, mantenidas bajo apareamiento consanguíneo estrecho, habrá una respuesta positiva en el número de crías destetadas por semana.

1.10. OBJETIVO.

El objetivo de este trabajo es evaluar la respuesta a la selección basada en un índice reproductivo (IER: Índice de Eficiencia Reproductiva), como un método para mantener el tamaño de la camada en líneas de ratones bajo apareamiento consanguíneo estrecho.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron 846 registros de una colonia cerrada de ratones de laboratorio integrada por tres cepas singénicas: Balb/cJ (BALB/Cj), C57Bl/6J (B6) y Balb/cAnN (BALB/CA_nN) y dos cepas endogámicas congénicas resistentes: C.B6-H-2 (BALB/B) y c.C3-H-2 (BALB/k). Esta colonia se mantuvo por 18 generaciones en el Bioterio 'B' del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (IIB-UNAM).

Los animales se alojan en jaulas de policarbonato, tipo caja de zapatos, la cual ofrece un área de 375 cm² (C.M.S., 1977) con tapa tipo Cambridge de acero inoxidable y filtro de poliéster rígido tipo Kraft; se proporciona alimento ad libitum (*Purina Chow 5015) y agua potable filtrada por ósmosis reversible acidificada a un pH de 2.5 (Morgan, 1975).

La identificación de los animales es individual primero, por medio de muescas en las orejas (figura 4) y los registros por medio de tarjetas en cada jaula (figura 5). Estas tarjetas después son resumidas en carpetas de registro llamadas AER (Análisis de Eficiencia Reproductiva).

Se registra la cepa (CPA), generación filial (G.F.), número de camada (CAM), fecha de nacimiento (F.N.), número de crías nacidas (No.), muertes en la 1^a, 2^a y 3^a semanas, fecha de destete (F.D.), número de hembras destetadas, número de machos destetados, estro post parto (P.P.) como se muestra en la figura 5.

En el cuadro 1 se muestra el número de registros por cepa en cada generación.

CUADRO 1. NUMERO DE PAREJAS POR GENERACION/CEPA

GENERACION	C57BL/6j	BALB/CA _n N	BALB/B	BALB/C _j	BALB/k	TOTAL
0	10	4	10	11	5	40
1	15	4	4	15	6	44
2	8	7	6	8	3	35
3	6	7	8	7	6	34
4	8	6	7	7	6	34
5	13	9	13	11	7	53
6	6	8	9	8	7	38
7	8	8	8	11	9	44
8	9	8	9	12	8	46
9	8	8	10	10	8	44
10	9	8	9	10	8	44
11	11	8	18	9	8	54
12	10	8	13	8	8	47
13	10	8	9	9	8	44
14	9	8	9	8	9	43
15	11	8	11	9	8	47
16	15	8	8	12	9	52
17	9	8	8	8	10	44
18	11	9	8		11	39
19		9			11	20
TOTAL						846

Machos

Oreja derecha



Oreja izquierda



El no. del macho corresponde al no. de la cruz

Hembras

Oreja izquierda



Las hembras solo se identifican con A ó B
A, sin perforación

Fig.4 Código de identificación por perforación de oreja

♂ _____		CPA _____		CPZ _____					
♀ _____		G. F. _____		F A _____					
CAM	F. N.	No.	†	F	F. D.	♂	♀	P. P.	OBS
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									

Fig.5 Tarjeta de jaula

2.1. ORGANIZACIÓN DE LA COLONIA.

La organización general de la colonia se muestra en la figura 6, el programa inicia con el establecimiento de la colonia de fundación, que es el grupo de animales con características fenotípicas y genotípicas definidas, seguida por la colonia de expansión y producción. En todas estas están representadas las cepas mencionadas arriba.

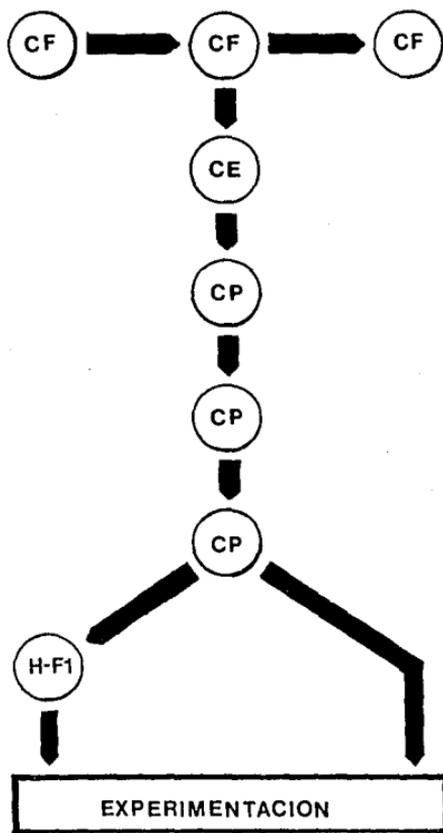
2.1.1. LA COLONIA DE FUNDACIÓN.

Los animales de esta colonia se obtienen en el bioterio por medio de un programa de producción continua de ratones, bajo un sistema de apareamiento entre hermanos completos o consanguíneo estrecho, siguiendo una línea simple (Lane,1973) permitiendo líneas divergentes paralelas por un máximo de tres generaciones (Festing,1979; Fernandez,1985).

La selección para los reproductores se realiza por medio de un índice reproductivo denominado Índice de Eficiencia Reproductiva (IER) que se obtiene de la siguiente manera:

$$\text{IER} = 7(\text{ Num. de crías destetadas/vida reproductiva en días }).$$

El índice se obtiene para cada pareja y cuando se detectan líneas divergentes paralelas (en un máximo de tres generaciones) se calcula el promedio y la desviación estándar del índice por línea, permitiendo que continúe solamente aquella línea con más alto IER y menor variabilidad.



CF : Colonia de Fundación
 CE : Colonia de Expansión
 CP : Colonia de Producción
 H-F1: Híbridos F1

Fig.6 Organización general de la colonia

En las generaciones intermedias a esto, se procura mantener las familias con mejor IER (Figura 7). Cabe hacer notar que aquellas parejas estériles (no se registra gestación), infértiles (se registra gestación pero no parto) o que canibalizaron a sus crías tienen un valor IER de cero. En cada generación se mantuvo un promedio de 8 parejas por cepa, aún cuando el rango varió de 5 a 15.

Los animales que perpetúan la colonia son hijos, entonces, de parejas con los mejores índices pero además, se selecciona a los animales con más alto IER en cada generación. Por otro lado, deben provenir del tercero o cuarto parto, a fin de eliminar el número de parto como efecto materno y de tener historia reproductiva que permita la manifestación del potencial genético.

Posteriormente se verifica el estado general de salud y estado nutricional. También se lleva a cabo la verificación de marcadores genéticos propios de cada cepa, por técnicas inmunológicas (Hedrich, 1981; Fernandez, 1985), bioquímicas (Hedrich, 1981; Foster y Balk, 1982) y morfométricas (Festing, 1973 y 1974; Acosta, 1989).

El manejo reproductivo es bajo un método monogámico intensivo, es decir, se colocan en la misma jaula un macho con una hembra y permanecen juntos toda su vida reproductiva (aproximadamente 175 días). Los apareamientos se inician cuando los animales han alcanzado la madurez sexual (8-10 semanas).

En este estudio se consideró un período de gestación de 21 días, un periodo de lactancia de 21 días y un periodo de ciclo estral de una semana.

2.2. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables que se analizaron fueron las siguientes:

IER: Índice de Eficiencia Reproductiva que es el número de crías destetadas por hembra por semana: $IER = \frac{CD}{VR}$, donde

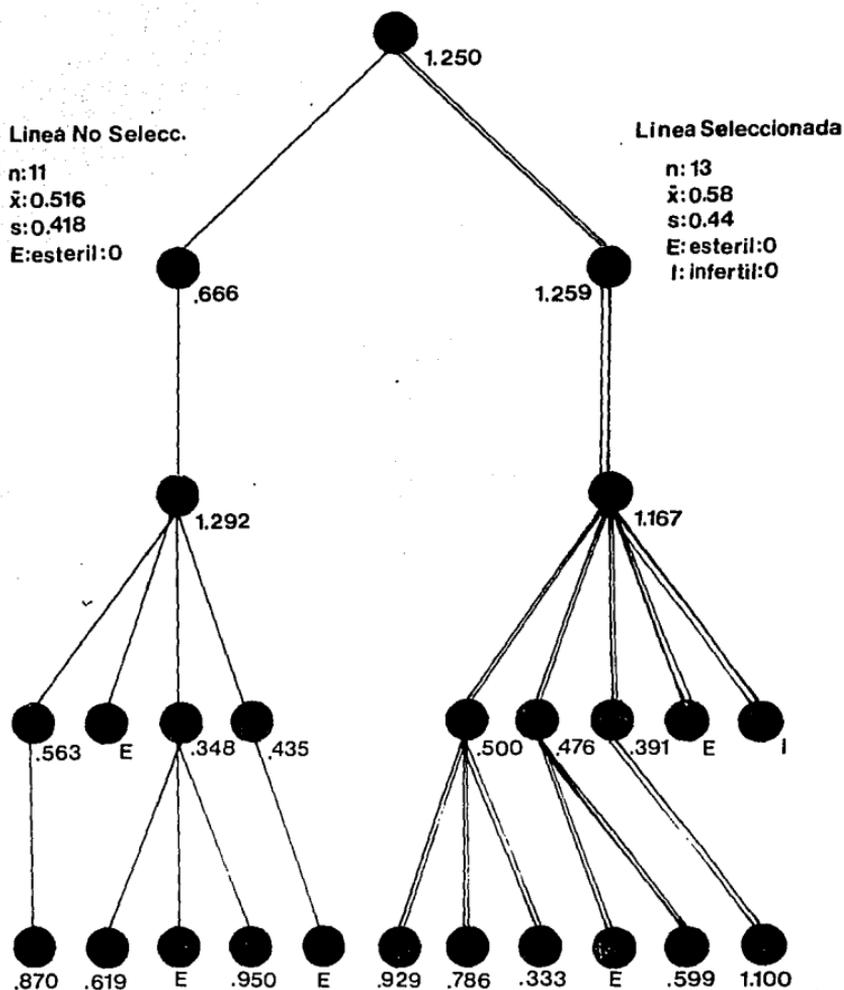


Fig. 7 Selección a partir del índice de eficiencia reproductiva

VR: es la Vida Reproductiva. Se obtiene como la diferencia en semanas entre la fecha de la formación de la pareja y la del último destete, que se consideró con la fecha en la que se formaron las parejas de la siguiente generación.

CD: es el número total de crías destetadas.

TP: Número total de partos en la VR.

EPPF: Número total de estros post parto fértiles. Cuando la hembra queda gestante en el primer estro, se obtiene un parto dentro de 35 o menos días del anterior, ya que se asume un período de gestación de 21 días, con una implantación dentro de 5 días, si ésta se lleva a cabo cuando la madre aún está lactando una camada previa, se puede dar en 14 días máximo, así: $21 + 14 = 35$.

CN: Número total de crías nacidas.

PM: Porcentaje de mortalidad.

CA: Total de camadas canibalizadas.

2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO GENERAL.

Se utilizó el siguiente modelo de efectos fijos:

$$Y_{ijk} = \mu + G_i + C_j + \varepsilon_{ijk} \quad \text{donde}$$

Y_{ijk} es el IER, TP, EPPF, CN, CD de la k-ésima pareja, de la cepa j-ésima, en la i-ésima generación.

μ es la media general

G_i es el efecto de la i -ésima generación

C_j es el efecto de la j -ésima cepa de la pareja

ϵ_{ijk} es el error aleatorio dentro del modelo NID $(0, \sigma_r^2)$

Para este análisis general, se tomaron 19 generaciones de selección, debido a que este número fue el mínimo de generaciones con que se contaba en todas las cepas, aunque en algunas de ellas se contó con más información, ésta sólo fue utilizada para los análisis dentro de cepa.

La vida reproductiva VR no fue analizada por dos causas, primero porque se le da un límite promedio de 25 semanas, y segundo, porque está altamente correlacionada con el número de partos, así que estas características reproductivas, aparentemente distintas, reflejan esencialmente la misma característica (Nagai y col., 1988).

2.4. ESTIMACIÓN DE LA HEREDABILIDAD REALIZADA DEL IER.

Para encontrar las heredabilidades realizadas del IER, los análisis se hicieron dentro de cepa, y se tomaron en cuenta todas las generaciones de selección en cada una de ellas.

Los estimadores de heredabilidad realizada del índice (IER) se obtuvieron con el estimador lineal, propuesto por Falconer, citado por Hill (1972) y revisado, para los casos en que no se cuenta con una línea testigo, por Hill (1972). A través de la regresión de la respuesta acumulada en el diferencial de selección acumulado. A continuación se describe el estimador y sus propiedades.

2.4.1. EL MODELO.

Se mantiene una sola línea seleccionada sin un testigo, además se practica un total de t generaciones de selección para alguna característica cuantitativa, de cada generación se registran M individuos con media X ($i = 0, \dots, t$) y de ellos N son seleccionados, cuya media es Y ($i = 0, \dots, t$).

El estimador lineal de la heredabilidad realizada, dado por la regresión de la respuesta acumulada en el diferencial de selección acumulado (b_c), se obtuvo, por cuadrados mínimos clásicos (CMC) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$b_c = \frac{\sum_{i=0}^t (S_i - \bar{S})(X_i - \bar{X})}{\sum_{i=0}^t (S_i - \bar{S})^2}$$

donde S_i es el diferencial de selección acumulado de IER en la i -ésima generación. Cuando $i=0$ $S = 0$, con $t > 0$ $S_i = s_i + s_{i-1}$ donde $s_i = Y_{i-1} - X_{i-1}$, que es el diferencial de selección en la i -ésima generación y s_{i-1} es el diferencial de selección de la generación anterior. ($i = 1, \dots, t$). \bar{S} y \bar{X} son las medias de S_i y X_i para $i = 0, \dots, t$. La línea de regresión pasa a través de (\bar{S}, \bar{X}) .

La varianza del estimador se obtuvo con la ecuación siguiente:

$$v_{b_c} = \frac{\sum_{i=0}^t \sum_{j=0}^t (S_i - \bar{S})(S_j - \bar{S}) \text{cov}(X_i, X_j)}{\left[\sum_{i=0}^t (S_i - \bar{S})^2 \right]^2}$$

donde $\text{cov}(X_i, X_j) = i \sigma_d^2 + h^2 \sigma^2 / M \quad 0 \leq i < j \leq t$

El estimador de $V(b)$ es casi insesgado (Hill, 1972).

Para este modelo, la varianza de la deriva génica está dada por:

$$\sigma_d^2 = \sigma^2 \left[\frac{h^2(1-h^2)}{N} + \frac{h^4}{M} \right] \quad (\text{Ecuación 1})$$

Para obtener σ_d^2 , la varianza de la deriva génica, se encontró primero el estimador de la varianza poblacional σ^2 ($\hat{\sigma}^2$) mediante un análisis de varianza, éste se realizó para las mediciones individuales dentro de generaciones.

Por otro lado, b_c se usó como estimador de h^2 en la ecuación 1, utilizando también $\hat{\sigma}^2$ es posible estimar $\hat{\sigma}_d^2$ en la misma ecuación de la siguiente forma:

$$\hat{\sigma}_d^2 = \hat{\sigma}^2 \left[\frac{b_c(1-b_c)}{N} + \frac{b_c^2}{M} \right]$$

La varianza ambiental común entre las generaciones: σ_e^2 se estima con la ecuación siguiente:

$$\hat{\sigma}_e^2 = \hat{\sigma}^2 - \frac{\hat{\sigma}^2(1-b_c)}{M}$$

donde:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{U(b_c)}{A} - \frac{(l+3)\hat{\sigma}_d^2}{15}$$

y de aquí:

$$A = \frac{1}{\sum_{i=0}^t (S_i - \bar{S})^2} \quad ; \quad y$$

$$U(b_c) = h \frac{\left[\sum_{i=1}^t (X_i - \bar{X})^2 - b_c \sum_{i=0}^t (S_i - \bar{S})(X_i - \bar{X}) \right]}{(t-1) \sum_{i=0}^t (S_i - \bar{S})^2}$$

donde h es la raíz cuadrada de b.

Para este análisis, se consideró que no hubo un cambio real en el medio ambiente común, como el que podría causarse por un cambio de dieta o de personal. Aparentemente, en algunos datos publicados, cuando se mantiene un testigo experimental, no se ha obtenido algún beneficio adicional en cuanto a mejorar la precisión (Hill, 1972; Muir, 1986; Narayan y Rawat, 1987).

2.4.2. PROPIEDADES DE LOS ESTIMADORES.

En el trabajo de Hill (1972), se muestra que aún con σ_c^2 alta, y h^2 pequeño, el estimador b_c de la heredabilidad realizada es eficiente, y que esta eficiencia está muy poco afectada, cuando se introduce una variabilidad en los diferenciales de selección de la magnitud esperada en la práctica.

En cuanto al estimador de la $V(b_c)$, en el mismo trabajo se dice que si el experimento es de corta duración, tiene pocos grados de libertad entre generaciones, por lo cual existe una gran varianza muestral en contra de $V(b_c)$.

Para el presente trabajo, se sabe que no ha habido ningún cambio de dieta, el técnico que maneja la colonia ha sido el mismo a través de todas las generaciones, y como

no se cuenta con una línea control adecuada, el estimador descrito antes, se ha elegido para estimar la heredabilidad realizada. También se hizo la suposición de que el incremento en el coeficiente de consanguinidad es insignificante en las generaciones a estudiar.

Cue y Hayes (1990) mencionan que al calcular la heredabilidad realizada por métodos comunes, (como la regresión de la respuesta acumulada en el diferencial de selección acumulada) se obtiene una autocorrelación en los errores (e_j); por lo tanto, se viola uno de los supuestos de la regresión.

La principal consecuencia de la autocorrelación es que los estimadores se vuelven no eficientes (mínima varianza), además de ser sensibles a las fluctuaciones muestrales y que los estimadores de las varianzas tienden a subestimar las verdaderas varianzas (Gujarati, 1992).

Dado que existe una relación directa entre las generaciones analizadas en este trabajo, es decir, los individuos de la generación 3 son hijos de los de la generación 2 y éstos a su vez de los de la generación anterior, se realizaron pruebas de Durbin-Watson, para detectar autocorrelación de primer orden (Gujarati, 1992).

2.4.3. ESTIMACION POR CUADRADOS MINIMOS GENERALIZADOS.

El problema de la autocorrelación puede resolverse satisfactoriamente cuando ésta sigue un esquema autoregresivo de primer orden, obteniendo la regresión por cuadrados mínimos generalizados, donde se contempla a X contra Y, no en la forma original sino en forma de diferencias, que se obtienen restando una proporción igual a r (el coeficiente de autocorrelación muestral de primer orden) del valor de la variable en el período anterior al valor de la variable en el período actual.

En dos de las cepas analizadas se encontró autocorrelación positiva significativa, por lo cual se decidió encontrar el estimador de la heredabilidad realizada

utilizando el método de cuadrados mínimos generalizados (CMG) descrito por Searle (1971), utilizando la ecuación siguiente:

$$\hat{b}^* = (X' \hat{\Sigma}^{-1} X)^{-1} X' \hat{\Sigma}^{-1} Y \quad \text{donde}$$

\hat{b}^* es el estimador de cuadrados mínimos generalizados

X es el vector del diferencial de selección acumulado

$\hat{\Sigma}^{-1}$ es la inversa de la matriz de varianzas y covarianzas conformada

por::

$$\begin{bmatrix} 1 & -\rho & 0 & \dots & 0 & 0 \\ -\rho & 1+\rho & -\rho & \dots & 0 & 0 \\ 0 & -\rho & 1+\rho & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & -\rho \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -\rho & +\rho \end{bmatrix}$$

donde $\hat{\rho}$ es el estimador de la autocorrelación de primer orden:

$$\hat{\rho} = \frac{\sum_{i=2}^n e_i e_{i-1}}{\sum_{i=1}^n e_i^2}$$

Y es el vector de la respuesta acumulada

El estimador de la varianza del estimador b^* se obtuvo de la siguiente manera:

$$\hat{(\hat{b}^*)} = (X' \hat{\Sigma}^{-1} X)^{-1} \hat{\sigma}^2$$

donde

$\hat{\sigma}^2$ = Cuadrado medio del error = Suma de cuadrados del error/grados de libertad del error

$$\text{Suma de cuadrados del error} = Y' Y - \hat{b}^* X' \hat{\Sigma}^{-1} Y$$

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Primero se presentarán los resultados del análisis del modelo lineal, que incluyó los efectos de la cepa y generación, posteriormente los resultados de heredabilidad realizada en el IER obtenidos dentro de cada una de las cepas.

3.1. RESULTADOS POR CEPA, TODAS LAS GENERACIONES JUNTAS.

Los cuadros 2 y 3 presentan los análisis de varianza para las variables estudiadas de acuerdo a cepa y generación. Como se esperaba, el efecto de la cepa resultó altamente significativo en todas las variables, esto se debe a que las cepas estudiadas son genéticamente distintas entre ellas.

En todas las variables estudiadas, la cepa que mostró los valores más altos fue BALB/cAnN (cuadros 4 y 5).

Las cepas C57BL/6j, BALB/Cj y BALB/k no mostraron diferencias entre ellas ($P > 0.05$) en el total de partos, estros postparto fértiles y en el total de crías nacidas (cuadros 4 y 5). La cepa C57BL/6j obtuvo un promedio de 4 partos en total, por lo que la razón CN/TP en esta cepa es de aproximadamente 4 crías nacidas por parto, este resultado está por debajo del mencionado por Lovell y col de 7.1 crías (1984), la diferencia se debe probablemente a que en el presente trabajo los promedios generales se obtuvieron de todas las generaciones, mientras que en el de Lovell es el resultado de una sola generación de una cepa establecida, además la variabilidad mostrada tanto en TP como en CN fue grande, en este trabajo.

Los valores medios de crías destetadas totales (Cuadro 5), corresponden a las cepas BALB/cJ y BALB/k, mientras que los más bajos son de C57BL/6J y BALB/b ($P < 0.05$).

CUADRO 2. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LAS VARIABLES REPRODUCTIVAS NUMERO TOTAL DE CRÍAS NACIDAS (CN) TOTAL DE CRÍAS DESTETADAS (CD) POR CEPA Y GENERACIÓN.

ORIGEN DE LA VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS TOTAL DE CRIAS NACIDAS	MEDIOS TOTAL DE CRIAS DESTETADAS
CEPA	4	2232.71**	2534.08 **
GENERACION	18	243.34 **	264.16 **
ERROR	823	117.31	107.27
TOTAL	845		

** SIGNIFICATIVO (P<0.01)

CUADRO 3. ANÁLISIS DE VARIANZA PARA LAS VARIABLES REPRODUCTIVAS NUMERO TOTAL DE PARTOS (TP) NUMERO DE ESTROS POST-PARTO FÉRTILES (EPPF), Y EL ÍNDICE DE EFICIENCIA REPRODUCTIVA (IER) POR CEPA Y GENERACIÓN.

ORIGEN DE LA VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	CUADRADOS MEDIOS		
		TOTAL DE PARTOS	EPPF	IER
CEPA	4	42.33**	30.31**	4.47**
GENERACION	18	7.27**	3.95**	0.445**
ERROR	823	3.889	2.53	0.180
TOTAL	845			

** SIGNIFICATIVO ($P < 0.01$)

CUADRO 4. MEDIAS ARITMETICAS (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) POR CEPA PARA LAS VARIABLES TOTAL DE PARTOS (TP) Y NUMERO DE ESTROS POST-PARTO FÉRTILES.

CEPA	TOTAL DE PARTOS	EPPF
C57BL/6j	3.69 ± 1.87 ^a	-1.86 ± 1.64 ^a
BALB/CAnN	4.02 ± 1.95 ^b	2.33 ± 1.76 ^b
BALB/B	2.80 ± 2.0 ^c	1.42 ± 1.62 ^c
BALB/Cj	2.96 ± 1.88 ^a	1.18 ± 1.42 ^a
BALB/k	3.29 ± 1.98 ^a	1.64 ± 1.54 ^a

a,b, literales distintas denotan diferencias significativas ($p < 0.05$)

CUADRO 5. MEDIAS DE CUADRADOS MÍNIMOS (ERROR ESTÁNDAR) POR CEPA PARA LAS VARIABLES TOTAL DE CRIAS NACIDAS (CN) Y TOTAL DE CRIAS DESTETADAS (CD).

CEPA	TOTAL CRIAS NACIDAS	TOTAL CRIAS DESTETADAS
C57BL/6j	15.64 ± 10.04 ^a	12.47 ± 9.22 ^a
BALB/CAnN	22.93 ± 12.17 ^b	21.48 ± 11.73 ^b
BALB/B	13.29 ± 11.78 ^c	12.06 ± 10.86 ^a
BALB/Cj	15.43 ± 11.0 ^a	13.52 ± 11.48 ^c
BALB/k	14.57 ± 10.67 ^a	13.53 ± 9.74 ^c

a, b, literales distintas denotan diferencias significativas ($p < 0.05$)

El porcentaje de mortalidad predestete (Cuadro 6) fue menor en las cepas BALB/cAnN y BALB/k, el más alto lo obtuvo la cepa C57BL/6J, este porcentaje coincide exactamente con el de Lovell y col. (1984).

El cuadro 7 muestra los promedios de cuadrados mínimos para IER resultantes en cada una de las cepas estudiadas sobre todas las generaciones, el valor más alto lo obtuvo la cepa BALB/CAnN, los valores medios correspondieron a las cepas C57BL/6J y BALB/k. Lovell y col.(1984) obtuvieron un valor de crías destetadas/semana/hembra de 0.91, muy similar a la obtenida aquí para la cepa C57BL/6j.

Comparando estos valores con los obtenidos en la variable CD, que podrían ser semejantes, se observa que las cepas cambian de posición, por ejemplo, C57BL/6J, tiene una posición baja en CD y una posición media en IER (cuadro 5), tal vez esto obedece a que fue la cepa con mayor porcentaje de mortalidad (cuadro 6).

3.2. RESULTADOS PARA LAS GENERACIONES, TODAS LAS CEPAS JUNTAS.

Las figuras 8 a 12 muestran las gráficas de los promedios de las variables estudiadas, a través de las generaciones de selección. En la figura 8 se observan los promedios de las variables CN y CD, puede apreciarse que a partir de la sexta generación, las líneas tienden a acercarse, lo cual indica que en las últimas generaciones se destetó un porcentaje mayor de crías, esto es más claro en la figura 9, donde se muestra que el porcentaje de mortalidad descendió a partir de la sexta generación. Eklund y Bradford (1977) observaron una menor mortalidad en una línea consanguínea seleccionada que en la línea consanguínea sin selección (testigo).

Lo anterior difiere con lo encontrado por De la Fuente y San Primitivo, en cuyo trabajo las pérdidas perinatales no se modificaron (1985), dichos autores seleccionaron sobre la cantidad de crías nacidas, mientras que en el presente trabajo la selección fue hecha sobre las crías destetadas.

CUADRO 6. PORCENTAJE DE MORTALIDAD PREDESTETE.

CEPA	% DE MORTALIDAD
C57BL/6j	21.063 ^a
BALB/CAnN	6.375 ^b
BALB/B	10.114 ^c
BALB/CJ	13.245 ^c
BALB/K	6.653 ^b

a,b, literales distintas denotan diferencias significativas ($p < 0.05$)

CUADRO 7. MEDIAS DE CUADRADOS MÍNIMOS (ERROR ESTÁNDAR) POR CEPA PARA EL ÍNDICE DE EFICIENCIA REPRODUCTIVA (IER).

CEPA	IER
C57BL/6J	0.588 ± 0.43 ^a
BALB/CAnN	0.946 ± 0.47 ^b
BALB/B	0.539 ± 0.45 ^c
BALB/CJ	0.574 ± 0.41 ^c
BALB/K	0.608 ± 0.39 ^a

a,b,c Literales distintas denotan diferencias significativas (P<0.05)

Se observa en la misma figura 8 un ligero aumento en el tamaño de camada al nacer. Narayan y Rawat (1987) obtuvieron un aumento en el tamaño de camada al nacer después de 20 generaciones de selección sobre tamaño de camada al destete, aunque ellos mencionan que no obtuvieron una relación significativa entre estas dos variables y el número de generación.

El número de estros postparto fértiles oscila entre 1.1 y 2.3 de la generación 1 a la 18, (figura 10) en cuanto al total de partos, éste va entre 2.7 y 4, como puede observarse en la figura, el aumento de estros postparto es proporcional al de total de partos.

El porcentaje de camadas canibalizadas (figura 11), muestra una respuesta dramática, con variaciones en las primeras 7 generaciones y una clara tendencia a la baja a partir de la octava generación, lo cual indica un mejor comportamiento materno, es decir, la selección hacia mayor tamaño de camada al destete favoreció la resistencia al estrés.

Hay que recordar que el canibalismo en este trabajo fue considerado con un IER igual a cero, si se considera que el canibalismo es producto de genes deletéreos (Spetz y col., 1982) puede pensarse que se fueron eliminando a través de las generaciones. Charlesworth y Charlesworth (1987) explican que, cuando se hace selección direccional de características reproductivas, se esperan frecuencias bajas en los alelos deletéreos para la habilidad reproductiva, mientras que en los alelos que incrementan la habilidad reproductiva se esperarían frecuencias altas. Además de que las mutaciones deletéreas, al ser recesivas completa o parcialmente, con este tipo de selección se encontraron a frecuencias bajas.

La figura 12 muestra los promedios generacionales de IER obtenidos para todas las cepas juntas. A pesar de la variabilidad de la respuesta la tendencia es ascendente, por lo que la selección en esta característica bajo apareamiento consanguíneo estrecho, no sólo ha contrarrestado los efectos esperados de depresión endogámica, sino también ha mejorado la aptitud reproductiva de la colonia. Frankhan (1990), comprobó esto bajo un modelo de regresión no lineal, con dos líneas bajo apareamiento consanguíneo estrecho entre hermanos completos durante siete generaciones, una de

las líneas seleccionada para aptitud reproductiva y la otra sin selección. Las reducciones en aptitud fueron significativamente menores en la línea consanguínea con selección que en aquella sin selección.

3.3. HEREDABILIDADES REALIZADAS PARA IER.

En las figuras 13 a 17 se muestran los promedios de IER para cada cepa en todas las generaciones. Se observa una gran variabilidad en la respuesta, sobre todo en las cepas C57BL/6j y BALB/k, tal como lo describe Falconer (1989).

Los resultados de la prueba de Durbin-Watson se muestran en el cuadro 8, sólo en dos de las cepas se encontró autocorrelación significativa, los valores de $\hat{\rho}$, fueron los que se utilizaron para obtener los estimadores por cuadrados mínimos generalizados.

En el cuadro 9 se muestran las heredabilidades realizadas encontrados por cuadrados mínimos clásicos y generalizados, los estimadores de las heredabilidades no cambiaron substancialmente al obtenerse de la segunda forma, lo que sí se logra es una disminución en las varianzas estimadas por CMG con respecto a las obtenidas por CMC (Gujarati, 1992).

Dada la escasa literatura acerca de este índice, la discusión de lo siguiente se centrará en los resultados publicados para el tamaño de camada.

Las heredabilidades obtenidas en este trabajo son en general bajas, sobre todo en las cepas C57BL/6j y BALB/k. Las cuales también tuvieron los comportamientos más variables a través de las generaciones, los resultados en las otras cepas, son comparables a los publicados por Frankham (1990b) para después de 9 y 20 generaciones de selección divergente, en la línea seleccionada para tamaño de camada grande y por Beniwal y col (1993) después de 38 generaciones de selección para una característica corporal altamente correlacionada con el tamaño de camada, por el método de máxima verosimilitud restringida.

CUADRO 8. RESULTADOS DE LA PRUEBA DE DURBIN-WATSON.

CEPA	n	d DURBIN-WATSON	ρ ESTIMADA	SIGNIFICANCIA
C57BL/6J	19	1.714	0.138	NS
BALB/CAnN	20	1.078	0.375	0.01
BALB/B	19	0.830	0.481	0.01
BALB/CJ	18	1.984	-0.033	NS
BALB/K	20	1.515	0.153	NS

CUADRO 9. HEREDABILIDADES REALIZADAS PARA EL ÍNDICE DE EFICIENCIA REPRODUCTIVA. REGRESIÓN DEL DIFERENCIAL DE SELECCIÓN ACUMULADO EN LA RESPUESTA ACUMULADA.

CEPA	CMG:(b*)	CMO (b)
*BALB/B	0.063 ± 0.001	0.067 ± 0.00079
*BALB/CAnN	0.032 ± 0.003	0.037 ± 0.00077
BALB/CJ	0.051 ± 0.007	0.051 ± 0.00130
C57BL/6J	0.024 ± 0.003	0.023 ± 0.00034
BALB/K	0.027 ± 0.002	0.026 ± 0.00053

CMO: Cuadrados mínimos ordinarios

CMG: Cuadrados mínimos generalizados

*cepas con autocorrelación de primer orden

Eklund y Bradford (1977), obtuvieron heredabilidades realizadas de 0.16 y 0.05 en las generaciones 1-15 y 16-30 en la línea de ratones seleccionada para tamaño de camada grande y apareada aleatoriamente, mientras que de la generación 31-45 la heredabilidad es de 0.0, indicando un *plateau* en la variación genética, dado que en el presente trabajo las líneas eran consanguíneas al inicio del estudio, podría pensarse también en algo similar después de 20 generaciones de selección, aunque también hay que hacer notar que dichos autores obtuvieron las heredabilidades realizadas únicamente con los individuos involucrados en apareamientos fértiles. Estos mismos autores, mantienen otra línea bajo apareamiento consanguíneo y, aunque no calculan la heredabilidad realizada, observan que los promedios de ambas cepas son similares.

Las heredabilidades realizadas obtenidas en este trabajo son menores a las publicadas por Gion y col (1990) y de la Fuente y San Primitivo (1985).

También son menores a las publicadas por Buis (1988), quien obtiene una heredabilidad realizada para tamaño de camada de 0.14 en las generaciones 0-12. Este autor multiplica por 2 el coeficiente de regresión de cuadrados mínimos clásicos, argumentando que este factor proviene de que la selección fue realizada sólo en las hembras porque se hace sobre el tamaño de camada de las madres de los candidatos, sin embargo, otros autores obtienen el mismo estimador pero sin multiplicar por 2 (Eisen, 1980 ; De la Fuente y San Primitivo, 1985; Bayon y col, 1986, Gion, 1990). En este estudio aunque la selección está hecha sobre características similares, el hecho de que los apareamientos sean con hermanos completos y que la selección se realizó con el comportamiento de la pareja, subsana esta medida.

La diferencia entre los valores obtenidos para el IER y los de tamaño de camada, pueden deberse principalmente a que el IER involucra otras variables, como mortalidad perinatal, pero también a que en la mayoría de los trabajos mencionados arriba la selección

se realizó con líneas bajo apareamiento aleatorio o con el método de mínima consanguinidad, por lo que no estuvieron sometidas a depresión endogámica.

Un factor que puede contribuir a la reducción en la respuesta a la selección es la influencia ambiental negativa de tamaño de camada en el tamaño de camada subsecuente. En la figura 18 se muestra que después de una respuesta a la selección alta y positiva, inmediatamente en la siguiente generación hay una caída abrupta. Esto puede explicarse con los resultados de Kirpatrick y Rutledge (1987), quienes encuentran que hembras provenientes de camadas pequeñas (6 crías) producen 1.49 ± 0.54 más crías que aquéllas que se criaron dentro de camadas grandes (14 crías), así, si se seleccionan estas últimas, en la siguiente generación se obtendrá una caída en la respuesta (1987).

En la misma gráfica se observa que la respuesta a la selección se mantiene con menor variabilidad a partir de la generación 15. Falconer (1990) encontró una correlación negativa de medio ambiente materno entre el tamaño de camada en la madre y la hija, que puede afectar la respuesta a la selección para tamaño de camada en camadas no estandarizadas.

En ratones, el efecto maternal negativo es mediado por una correlación negativa entre el tamaño de camada de la madre y el peso adulto de la hija (Falconer, 1989), esto podría ser eliminado estandarizando camadas al nacimiento. Eisen (1980) comparó resultados en heredabilidad realizada provenientes de estudios con camadas estandarizadas y sin estandarizar, sugiriendo que estandarizar el tamaño de camada podría incrementar la respuesta a la selección para tamaño de camada en ratones, pero esto no fue comprobado hasta 1990 cuando Vangen concluye que la estandarización en el tamaño de camada (a 4, 8 y 12 crías), tiene un gran impacto en las primeras 10 generaciones. Sin embargo, la línea estandarizada a 4 crías no muestra la misma superioridad en la última parte del experimento (generaciones 17 a 20), como lo hace en la primera parte (generaciones 2 a 16). Por ello se deduce que los aspectos maternos, de gran importancia para la respuesta inmediata a la selección resultan de poca importancia para la respuesta a largo plazo (Shüler, 1987; White, 1972).

El efecto materno sobre la supervivencia de las crías, ha sido ampliamente estudiado desde su fase embrionaria (Pomp,1990). Se sugiere que las bases fisiológicas de las diferencias genéticas en la supervivencia embrionaria reside en el útero (Jenkins, 1990).

El tamaño del útero puede ser una limitante para la selección sobre el tamaño de camada (Jenkins,1990). por lo cual Gion, Clutter y Nielsen en 1990 investigaron esta posibilidad comparando la selección para capacidad uterina con la selección sobre un Índice que incluye la tasa ovulatoria (número de cuerpos lúteos) y huevos fértiles (número de crías nacidas/número de cuerpos lúteos). Obtuvieron la mejor respuesta en este último que en los dos anteriores, por ello concluyeron que, aunque la característica es importante, la selección para capacidad uterina, cuya respuesta comparada con la línea testigo es de 0.06 crías/generación, es menos eficiente que el índice mencionado, con una respuesta de 0.15 crías/generación con respecto a la línea testigo (Clutter y col., 1990; Gion y col., 1990; Nielsen y col., 1990).

3.4. VARIANZA AMBIENTAL ESTIMADA.

En el cuadro 10 se pueden observar los estimadores de la varianza ambiental común, en un rango que va de 0.0014 a 0.0042. Tanto la varianza ambiental intergeneracional (σ_e) como la varianza común (σ_c), son mayores en las cepas BALB/Cj y C57BL/6J que en BALB/K, BALB/B y BALB/CAnN.

CUADRO 10. ESTIMADOR DE LA VARIANZA FENOTIPICA ($\hat{\sigma}^2$), DE LOS EFECTOS AMBIENTALES COMUNES ($\hat{\sigma}_c^2$), DERIVA GENÉTICA ($\hat{\sigma}_d^2$), Y VARIANZA MEDIO AMBIENTAL ($\hat{\sigma}_e^2$).

CEPA	$\hat{\sigma}^2$	$\hat{\sigma}_c^2$	$\hat{\sigma}_d^2$	$\hat{\sigma}_e^2$
BALB/K	0.160	0.001424	0.002552	0.000068
C57BL/6J	0.178	0.002221	0.003135	0.000044
BALB/CJ	0.1546	0.004267	0.005096	0.000107
BALB/B	0.178	0.001869	0.002862	0.000161
BALBC/AnN	0.216	0.001943	0.003157	0.000088

Hill (1972) señala que si la varianza ambiental común es mayor a cero, la selección en una dirección sin testigo se vuelve menos eficiente, los resultados obtenidos aquí corresponden a varianzas cercanas a cero, por lo que se puede decir que la selección para el IER sin línea testigo fue eficiente.

Dado que el presente trabajo no fue experimental sino observacional, tampoco se tienen réplicas de la línea seleccionada, por lo que la confiabilidad no puede ser evaluada.

De acuerdo con los resultados de este trabajo, seleccionar sobre el IER es un método eficiente para mantener la habilidad reproductiva de líneas de ratones bajo apareamiento consanguíneo. Desde el punto de vista práctico, y dado que no se midió tasa ovulatoria ni sobrevivencia embrionaria, puede especularse que como criterio de selección, el IER mide la adaptación al medio ambiente, ya que los animales que se mueren, que son infértiles o canibalizan camadas, se consideran para obtener el promedio generacional de IER como cero.

Además, como los animales están sometidos a un proceso de consanguinidad, se esperaría un efecto de depresión endogámica en la capacidad reproductiva, y, esta capacidad, aunque no ha aumentado en gran medida, por lo menos se ha mantenido, adicionalmente las cepas sometidas a apareamiento consanguíneo, utilizadas en este estudio, aún se encuentran produciendo animales para experimentación.

Por otro lado, este índice productivo resultó ser aplicable como índice genético, por lo que se recomienda su uso en bioterios donde es necesario mantener líneas consanguíneas de ratones

4. CONCLUSIONES.

La característica IER tiene heredabilidades realizadas bajas en general.

El IER es una medida de adaptabilidad de los animales al medio, esto puede comprobarse con la disminución de la mortalidad de las crías hasta el destete, así como del número de camadas canibalizadas a través de las generaciones analizadas.

El IER es una medida eficiente para mantener la habilidad reproductiva de cepas de ratones sometidas a un proceso de consanguinidad estrecha.

5. REFERENCIAS.

1. Acosta, A. I. Control de calidad genética en ratones singénicos y congénicos por un método morfométrico, Tesis de Licenciatura. I.I.B. *Universidad Nacional Autónoma de México*, México, D.F., 1989.
2. Bailey, D.A. Recombinant inbred strains and bilineal congenic strains. In the Mouse in Biomedical Research/Eds: Foster, H.L., Small, L.D. and Fox, J.G. 1^o Ed. *Academic Press INC.*, U.S.A., 1981.
3. Barkley, M.S. and Bradford, G.E. Estrous cycle dynamics in different strains of mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 167: 70-77. 1981.
4. Barnard, C.J. Fitzsimons, J. Kin recognition and mate choice in mice: fitness consequences of mating with kin. *Animal Behaviour* 38: 35-40, 1989.
5. Bayon Y, Fuente L.F and San Primitivo. Effects of selecting for litter size and body weight on the components of litter size in mice. *Livestock Production Science* 14:195-203. 1986.
6. Beniwal, B.K., Hastings, I.M., Thompson, R. and Hill, W.G. Estimation of changes in genetic parameters in selected lines of mice using REML with an animal model. 2. Body weight, body composition and litter size. *Heredity*. :361-371. 1993.
7. Bolren B.B. Designing artificial selection experiments for specific objectives. *Genetics* 80:205-220, 1974.
8. Buis, R.C. Investigation of a selection limit for litter size in mice. *Livestock Prod. Sci.* 20:161-172. 1988.
9. C.M.S. Manual para técnicos en animales de laboratorio. *C.M.S.* Buenos Aires, Argentina. 1977.
10. Charlesworth D. and Charlesworth B. Inbreeding depression and its evolutionary consequences. *Annual Review of Ecology and Systematics* 18:237-268 1987.
11. Clutter, A.C., Nielsen, M.K. and Jhonson, R.K. Alternative methods of selection for litter size in mice. I. Characterization of base population and development of methods. *J. Anim. Sci.* 68:3536-3542. 1990.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

12. Cue, R.I. and Hayes, J.F. Estimation of genetic parameters in mice. In *Proceedings of the 4th World Congress on Genetic Applied to Livestock Production*. Edimburg. XIII:253-256. 1990.
13. De la Fuente, L.F. and San Primitivo. Selection for large and small litter size of the first three litters in mice. *Génet. Sel. Evol.* 17: 251-264. 1985.
14. Eisen, E.J. Conclusions from long-term selection experiments with mice. *Sonderdruck aus Zeitschrift für Tierzucht und Zuchtungsbiologie* Bd 97: 305-319. 1980.
15. Eklund, J. and Bradford, G.E. Genetic analysis of a strain of mice plateaued for litter size. *Genetics* 85:529-542. 1977.
16. Falconer, D.S. In *Genetics Today*. Proceedings of the XI International Congress of Genetics. De. S.J. Geerts. *Pergamon Press*. 763-764. 1965.
17. Falconer, D.S. Asymmetrical responses in selection experiments. *Un. int. Sci. biol.* 15: 16-41 1954, mencionado en 32.
18. Falconer, D.S. Introduction to Quantitative Genetics *Longman Group* 3^a Ed Essex, England. pp 61,91-102,248-260. 1989.
19. Falconer, D.S. Selection in different environments: effects on environmental sensitivity (reaction norm) an on mean performance. *Genet Res. Camb.* 56:57-70 1990.
20. Fernandez, R. H.: Definición del perfil genético por métodos serológicos de las cepas de ratones mantenidos en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, Tesis de Licenciatura. I.I.B. *Universidad Nacional Autónoma de México*. México, D.F. 1985.
21. Festing, M.F.W. A multivariate analysis of subline divergence in the shape of the mandible in C57BL/Gr mice. *Genet. Res.* 21:121-132. 1973.
22. Festing, M.F.W. *Inbred Strains in Biomedical Research*. *New York University Press*. pp 29-36. 1979.
23. Festing, M.F.W. Genetic monitoring of laboratory mouse colonies in the Medical Research Council Accreditation Scheme for the suppliers of laboratory animals. *Laboratory Animals*. 8:291-299. 1974.

24. Foster, H.L. and Balk, M. W: Histocompatibility and Isoenzyme differences in Commercially Supplied Balb/C mice a reply. *Sc.*, 217, 381, 1982.
25. Frankham, R. Reproductive fitness and artificial selection. In *Proceedings of the 4th World Congress on Genetic Applied to Livestock Production*. Edimburg. 13: 238-239. 1990.
26. Frankham, R. Are responses to artificial selection for reproductive fitness characters consistently asymmetrical? *Genet. Res. Camb.* 56:35-42 1990.
27. Gion, J.M., Clutter A.C and Nielsen, M.K. Alternative methods of selection for litter size in mice: II. Response to thirteen generations of selection. *J. Anim. Sci.* 68:3543-3556. 1990.
28. Gujarati, D. *Econometria*. 2^a Ed. *Mc.Graw Hill*. México. 1992
29. Hedrich, H.A. Genetic Monitoring in the Mouse in Biomedical Research (eds. H.L.Foster, D.J. Small and J.G. Fox) Vol 1 pp 159-176. *New York Academic Press*. 1981.
30. Heiniger, H.J. and Dorey, J.J. (eds.) *Handbook on Genetically Standardized Jax Mice* 3rd Ed. *Jackson Lab.*, Bar Harbor, Maine. 1982.
31. Hill, W.G. Design and efficiency of selection experiments for estimating genetic parameters. *Biometrics* 27:293-311. 1971.
32. Hill, W.G. Estimation of realized heritabilities from selection experiments. II selection in one direction. *Biometrics*. 28: 767-780. 1972.
33. Jenkins, A.S. and Anderson, G. : Effect on embryo survival of short-term exposure to the uterine environment of two selected lines of mice. *Lab. Anim. Sci.* 40, 4:371-374. 1990.
34. Kirkpatrick, B.W. and Rutledge, J.J. The influence of prenatal and postnatal fraternity size on reproduction in mice. *Biol. Reprod.* 36: 907-914, 1987.
35. Klinken, S.P., Hartley, W.J., Fredrickson, T.N., Rapp, U.R. and Morse, H.C. III. Suceptibility to raf and raf/myc retroviruses is governed by different genetic loci. *J. Virol.* 63, 5:2411-2414. 1989.

36. Lane, P.W. Animals for research. Principles of breeding and management. *Academic Press*. London, 1973.
37. Lovell, D.P., Totman, P., Bigelow, S.W., Nebert, D.W., Hoffman, H.A., Greig, J.B. and Festing, M.F.W. An investigation of genetic variation within a series of congenic strains of mice. *Laboratory Animals* 18:291-297. 1984.
38. Luxford, B.G. and Beilharz, R.G. The effect of selection on reproductive performance early in life on lifetime performance. In *Proceedings of 2nd World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*. Madrid 7:497-482. 1982.
39. McCarthy, J.C. The laboratory mouse as a model for animal breeding: a review of selection for increased body weight and litter size. *World Proceedings of Proc 2nd world Congress on Genetics applied to Livestock Production* Madrid 474-496 1982
40. Morgan, D.F. Observations of the breeding and maintenance of the athymic nude mice. *J. Anim. Tech.* 28,2:83-90. 1975.
41. Muir, N.W. Efficient design and analysis of selection experiments. 3th *World Proceedings of the World Congress of Genetics Applied to Livestock Production*. Nebraska. 269-282. 1986.
42. Nagai, J. McAllister, A.A. J. Yokohama, and A. Chesnais, J.P. Simultaneous estimation of genetic parameters of lifetime reproductive traits in mice. *Can. J. Anim. Sci.* 68: 1291-1295. 1988.
43. Narayan, A.D. and Rawat S. Effect of selection for large litter size at weaning on litter size at birth and preweaning mortality in mice. *J. Indian Veterinary Medical Journal* 11,1:13-19. 1987.
44. Nielsen, M.K., Gion, J.M. and Clutter, A. C. Selection for litter size in mice: responses using novel criteria. In *Proceedings of the 4th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*. Edinburg. 13: 240-245. 1990.
45. Nordskog, A.W. and Hardiman, J. Inbreeding depression and natural selection as factors limiting progress from selection in poultry. Selection Experiments in laboratory and domestic animals. ed. *A. Robertson. comm. agr. Bureaux, Sloug* 91-99. 1980.

46. Papaioannov, E.V. and Festing, M.F.W. Genetic drift in a stock of laboratory mice. *Laboratory Animals* 14:11-13. 1980.
47. Pomp, D. Genetic control of survival of frozen mouse embryos. *Biol. of Reprod.* 12:775-786 (1990).
48. Robertson, Alan. A theory of Limits in artificial selection. *Proc. Royal Soc. London.* 153: 234-249. 1960
49. Searle, S.R. Linear Models. *Wiley & Sons*, U.S.A. 1971.
50. Schüller, L. Selection for fertility in mice using different methods of litter size manipulation. *Theor Applied Genetics* 75: 147-150. 1987.
51. Spetz, J.F.; Haug, M.; Moutier, R.; Brain, P.F. A preliminary analysis of maternal cannibalism in two bred strains of mice and their F1 hybrids. *IRCS Medical Science: Library Compendium.* 10:7, 532. 1982.
52. Vangen, O. Realized heritabilities for first parity litter size in mice, effects of maternal environments and response in lifetime performance. *In Proceedings of the 4th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production.* Edinburg. 13: 341-344, 1990.
53. Wallinga, J.H. and Bakker, H. Effect of long-term selection for litter size in mice on lifetime reproduction rate. *J. Anim. Sci.* 46:1563-1571. 1978.
54. White, J.M. Inbreeding effects upon growth and maternal ability in laboratory mice. *Genetics* 70:307-317. 1972.

INDICE.

□

□