

CAPÍTULO 1

GENES Y HABILIDAD PRODUCTIVA

Andrés M. Carvajal

Bioquímico, Investigador
INIA Remehue

Daniela Levicoy Mancilla

Bioquímico, M. Cs. Genética

1.1 Introducción

Desde su domesticación, los bovinos y ovinos han tenido un rol importante en el establecimiento de la agricultura y ganadería proveyendo principalmente alimento, abrigo, poder de tracción y mejoramiento del suelo. En un principio se evidenciaron diferencias naturales en la docilidad y temperamento de los animales, lo cual llevó a utilizarlos como los primeros criterios de selección. Con el paso del tiempo prosiguió la selección de grupos de animales con otras características físicas tales como talla, color, tipo animal, productividad, etc. Esto junto al agrupamiento de animales con características similares en territorios definidos acuñó, posteriormente, el concepto de “raza” (ver Capítulo 2). Más recientemente, estas razas fueron seleccionadas principalmente para producción de leche, carne y/o lana, incorporándose otros criterios de selección como habilidad materna, facilidad de ordeña, longevidad, facilidad de parto y resistencia a enfermedades. Para esto, se desarrollaron y pusieron en práctica el uso de registros genealógicos y desde mediados del siglo XX, la aplicación de programas de mejoramiento genético que conllevan el registro permanente de datos productivos de interés (ver Capítulo 4).

Hoy en día, con más de 1.300 millones de cabezas bovinas y más de 1.000 millones cabezas ovinas, respectivamente, la ganadería está presente en gran parte de los ecosistemas terrestres (FAO, 2020). Esta amplia distribución y producción bajo distintas condiciones ambientales se ha logrado gracias a la plasticidad y adaptación de los animales a estos ambientes. Sin embargo, no todos los animales producen o rinden de la misma forma en todos los territorios. Hasta ahora los productores y todos los actores del mundo productivo se hacen las siguientes preguntas: ¿cuál es la mejor raza o biotipo para producir carne? ¿hay animales mejor adaptados al ambiente dentro de mi rebaño? ¿hay animales superiores dentro de una misma raza? El potencial productivo del animal depende de la información genética que porta, y es sabido que hay animales más o menos productivos dependiendo de las condiciones ambientales (esto incluye el tipo de manejo del rebaño), y de su habilidad de adaptarse a ellas. Así,

esta capacidad está dada por la información genética de cada individuo, y por la interacción de esta información (o potencial) con el ambiente. Por ejemplo, una primera distinción entre los bovinos corresponde a las ramas taurina e indicina. Esta clasificación proviene del origen de las razas. Bovinos de la rama taurina (*Bos taurus*) se han desarrollado y adaptado a ambientes templados y mediterráneos alcanzando elevados niveles de producción, mientras que las razas indicinas (*Bos indicus*) alcanzan una menor producción, pero muestran una mejor adaptación a ambientes secos y cálidos, donde los animales de la rama *Taurus* no logran expresar su potencial productivo, lo que es muy importante de cara a enfrentar el cambio climático.

Hasta hace poco los programas de mejoramiento se han basado fuertemente en elementos de genética cuantitativa, biotecnologías reproductivas como la inseminación artificial y la transferencia de embriones, así como en el desarrollo de algunas herramientas para el manejo automatizado de datos (ej. control lechero) en la industria. Sin embargo, durante los últimos 20 años los avances tecnológicos en biología molecular y bioinformática han hecho posible elucidar funciones fisiológicas complejas a nivel de genes. En 2009 se obtuvo la secuencia completa del genoma bovino y a partir de eso se desarrolló la selección genómica, la que está impactando fuertemente en el nivel productivo de los animales al aumentar la exactitud de las evaluaciones de los programas de mejoramiento. El genoma ovino (*Ovis aries*) fue obtenido finalmente en 2014 (Jiang y cols., 2014) y ha permitido la identificación de importantes regiones asociadas a producción.

En definitiva, todas las características del animal o individuo dependen de su información genética y de las condiciones ambientales que permiten o no alcanzar ese potencial. En este capítulo nos centraremos en las bases o elementos claves de la biología de los mamíferos que son extensibles a bovinos y ovinos y que sustentan la expresión y herencia de la información genética, y que explican su habilidad productiva.

1.2 El ADN y las bases bioquímicas de la herencia

El ADN (ácido desoxirribonucleico) es el material que almacena toda la información genética de un individuo y corresponde a una macromolécula de dos hebras localizada en el núcleo de cada célula de los organismos. Cada hebra está compuesta de una larga secuencia con cuatro tipos de nucleótidos: adenina, citosina, guanina y timina (A, C, G y T, respectivamente). Estas dos hebras se mantienen enlazadas mediante fuerzas químicas específicas de manera complementaria entre los nucleótidos A-T y C-G, formando una estructura en

doble hélice (Figura 1.1). Por ejemplo, la secuencia T-G-C-A-G-T en la hebra 1 tiene por complemento la secuencia A-C-G-T-C-A en la segunda hebra. Esta secuencia lineal y complementaria entre las dos hebras sugiere que el ADN sustenta el almacenamiento de la información genética y su replicación (Alberts y cols., 2016). En el bovino y ovino, se estima que esta secuencia de ADN tiene aproximadamente 2,7 Gb (2,7 billones) y 2,9 Gb de nucleótidos, respectivamente (Zimin y cols., 2009; Georges y cols., 2019). La existencia de dos copias de la información, una en cada hebra, redundante en un mecanismo para resguardar la integridad y secuencia correcta de la información genética. Así, frente a cualquier daño en una de las hebras, por mutación u otro, la hebra no afectada mantiene la secuencia correcta y actúa como molde para la reparación de la hebra alterada mediante mecanismos muy precisos.

Secuencias específicas del ADN codifican para todas las proteínas del organismo, aquellas macromoléculas encargadas de realizar las distintas funciones celulares y que por tanto determinan cada una de las funciones del organismo. Por tanto, esa secuencia específica del ADN determina gran parte de todas las características y funciones observables y/o medibles del individuo (fenotipo), raza y/o especie, incluidas aquellas productivas. Este flujo de información genética desde el ADN a la proteína requiere de un intermediario que es el ARNm (ácido ribonucleico mensajero), molécula que es complementaria al ADN y que se transporta desde el núcleo de la célula hasta el citoplasma, donde es reconocido e interactúa con unas estructuras llamadas ribosomas, donde ocurre la biosíntesis de proteínas y péptidos. Por tanto, existen tres niveles de almacenamiento de la información: ADN, ARN y proteína. La transformación del ADN a ARNm se conoce como transcripción mientras que el paso de ARNm a proteína se llama traducción. Ambos procesos son controlados de forma precisa por diversas macromoléculas (ácidos nucleicos y proteínas) de forma de evitar cualquier error en el flujo de información, y al mismo tiempo, regular los mecanismos de control de expresión génica, es decir, controlar cuándo y dónde se expresa determinado segmento del ADN y, por tanto, regular finamente la biosíntesis de la proteína resultante.

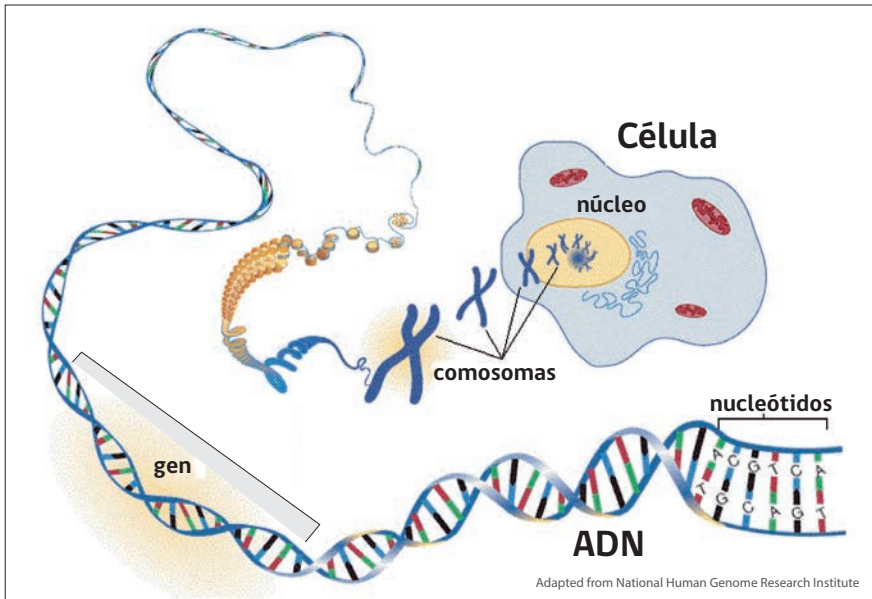


Figura 1.1. Estructura y organización del ADN. (Modificado de National Human Genome Research Institute; <https://www.genome.gov/imagegallery/>).

Estructural y funcionalmente el segmento de ADN que codifica para una proteína y sus regiones regulatorias se conoce como gen. Sin embargo, existen otras secuencias del ADN no codificantes y que en principio se pensó que no tenían función alguna denominándose ADN basura (en inglés *junk DNA*). Hoy en día a partir de estudios en organismos modelos como el ratón o la mosca, se sabe que ese ADN cumple funciones importantes para mantener la estructura y estabilidad de la molécula, y para la regulación espacial de la expresión génica.

En el núcleo de la célula, el ADN se organiza y empaqueta junto a proteínas llamadas histonas conformando estructuras muy compactas llamadas nucleosomas. Estas histonas ayudan al super enrollamiento y empaquetamiento del ADN lo que forma los cromosomas. Recientemente se ha descrito que las histonas también participan en la regulación epigenética de la expresión de genes. Esto es, existen estímulos ambientales (ej: alimentación) que pueden provocar cambios en la estructura química del ADN pero sin modificar su secuencia, lo que modula la activación o represión de un gen y por tanto puede generar variaciones en el fenotipo. Lo interesante es que estas modificaciones pueden heredarse a la progenie por algunas generaciones mientras se mantenga ese escenario ambiental (González-Recio y cols., 2015). Las modificaciones epigenéticas más

comunes son metilaciones del ADN, modificaciones de histonas (acetilación, metilación o fosforilación), y la acción de pequeños ARNs no codificantes.

El set completo de cromosomas de cualquier especie incluye toda la información genética del individuo y se denomina genoma, el cual se transmite de padres a hijos (progenie) en cada cambio generacional. El bovino posee 30 "pares" de cromosomas: 29 autosomas y 1 cromosoma sexual (Figura 1.2), los que contienen aproximadamente 22.000 genes; mientras que el ovino posee 27 pares de cromosomas (26 autosomas y un par de cromosomas sexuales). Estos pares de cromosomas se denominan homólogos, término que implica que hay dos copias de la información genética. Las células sexuales o progenitoras, óvulos y espermios, contienen una copia del par de cromosomas, esto es, el genoma en su forma haploide (n), esto como resultado del proceso de meiosis. Así, la fusión del óvulo y el espermatozoide durante la fecundación llevan a la condición diploide ($2n$), restableciendo las dos copias de la información. Esto tiene dos implicancias básicas. Primero, cada individuo hereda la mitad de la información genética del padre, y la otra mitad de la madre, y por tanto tiene un genoma único. Y segundo, el mejoramiento genético requerirá genes superiores de ambos progenitores. El uso de un padre de calidad (ej: toro o carnero de elite) pero una mala madre (ej: hembra candidata al descarte) generará muy poco o nada de mejoramiento.

Cualquier posición en la secuencia del ADN de los cromosomas se denomina *locus* y varios de ellos forman un *loci*. Si el *locus* tiene la misma secuencia o nucleótido en ambos cromosomas se considera como homocigoto; si son diferentes, corresponde a un heterocigoto. Veamos un ejemplo: una vaca tiene en el *locus* 10 de ambos cromosomas X el nucleótido C, es decir es homocigota (CC) para ese *locus*. Con el paso del tiempo puede ocurrir un cambio en el flujo de información o una mutación que altera la secuencia nucleotídica de una de las hebras de un cromosoma (C→T). Entonces estamos frente a un heterocigoto CT. También pudiera darse que algunos animales de la progenie sean TT, es decir homocigotos para este *locus*. Esta última situación denota que puede existir cierta variabilidad genética para un mismo locus en el ADN. La secuencia o nucleótido de ADN que porta el individuo en un locus cualquiera se conoce como genotipo, en nuestro ejemplo CC, TT o CT. Un ejemplo sencillo para comprender el origen de los genotipos se describe en la Figura 1.3. Se puede observar que el apareamiento de padres heterocigotos (CT) resulta en dos tipos de gametos (C y T) cuyos hijos o progenie (F1) expresan tres genotipos: CC, CT y TT.

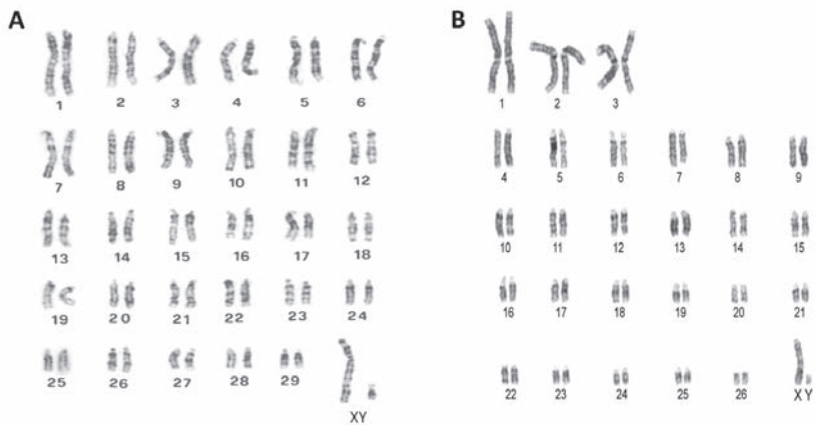


Figura 1.2. Cromosomas bovinos (A) y ovinos (B) ordenados como cariotipo (bandeo G). Obsérvese la diferencia en tamaño entre los cromosomas sexuales (Extraído de lanuzzi, 1996; Arslan & Zima, 2011).

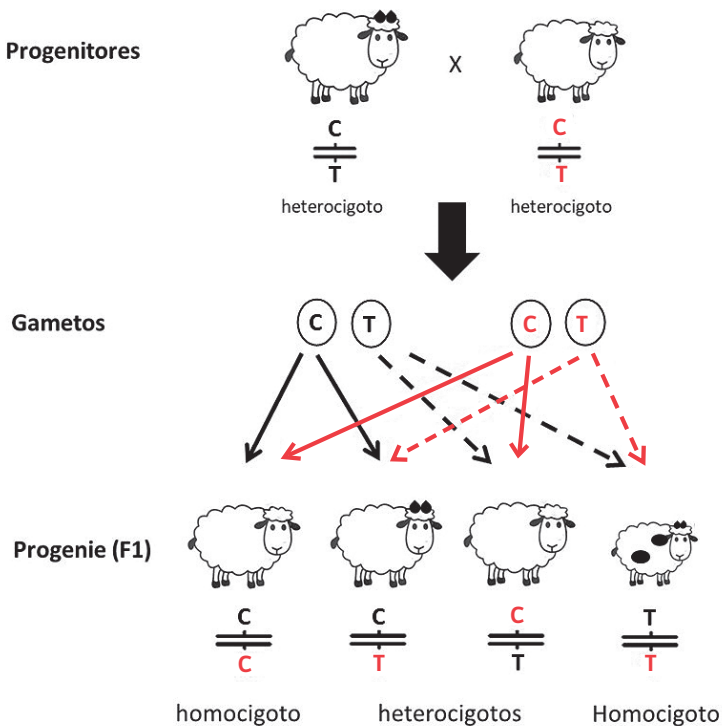


Figura 1.3. Genotipos resultantes (F1) de la combinación de gametos de padres heterocigotos. CC y TT, homocigotos. CT, heterocigoto. (Fuente: Elaboración propia).

Muchas veces el cambio de base o nucleótido en la secuencia ocurre por una mutación provocada por un agente externo (ej. agente químico), pero en otros casos corresponde a variaciones naturales que se denominan polimorfismos, los cuales pueden ser resultado de la selección natural y transmitirse a la progenie. Las distintas formas o variantes para ese polimorfismo se denominan alelos y muchas veces se da que una raza o determinados animales dentro de una misma raza poseen un alelo u otro. Es interesante que muchos de estos polimorfismos descritos para el bovino están asociados, o determinan en parte, un fenotipo que puede ser de interés productivo, por ejemplo, la infiltración de grasa en el músculo. Así, la selección basada en rasgos fenotípicos puede determinar cuál alelo o variante se manifestará en la población. Por tanto, estos polimorfismos o variantes actúan como marcadores genéticos para identificar animales que poseen una u otra característica (Singh y cols., 2014). Este concepto se desarrolla a continuación.

1.3 El genoma

Los mapas genéticos corresponden a la representación física y posicionamiento de los genes y secuencias a lo largo del genoma y son representativos de cada especie (Czechy cols., 2018). Para su desarrollo se utilizaron marcadores genéticos altamente polimórficos (ej. RFLP y microsatélites) pudiendo detectar regiones conservadas entre especies, pudiendo así desarrollarse mapas comparativos. En el caso del bovino, se hicieron comparaciones con el mapa humano y de ratón en donde ya se conocía la localización de genes que deberían estar relativamente conservados en el bovino. Con el advenimiento de nuevas tecnologías como la secuenciación del ADN de alto rendimiento, y grandes avances en el procesamiento de la información mediante herramientas bioinformáticas se identificaron marcadores denominados polimorfismos de nucleótidos únicos (SNP en inglés), los cuales están repartidos por todo el genoma y corresponden al cambio de un nucleótido en la secuencia del ADN. La distribución de estos marcadores permitió ensamblar las distintas secuencias del ADN en los mapas generados, y así, la primera secuencia completa del genoma bovino (*B. taurus*) fue publicada en el año 2009 a partir de animales Hereford (Figura 1.4; The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium y cols., 2009; Zimin y cols., 2009). El tamaño del genoma obtenido fue de 2,87 Gb encontrando que solo un 2% de él es codificante. Del análisis inicial de dichas secuencias se dedujo un mínimo de 22.000 genes, con un 65% de ellos reconocidos en otras siete especies de mamíferos, y con un alto grado de conservación de los genes relacionados al metabolismo y homeostasis. La arquitectura cromosómica del genoma bovino revela una alta densidad de regiones importantes para la adaptación al ambiente, y varios segmentos que comparten su organización

con el genoma humano, por ejemplo, la familia de genes que codifican para proteínas de leche, así como variaciones específicas en genes asociados a lactancia y respuesta inmune. No obstante, la limitante de este primer mapa fue el uso solo de dos individuos y ambos de la misma raza. Más recientemente se han hecho esfuerzos por actualizar el mapa inicialmente obtenido a través de la secuenciación de genomas de bovinos de otras razas para ser utilizados como mapas de referencia (Czech y cols., 2018). Hoy en día, el estudio del genoma y las herramientas analíticas para su estudio se conocen como genómica y los últimos estudios indican que los bovinos de diversas razas comparten de forma idéntica el 99,8% del genoma de modo que solo el 0.2% del ADN es diferente, y ésta es la porción que explica en parte las diferencias genéticas y fenotípicas (medibles u observables) entre las distintas razas bovinas.



Figura 1.4. Fotografía de L1 Dominette 01449, vaca Hereford a partir de la cual se obtuvo la secuencia del genoma bovino (Extraído de <http://bovinegenome.org/>).

A partir de estos mapas genómicos en el bovino se han identificado aproximadamente 61,8 millones de SNPs de los cuales aprox. 13 millones se pueden asociarse a distintas características productivas. Muchos de ellos son específicos para razas y/o biotipos con distinta orientación productiva (leche y carne). Así, se han desarrollado paneles para investigación con miles de SNPs (650.000–780.000) distribuidos a lo largo del genoma y con una frecuencia alélica

baja. No obstante, el costo de aplicar estos paneles aún es algo elevado y por tanto orientado a toros de elite y de difícil aplicación en rebaños completos. Una solución a esto ha sido el desarrollo de paneles de baja densidad (ej. BovineLD Genotyping BeadChip, illumina) y por tanto más económicos que pueden ser “imputados” o relacionados a un panel mayor. Se avizora que próximamente este tipo de paneles puedan aplicarse a programas de selección genómica a escala mayor, incluyendo hembras. En ovinos también se han desarrollado paneles o chips con paneles de SNPs propios para sus características.

1.4 Genes mayores en producción

Se ha descrito que algunas regiones del genoma están directamente implicadas en la magnitud de algunas respuestas productivas (QTL, del inglés Quantitative Trait Loci), así como en la aparición de algunas enfermedades o anomalías de origen genético, y otros. Estos fenotipos se conocen como rasgos Mendelianos y corresponden a mutaciones puntuales o específicas en la secuencia del ADN o en polimorfismos específicos en algunos genes, y por tanto, son fácilmente identificables con las herramientas modernas de análisis molecular. De hecho, varias de ellas son actualmente analizadas en los test de análisis genómico. Esta relación causa-efecto directa entre uno o unos pocos genes y características asociadas a producción es una excepción dado que la gran mayoría de estas características son poligénicas, es decir, resultan de la sumatoria de cientos de genes o miles de pequeños efectos dados por múltiples regiones genómicas. A continuación, se describen algunos ejemplos:

i) Miostatina y musculatura doble. La doble musculatura corresponde a una hiperplasia muscular distintiva que se presenta con alta frecuencia en razas bovinas como Azul Belga y Piedmontese y que es heredable. Este fenotipo es el resultado de un par de mutaciones en el gen *MSTN* (TGF- β), el cual está localizado en el cromosoma 2 (BTA2; Figura 1.5; MacPheron & Lee, 1997), y que codifica para la proteína miostatina, la cual actúa como un regulador negativo del crecimiento de fibras musculares (inhibe el ciclo celular). En la raza Azul Belga se observa la delección de un locus recesivo (*mh*) de 11 pares de base (pb; TGAACACTCCA) en la región codificante del gen, lo que se traduce en una proteína afuncional. Esta mutación también se ha encontrado en otras razas europeas incluyendo bovinos Limousine y Asturiana. Como resultado se induce un mayor crecimiento de las fibras musculares. En bovinos Piedmontese, en tanto, se presenta una mutación (G→A) en la posición 938 del exón 3 que se traduce en la pérdida de la estructura y conformación activa de la proteína. Así, esas mutaciones en la región codificante se traducen en una mayor efectividad en la transformación de pasto a carne y

un mayor rendimiento de músculo (en promedio 20-25%). Sin embargo, este rasgo se acompaña de algunos efectos negativos como menor tolerancia al estrés calórico, y la reducción en algunos parámetros como fertilidad y viabilidad del neonato. En los ovinos también se han reportado mutaciones en el gen *MSTN* asociadas a mayor cantidad de músculo, algunas de ellas ya seleccionadas en genotipos como el Texel (Tellam y cols., 2010).

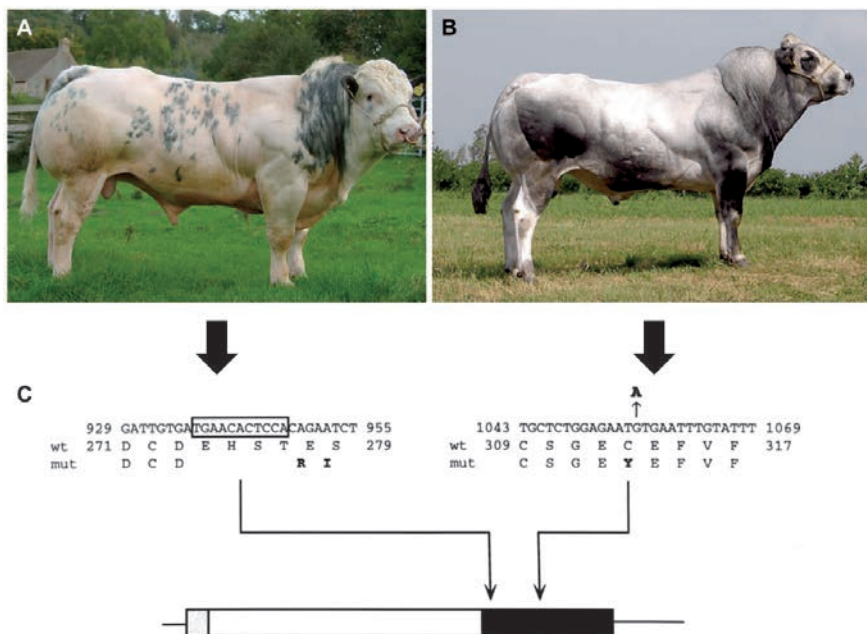


Figura 1.5. Aparición del fenotipo de doble musculatura en bovinos Belgian Blue (A) y Piedmontese (B) debido a mutaciones en el exón 3 del gen *MSTN* (C). Se destacan la delección de 11 pb (izquierda) y la transición G→A (derecha), las que truncan y alteran la secuencia peptídica de la proteína, respectivamente (Modificado de McPherron & Lee, 1997).

ii) **La mutación Callipyge (CLPG).** En 1983 un agricultor de Oklahoma (USA) notó un cordero con un notorio aumento en su masa muscular. Tras su estudio se determinó que presentaba una mutación puntual (A/G) en una región de 12 bases cercana al telómero (extremo) del cromosoma 18 ovino (OAR18; Georges y cols., 2003), la cual causa hipertrofia (aprox.35%) del músculo esquelético, especialmente el *longissimus dorsi* (lomo liso) y el semimembranoso. El fenotipo se expresa de forma post-natal (por tanto, no se asocia a distocia) y sólo en animales heterocigotos paternos, proceso llamado sobredominancia polar. Estudios posteriores concluyeron que la mutación afecta la expresión

de genes cercanos (ej. *DLK1* y *EG11*) cuya función es regular el crecimiento de las fibras musculares (Figura 1.6). Además de la hipertrofia en estas fibras, el fenotipo de los animales que portan esta mutación incluye un aumento de la dureza del músculo, lo que ha limitado la comercialización de estos animales.

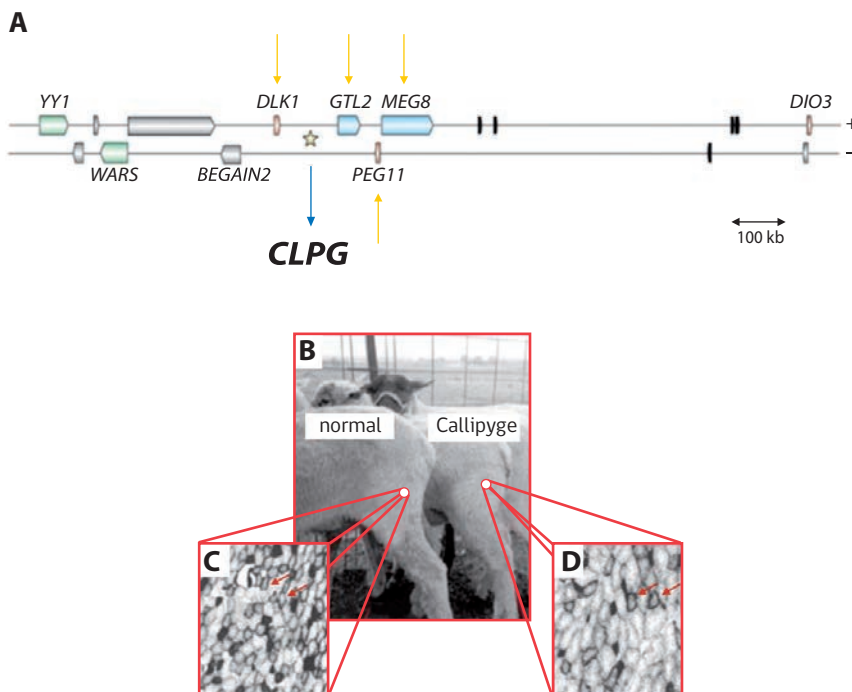


Figura 1.6. Localización (estrella) de la mutación *CLPG* en el cromosoma ovino 14 (OAR14; A) y su efecto en la hipertrofia muscular (B). C y D, cortes histológicos de fibras musculares de animales normales y con la mutación (obsérvese el mayor tamaño de las células (flechas) en D), (Modificado de Georges y cols., 2003).

iii) DGAT1 e infiltración grasa. El contenido de grasa en leche bovina se distribuye en forma continua y tiene una heredabilidad media (0,45-0,50). Uno de los componentes principales de la grasa son los ácidos grasos, los cuales son sintetizados principalmente en la glándula mamaria del bovino (síntesis *de novo*) o recapturados desde la circulación sanguínea, y parte importante de sus precursores provienen de ácidos grasos presentes en los alimentos que consume el animal. Su biosíntesis incluye varios pasos, siendo el más importante y último la incorporación de los ácidos grasos a la molécula

de triacilglicerol (TAG) para formar triglicéridos. Este paso es el limitante en la vía metabólica y es controlada por la enzima diacilglicerol acil-CoA aciltransferasa (DGAT), codificada por el gen homónimo (*DGAT1*). Este gen se localiza en el cromosoma 14 (BTA14) y presenta varios polimorfismos siendo uno de ellos (K232A) responsable de hasta el 50% de la variación de contenido de grasa en leche, además de modular la concentración de los ácidos grasos de la leche (Grisart y cols., 2002; Carvajal y cols., 2016). El polimorfismo consiste en una sustitución de dos nucleótidos (AA→GC) en el exón 8, causando la sustitución de un residuo de lisina (K), por alanina (A; Figura 1.7). Se ha descrito que la variante K se presenta con una mayor frecuencia en razas de mayor contenido de grasa en leche (ej. Jersey; Cuadro 1.1). Junto al aumento en el contenido de grasa en leche, animales con el genotipo K muestran un mayor contenido de proteína, por tanto, el contenido de sólidos totales es más alto. Esto representa un beneficio para los productores de leche que reciben un mayor pago por la cantidad de sólidos en leche y no únicamente por el volumen que producen. Al contrario, la variante A se asocia a mayor producción de leche, pero con un menor contenido de sólidos totales.

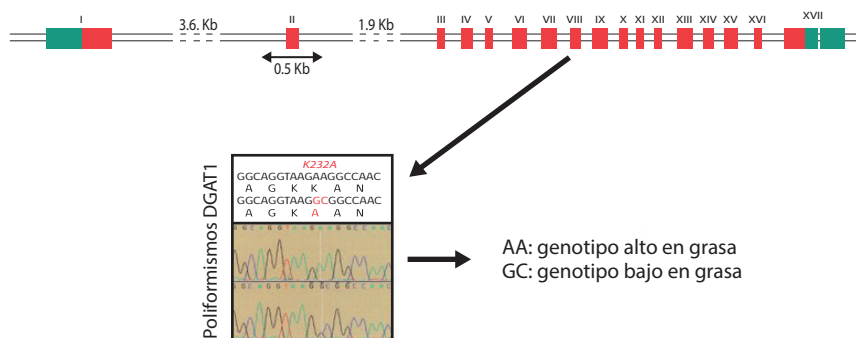


Figura 1.7. Estructura genómica del gen *DGAT1* bovino. Se indica polimorfismo K232A en el exón 8 del cromosoma 14 (Modificado de Grisart y cols., 2002).

Este mismo polimorfismo también se expresa en otros tejidos como el hígado y el tejido graso y se ha asociado a un mayor grado de infiltración grasa (marmóreo) en músculo semitendinoso y liso en bovinos Holstein, y mayor espesor de grasa a nivel de grupa y área de ojo del lomo en algunas razas ibéricas. En razas carniceras como Hereford, Charolais y Simmental se ha descrito que animales heterocigotos presentan mayor porcentaje de grasa intramuscular y mayor calificación de marmoleo, que aquellos animales con la variante alanina (A). Aunque otros marcadores afectan la deposición de grasas, estos ejemplos muestran como dependiendo del genotipo se favorece un parámetro importante de la calidad de carne.

Cuadro 1.1. Frecuencia de presentación de las variantes A y K para el polimorfismo K232A del gen DGAT1 en razas lecheras del sur de Chile. n: número de animales (Fuente: Carvajal y cols., 2016).

Raza	n	Variante	
		A	K
Holstein Friesian	58	66	34
Jersey	51	28	72
Frisón negro	52	97	3
Montbeliarde	50	96	4
Overo Colorado	59	73	27

iv) Deficiencia de Adhesión Leucocitaria Bovina (BLAD). El BLAD es una enfermedad congénita autosómica recesiva. Se describió por primera vez en 1983 en bovinos Holstein y se caracteriza por un cuadro reiterado de infecciones bacterianas con un marcado aumento y disfunción de células neutrófilas (Nagahata, 2004). Esta deficiencia se traduce en una respuesta inflamatoria inadecuada pudiendo desarrollarse periodontitis, úlceras de la mucosa oral, neumonía, diarrea y muerte. Las bases moleculares de esta patología residen en una mutación puntual (A→G) en el exón 5 del gen *ITGB2*, el cual codifica para la proteína de función inmune CD18, una integrina de función inmune. Esto origina un cambio aminoacídico que se traduce en una menor adhesión y extravasación leucocitaria (Figura 1.8). Los primeros estudios de diagnóstico evidenciaron un gran número de toros y vacas Holstein portando la mutación que eran resultado del uso de dosis de semen (vía inseminación artificial) proveniente de un solo individuo muy utilizado en las décadas del 50 y 60 (Osborndale Ivanhoe, 1952), en el cual habría ocurrido la mutación. Actualmente existen métodos diagnósticos basados en inmunología y genotipado para identificar prontamente aquellos individuos portadores.

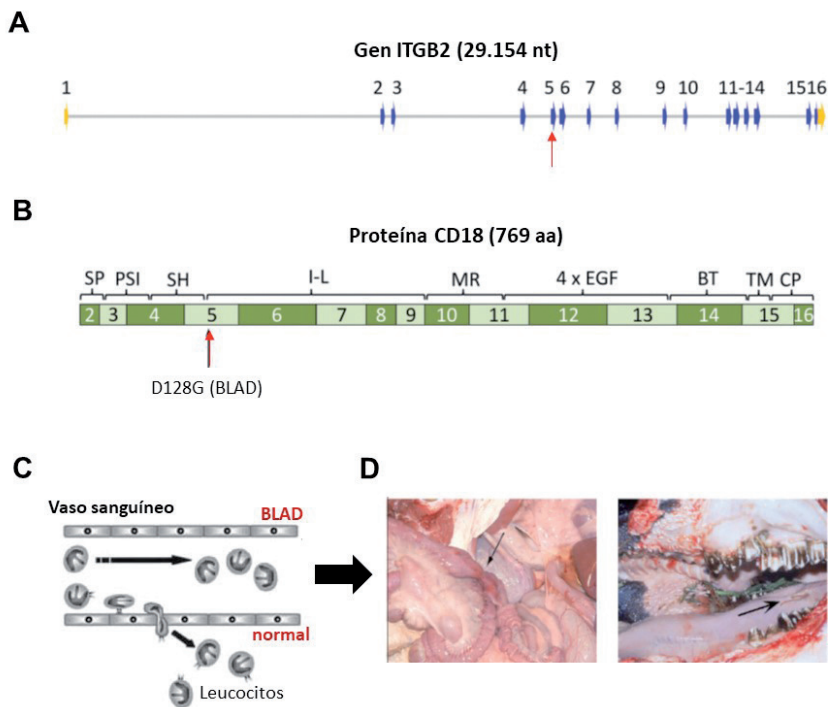


Figura 1.8. Bases genéticas de la deficiencia de adhesión leucocitaria bovina (BLAD). Una mutación puntual en el exón 5 del gen ITGB2 (A) produce un cambio aminoacídico en la secuencia de la proteína CD18 generando una inhibición de la síntesis de la proteína (B) y como resultados la pérdida en la extravasación leucocitaria (C) y diversas patologías asociadas a una menor función inmune como fibrosis intestinal y úlceras en la lengua (D; Modificado de Wormack y cols., 2018).

Glosario

- Alelo:** Forma alternativa de un gen. Puede estar dado por el cambio de un nucleótido (SNP) como resultado de una mutación.
- ARN:** Ácido ribonucleico. Se diferencia del ADN por que se organiza en una sola hebra y presenta un grupo hidroxilo en la ribosa de la molécula. En el ARN, la timina presente en el ADN es reemplazada por el uracilo.
- Cariotipo:** Organización gráfica de los cromosomas que componen a un organismo.
- Cromosoma:** Estructura molecular que resulta de la compactación del ADN con las proteínas histonas en el núcleo de la célula.
- Diploide:** Término que se refiere a una célula o a un organismo que tiene dos copias de su conjunto de cromosomas.
- Epigenética:** Estudio de las modificaciones químicas sobre el ADN que ejercen acciones regulatorias en la expresión génica y pueden heredarse a la descendencia.
- Gen:** Unidad básica y funcional de la herencia constituida por secuencias de nucleótidos.
- Genes ribosomales:** Grupo de genes que contienen la información para formar a los ribosomas, aquellas estructuras celulares esenciales para la síntesis de las proteínas.
- Genoma:** Información genética completa de un organismo.
- Genómica:** Término que hace referencia al estudio de genomas y sus metodologías.
- Haploide:** Término que se refiere a una célula o a un organismo que tiene un único conjunto de cromosomas.
- Microsatélite:** Secuencias nucleotídicas cortas y repetitivas distribuidas en todo el genoma que se utilizan como marcadores genéticos.
- miRNA (microARN):** Secuencias cortas de ARN (20-25 nucleótidos) con función regulatoria de la expresión génica.
- Meiosis:** Proceso de división celular para reducir el material genético de una célula de diploide (2n) a haploide (n) que da origen a los gametos (óvulos y espermatozoides) en organismos con reproducción sexual.
- Polimorfismo:** Cambio o modificación en la secuencia de ADN causado por mutaciones (errores intrínsecos durante la replicación del ADN) o daños químicos.

QTL (del inglés *Quantitative Trait Loci*): Región del ADN que se correlaciona con alguna característica productiva.

Replicación: Proceso en el cual se duplica la molécula completa de ADN.

SNP (del inglés *Single Nucleotide Polymorphism*): Cambio de una sola base nucleotídica en la secuencia de un gen o secuencia de ADN.

Telómero: Regiones repetitivas de ADN no codificante cercanas al extremo de los cromosomas a quienes otorgan estabilidad estructural.

Bibliografía

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K y Walter P. (2016) *Biología molecular de la célula*. 6a Edición. Ediciones Omega, Barcelona, España. 1.472 pp.

Arslan A & Zima J (2011) Banded karyotype of the Konya wild sheep (*Ovis orientalis anatolica Valenciennes, 1856*) from Turkey. *Comparative Cytogenetics* 5(2): 81-89.

Carvajal AM, Huircan P, Dezamour JM, Subiabre I, Kerr B, Morales R & Ungerfeld EM. (2016) Milk fatty acid profile is modulated by DGAT1 and SCD1 genotypes in dairy cattle on pasture and strategic supplementation. *Genetics and Molecular Research* 15(2).

Czech B, Fraszczak M, Mielczarek M & Szyda J. (2018) Identification and annotation of breed-specific single nucleotide polymorphisms in *Bos taurus* genomes. *PLoS ONE* 13: e0198419.

FAO. (2020) Sistema de Información sobre la Diversidad de los Animales Domésticos (DAD-IS). <http://www.fao.org/dad-is/es/> Accedido en marzo de 2020.

García-Ruiz A, Cole JB, VanRaden PM, Wiggans GR, Ruiz-López FJ & Van Tassell CP. (2016) Changes in genetic selection differentials and generation intervals in US Holstein dairy cattle as a result of genomic selection. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113: E3995-E4004.

Georges M, Charlier C & Cockett N. (2003) The callipyge locus: evidence for the trans interaction of reciprocally imprinted genes. *Trends in Genetics* 19: 248-252.

Georges M, Charlier C & Hayes B. (2019) Harnessing genomic information for livestock improvement. *Nature Reviews Genetics* 20: 135-156.

- González-Recio O, Toro MA & Bach A. (2015) Past, present, and future of epigenetics applied to livestock breeding. *Frontiers in Genetics* 6: 305.
- Grisart B, Coppieters W, Farnir F, Karim L, Ford C, Berzi P, Cambisano N, *et al.* (2002). Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine *DGAT1* gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Research* 12: 222-231.
- Hayes BJ, Lewin HA & Goddard ME. (2013) The future of livestock breeding: genomic selection for efficiency, reduced emissions intensity, and adaptation. *Trends in Genetics* 29: 206-214.
- Ianuzzi L. (1996) G- and R-banded prometaphase karyotypes in cattle (*Bos taurus* L.) *Chromosome Research* 4: 448-456.
- Jiang Y, Xie M, Chen W, Talbot R, Maddox JF, Faraut T, Wu C, Muzny DM, Li Y, Zhang W, Stanton J-O, Brauning R, Barris WC, Hourlier T, Aken BL, Searle SMJ, Adelson DL, Bian C, Cam GR, *et al.* (2014) The sheep genome illuminates biology of the rumen and lipid metabolism. *Science* 344: 1168-1173.
- McPherron AC & Lee SJ. (1997). Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 12457-12461.
- Nagahata H. (2004) Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency (BLAD): A review. *Journal of Veterinary Medical Science* 66: 1475-1482.
- Singh U, Deb R, Alyethodi RR, Alex R, Kumar S, Chakraborty S, Dharma K & Sharma. (2014) Molecular markers and their applications in cattle genetic research: A review. *Biomarkers and Genomic Medicine* 6: 49-58.
- Tellam RL, Cockett NE, Vuocolo T & Bidwell CA. (2010) Genes contributing to genetic variation of muscling in sheep. *Frontiers in Genetics* 3: 1-14.
- The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium*, Elsik CG, Tellam RL & Worley KC. (2009) The genome sequence of Taurine cattle: A window to ruminant biology and evolution. *Science* 324: 522-528.
- Wormack AM, Chitko-McKown CG, Smith TPL, Bennett GL, Kalbfleisch TS, Basnayake V & Heaton MP. (2018) A bovine CD18 signal peptide variant with increased binding activity to *Mannheimia hemolytica* leukotoxin. *F1000 Research* 7: 1985.
- Zimin AV, Delcher AL, Florea L, Kelley DR, Schatz MC, Puiu D, Hanrahan F, Pertea G, Van Tassell CP, Sonstegard TS, Marçais G, Roberts M, Subramanian P, *et al.* (2009) A whole-genome assembly of the domestic cow, *Bos taurus*. *Genome Biology* 10: R42.