

CAPÍTULO 1

USO DE MARCADORES MOLECULARES EN SELECCIÓN GENÉTICA DE BOVINOS DE CARNE

Jaime Piñeira

Biólogo, Dr. Cs.

Investigador en Genética Animal

INIA Carillanca

1. Introducción.

La mejora genética es una práctica realizada en muchas partes del mundo, cuyo fin es la obtención de animales más eficientes en el uso de los recursos disponibles en los distintos sistemas de producción.

Para lograr dichas mejoras existen dos grandes estrategias, las cuales fueron descritas por autores como Cuningam (1973). Estas son, la implementación de sistemas de cruzamiento o la selección direccional.

La elección de la estrategia más adecuada, dependerá de dos variables: la heredabilidad del carácter a mejorar, la cual puede ser baja (0 - 0,25), mediana (0,26 - 0,50) o alta (0,51 - 1) y la existencia o no de vigor híbrido o heterosis¹ (Buxadé 1995).

Por lo general, la mejora genética logra muy buenos resultados implementando sistemas de cruzamiento cuando las heredabilidades son muy bajas pero existe vigor híbrido. Dicha estrategia permite la generación de híbridos terminales² con grandes potencialidades productivas y reproductivas. Sin embargo, es necesario mantener las líneas puras en el tiempo ya que los híbridos terminales no pueden ser multiplicados. Esta estrategia, puede ser utilizada además, en la generación de razas sintéticas estables que sí pueden ser multiplicadas y sometidas a selección direccional.

¹ El vigor híbrido o heterosis puede ser definida como la capacidad de los híbridos de superar a sus progenitores de raza pura en propiedades deseables como rendimiento, tolerancia a enfermedades, capacidad reproductiva, etc.

² Un híbrido terminal es un animal obtenido del cruzamiento de dos o más razas. Dichos animales son destinados a la producción pero nunca a la reproducción, ya que el vigor híbrido obtenido, no se transmite a la descendencia de forma adecuada.

La selección direccional, por otro lado, es una estrategia susceptible de implementar cuando las heredabilidades van de medias a altas, pudiéndose obtener excelentes resultados, a bajo costo y a mediano plazo.

Dicha estrategia se basa en escoger los animales que van a ser los padres de las próximas generaciones y que serán apareados de forma más privilegiada que los demás individuos de la población, este proceso permite que los mismos dejen más descendientes y contribuyan de forma diferenciada con el patrimonio genético de la próxima generación, dejando más copias de sus genes y alterando la frecuencia genética. Esto es particularmente importante en las especies en las cuales las hembras de reposición provienen del propio rebaño, como puede ser el caso de los bovinos de leche y carne, ovinos, caprinos, etc. (Sterman y Aguirre 2019).

Para lograr esto, en el proceso de selección de reproductores, el mejorador busca evaluar y rankear a los potenciales reproductores (hembras y machos) por su mérito genético y no por su mera apariencia externa (Buxadé 1995).

En el proceso, juegan un rol muy importante la intensidad con la que se realiza la selección (IS), vale decir el porcentaje de animales que son seleccionados de entre un total de potenciales reproductores, la variabilidad genética (VG) existente en el rebaño sometido a selección, la precisión con la que se estima el mérito genético de los animales (ACC) y el intervalo generacional (IG) de la especie con la cual se trabaja; pues dichas variables permiten estimar los progresos genéticos (PG) que podrán ser alcanzados con la estrategia de selección implementada.

$$PG = \frac{IS + VG + ACC}{IG}$$

Desde principios del siglo XX, los genetistas han desarrollado diversas estrategias que permitan estimar el mérito genético de los animales maximizando la ACC de las estimaciones e intentando mantener la mayor VG posible. Esto porque si ambas variables se mantienen elevadas, los PG serán maximizados. Por el contrario, si se la ACC y la VG es baja, los progresos genéticos alcanzados en el proceso de selección serán reducidos.

El principal avance en estas materias estuvo dado en el año 1948 cuando un joven estadístico estadounidense y pionero en la cría de animales, llamado Charles

Roy Henderson, aplicó métodos cuantitativos para la evaluación genética del ganado doméstico. Esto fue de vital importancia ya que permitió a los criadores y genetistas predecir si las crías de un animal tendrán o no un rasgo deseado y en qué medida se expresará dicho rasgo. Henderson desarrolló ecuaciones de modelos mixtos para obtener las mejores predicciones lineales inseguadas (BLUP) de los valores genéticos y, en general, cualquier efecto aleatorio incluido en el modelo. Inventó tres métodos para la estimación de los componentes de la varianza en entornos desequilibrados de modelos mixtos, e inventó un método para construir el inverso de la matriz de relación del numerador de Wright basado en una lista simple de información genealógica.

El modelo animal propuesto por Henderson, es actualmente una de las herramientas más precisas y económicas para la estimación del mérito genético de los potenciales reproductores. Entre sus propiedades destacan sus ventajas en caracteres con baja heredabilidad que se expresan en un único sexo cuando las comparaciones se realizan entre animales de distinta edad o ubicados en distintos ambientes. Además, es posible modelizar matemáticamente la variación genética de forma que se ajuste lo más posible a la realidad (Gutiérrez 2010). Esto significa que el modelo utilizado puede ser continuamente mejorado hasta obtener precisiones (ACC) que pueden superar el 95%.

En la Figura 1 se presenta un flujograma de un rebaño dedicado a la cría, recría y engorda de bovinos de carne. Es justo en el punto entre la recría y la engorda o reproducción donde surge la necesidad de seleccionar adecuadamente a los animales que se destinarán a uno u otro proceso. Esto se puede realizar mediante el uso de herramientas genéticas. Sin embargo, en el caso de ciertos parámetros asociados a calidad de la canal, como es la cobertura grasa, el área de ojo de lomo y el marmoleo, el valor fenotípico debe ser levantado mediante ultrasonido en los animales que pasaron a engorda.

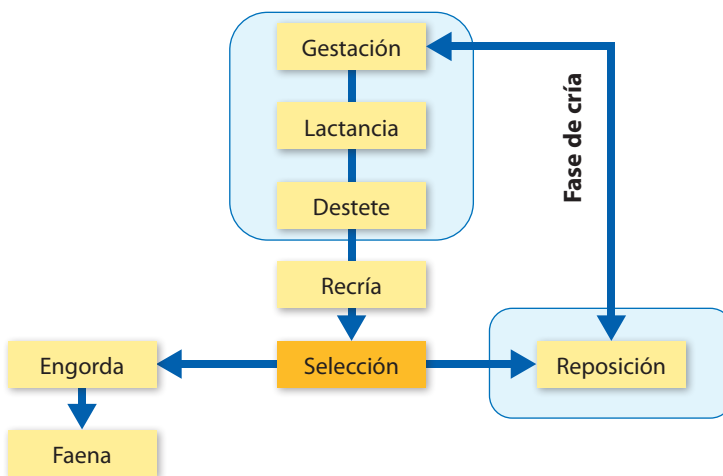


Figura 1. Flujograma de un rebaño dedicado a la cría, recría y engorda de bovinos de carne.

Esta metodología resulta difícil de implementar en países como Chile, en donde existen pocos profesionales certificados para el levantamiento de dicha información. Lo anterior debido a que si lo que se busca es la producción de genética de exportación, es necesario cumplir con los estándares internacionales. Por ejemplo, en los EE.UU., la certificación de profesionales en ganado de carne evalúa la capacidad del operador de evaluar el animal comparado con las normas establecidas por American Angus Association Centralized Ultrasound Processing (AACUP) u otras organizaciones. La mayoría de las asociaciones reciben sólo datos o imágenes de los operadores certificados.

2. El uso de marcadores moleculares en la selección de reproductores.

Una solución alternativa al problema antes señalado, comenzó a darse mediante el uso de ciertos marcadores moleculares que han sido probados principalmente en razas estandarizadas como Aberdeen angus, Charolais, Limousin, Semental, Holstein, Hereford, Flechvieh, Wagyu y algunas poblaciones híbridas presentes en Canadá, Alemania, y Estados Unidos (Taller y col 2003a; Taller y col 2003b; Schenkel y col 2005, Michal y col 2006; Casas y col 2007).

Entre estos los genes más estudiados para el rasgo de infiltración grasa intramuscular en bovinos de carne destaca el gen de tiroglobulina, proteína precursora de la tiroxina (hormona que actúa sobre el metabolismo), en el cual se ha detectado una transición C/T en posición 1696 de la accesión GenBank M35823 que confiere a los animales homocigotos TT una predisposición a acumular una mayor cantidad de grasa en el músculo *Longissimus dorsi* (Figura 2, Barendse 1999, Thaller y col 2003b y Casas y col 2007); leptina, hormona que controla los depósitos grasos, a través de la regulación del consumo de alimentos y el gasto energético, la cual posee una transición C/T en posición 466 de la accesión GeneBank AJ512638, que se encuentra asociada con canales grasos (Santos-Alvarez y col 1999, Kadokawa y col 2000, Block y col 2001, Fitzsimmons y col 1998, Stone y col 1996, Buchanan y col 2002 y Kononoff y col 2005); enzima microsomal diacilglicerol-O-aciltransferasa (DGAT1) que cataliza el paso final de la síntesis de triglicéridos y que posee una mutación en posición 10433 y 10434 AAG/GCG (en adelante A/B) de la accesión GeneBank AJ318490 que se encuentra asociada con una mayor acumulación de grasa intramuscular de los individuos que poseen el genotipo BB (Buhman y col 2001, Riquet y col 1999, Grisart y col 2002, Winter y col 2002, Spelman y col 2002, Grisart y col 2004 y Thaller y col 2003a), y la proteína de unión a ácidos grasos (FABP4, del



Genotipo CC de Tiroglobulina
Baja predisposición a infiltrar



Genotipo TT de Tiroglobulina
Alta predisposición a infiltrar

Figura 2. Flujograma de un rebaño dedicado a la cría, recría y engorda de bovinos de carne.

inglés Fatty acid binding protein), que tienen entre otras funciones la absorción, transporte y metabolismo de ácidos grasos, en la que se ha informado de una transversión C/G que también confiere a los animales de genotipo GG, una mayor capacidad de infiltrar grasa a nivel intramuscular. (Kaikaus y col 1990, Michal y col 2006, Jiang y Michal, 2007 Barendse y col 2009).

Considerando el limitado número de razas y ambientes en los que han sido evaluados los marcadores anteriormente señalados, el Instituto de Investigaciones Agropecuarias (INIA Carillanca e INIA Remehue), dio inicio a un proceso destinado a validar el uso de este tipo de tecnologías en las principales razas bovinas utilizadas en Chile para la producción de carne. Dichos estudios se han focalizado en la detección de los polimorfismos descritos en los loci de tiroglobulina, leptina, DGAT1 y FABP4 en bovinos de las razas Clavel de Carne Chilena, Bazadaise, Fleckvieh, Aberdeen Angus e incluso Bovino Criollo Patagónico.

Los estudios preliminares indican que la presencia de las mutaciones que se encuentran asociadas a rasgos favorables de calidad de canal, se encuentran presentes en todas las razas estudiadas, con frecuencias alélicas de en torno al 3% (Piñeira y col. 2012, Cuadro 1).

Cuadro 1. Frecuencias alélicas de predisponentes a mayores niveles de infiltración grasa en distintas razas bovinas de carne utilizadas en Chile (adaptado de Piñeira y col. 2012).

Raza bovina	Leptina (TT)	Tiroglobulina (TT)	DGAT1 (BB)	FABP4 (GG)
Angus Negro	0.48	0.35	0.09	0.25
Angus Rojo	0.48	0.41	0.12	0.34
Hereford	0.52	0.10	0.01	0.12
Belga Azul	0.33	0.23	0.05	0.03
Bazadaise	0.23	0.29	0.40	0.21
Clavel de carne chilena	0.23	0.17	0.21	0.21
Simmental	0.47	0.21	0.12	0.25
Criollo patagónico	0.29	0.93	0.75	Sin dato
Frecuencia promedio	0.38±0.12	0.34±0.26	0.22±0.25	0.20±0.10

Dicho valor haría posible la selección de animales con mayor predisposición genética para la generación de carnes con mayor infiltración y cobertura grasa, sin embargo, es necesario continuar con la realización de estudios de correlación

fenotipo/genotipo con el objetivo de validar la asociación de los señalados polimorfismos y el fenotipo al cual predisponen, en distintas razas y en distintos ambientes existentes en Chile.

Una vez que la tecnología haya sido validada en la mayoría de las razas y sistemas de producción, será posible la implementación de procesos de selección confiables y complementarios, que permitirán acelerar los progresos genéticos en calidad de carne bovina.

3. Protocolos implementados.

3.1. Extracción de ADN.

Las muestras se realizan mediante la realización de una biopsia en el pabellón auricular de cada animal, utilizando un alicate y una cápsula especialmente diseñada para tal propósito (sistema biopsytec, Fífura 3)³. Posteriormente, las muestras deben ser conservadas en un ultrafreezer a -80°C , para su posterior análisis.



Figura 3. Sistema de tenasas biopsytec para la realización de biopsias en pabellón auricular.

³ www.biopsytec.de

Extracción del ADN. En esta etapa se procede a recuperar el tejido guardado en las cápsulas de biopsia, el que debe ser lavado cuidadosamente con agua destilada, secado en toallas de papel y puesto en un tubo eppendorf de 1,5 ml. Posteriormente se debe agregar en cada tubo 500 μ l de tampón de digestión (Tris-HCl 100 mM pH 8,5, EDTA 5mM, NaCl 200 mM, SDS 0,20% y Proteinasa K 100 μ g/ml). La mezcla se incubó a 55°C toda la noche en una placa térmica con agitación.

Al otro día se centrifuga por 5 minutos a máxima velocidad para separar las impurezas, para luego trasladar el sobrenadante a un tubo nuevo, al que se le agregó 500 μ l de isopropanol. Dicho tubo se mezcla por inversión 20 veces, lo que da lugar a la formación de un ovillo de ADN, que luego se recupera con una punta de micropipeta y se deposita en un nuevo tubo. Finalmente, el ADN obtenido se lava con 1 ml de etanol al 70%, y luego se seca en una estufa a 37°C.

Finalmente se re-suspende en 100 μ l de tampón T.E., y se guarda a -20°C.

4. Identificación de los genotipos.

4.1. Tiroglobulina.

Se trata de una molécula precursora de las hormonas tiroideas triyodotironina (T3) y tetrayodotironina o tiroxina (T4) (hormona que actúa sobre el metabolismo). Se ha observado que los animales homocigotos para la mutación presentan una predisposición a acumular una mayor cantidad de grasa en el músculo *Longissimus dorsi* (Lomo) que los animales que no presentan la mutación (Barendse 1999, Thaller y col 2003b y Casas y col 2007).

Descripción de la mutación.

- Tipo de mutación: transición de citosina (C) a timina (T) en la posición 1696.
- Posición de la mutación en acción Gene Bank.: M35823
- Procedimiento utilizado para su identificación: PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) Referentes bibliográficos:
- Referencia bibliográfica: Thaller y col 2003b, Casas y col 2007
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

- Descripción Nombre de la secuencia: Tiroglobulina
 - Largo: F 23pb y R 23pb
 - Escala: 25 nmoles
 - Purificación: Standard
 - Secuencias:
 - TG5U2 (F): 5'-GGG GAT GAC TAC GAG TAT GAC TG-3'
 - TG5D1 (R): 5'-GTG AAA ATC TTG TGG AGG CTG TA-3'

Condiciones de la PCR

Reactivo	Cantidad (μL)
TAQ Polimerasa (Invitrogen 5U/μL, Código 11615010)	0.16
Buffer 1X (Incluido en TAQ)	2
MgCl ₂ (Incluido en TAQ)	0,8
dNTPs 10mM (GE Healthcare Life Sciences), 40-4065-51)	0,3
TG5U2 (F)	2
TG5D1 (R)	2
H ₂ O Calidad molecular	11.74
DNA	1
Volumen	20

Ciclo de amplificación

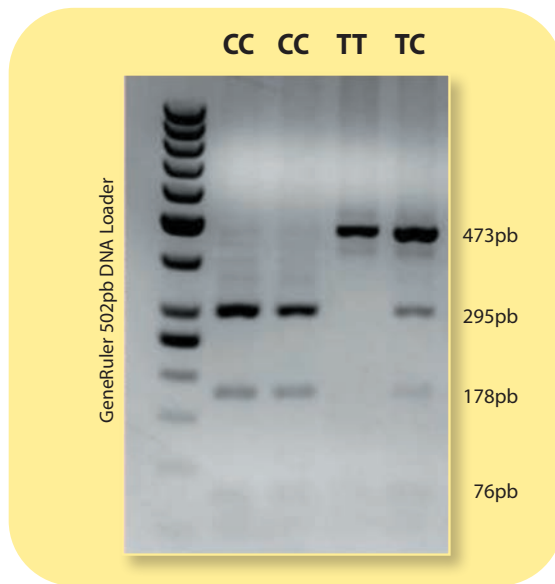
94°C	94°C	40C	72°C	72°C	
05:00	00:45	55°C 00:45	00:45	07:00	4°C ∞

Digestión enzimática:

Reactivo	Cantidad (μL)
Enzima Paul (BstYI) Fermentas, 500u. #ER1551	1
Buffer 10x B (incluido con la enzima)	1.5
H2O Calidad molecular	3
Producto de PCR	15
Temperatura de digestión	37°C
Tiempo de digestión	1.5 hrs

Genotipado.

El Genotípico se realiza en un gel de agarosa al 10% preparado en TAE1%, durante 1 hora a 5 V/cm, utilizando GenRuler 50pb DNA Ladder.



En el caso del gen de Tiroglobulina, el genotipo infiltrante es el TT.

4.2. Leptina.

La leptina promueve la reducción de la ingesta energética por medio de la señal de saciedad en el cerebro. Por tal motivo, se ha visto que animales que presentan la mutación estudiada poseen una mayor predisposición a generar canales grasas (Santos-Alvarez y col 1999, Kadokawa y col 2000, Block y col 2001, Fitzsimmons y col 1998, Stone y col 1996, Buchanan y col 2002 y Kononoff y col 2005)

Descripción de la mutación

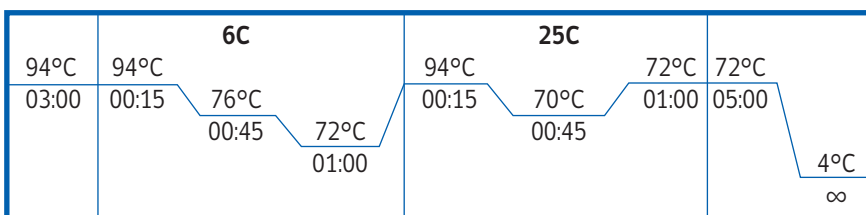
- Tipo de mutación: transición de citosina (C) a timina (T) en el codón 25 del exón 2.
- Posición de la mutación en acción Gene Bank.: AJ512638
- Procedimiento utilizado para su identificación: ARMS-PCR (Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction).

- Referencia bibliográfica: Buchanan y col 2002, Kononoff y col 2005.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):
- Descripción Nombre de la secuencia: LEPTINA
 - Largo: OFW 29pb, OREV 28pb, IFW 27pb, IREV 29pb
 - Escala: 25 nmoles
 - Purificación: Standard
 - Secuencias:
 - LEP (OFW): 5'- GAC GAT GTG CCA CGT GTG GTT TCT TCT GT- 3'
 - LEP (OREV): 5'- CGG TTC TAC CTC GTC TCC CAG TCC CTC C- 3'
 - LEP (IFW): 5'- TGT CTT ACG TGG AGG CTG TGC CCA GCT- 3'
 - LEP (IREV): 5'- AGG GTT TTG GTG TCA TCC TGG ACC TTT CG- 3'

Condiciones de la PCR

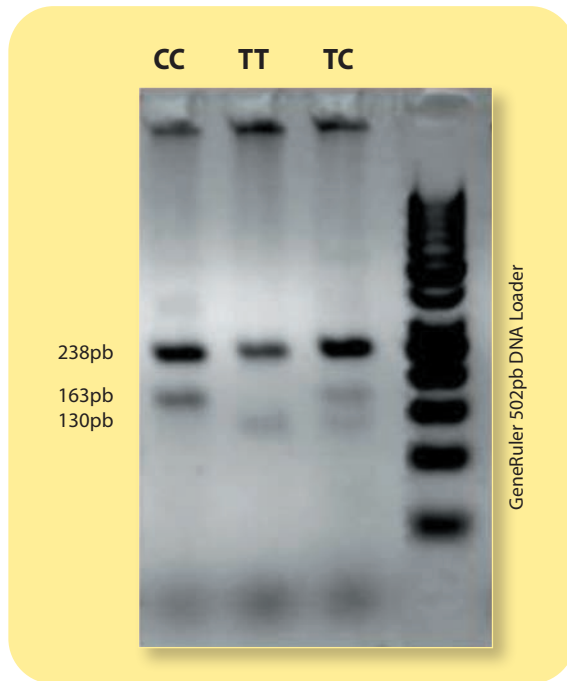
Reactivo	Cantidad
TAQ Polimerasa (Invitrogen 5U/μL, Código 11615010)	0,1
Buffer 1X (Incluido en TAQ)	1,5
MgCl ₂ (Incluido en TAQ)	0,75
dNTPs 10mM (GE Healthcare Life Sciences), 40-4065-51)	0,3
LEP (OFW)	1,5
LEP (OREV)	1,5
LEP (IFW)	1,5
LEP (IREV)	1,5
H ₂ O Calidad molecular	5.35
DNA	1
Volumen	15

Ciclo de amplificación



Genotipado

El Genotípico se realiza en un gel de agarosa al 10% preparado en TAE1%, durante 1 hora a 5 V/cm, utilizando GenRuler 50pb DNA Ladder.



En el caso del gen de Leptina, el genotipo infiltrante es el TT.

4.3. Diacilglicerol-O-aciltransferasa (DGAT1).

El polimorfismo genético DGAT1 es una sustitución no conservadora en el gen del mismo nombre, se trata de un cambio del aminoácido alanina por lisina, que tiene como consecuencia mayor actividad de la enzima Diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1). Esta enzima (DGAT1) actúa en el metabolismo de los lípidos principalmente en la síntesis de triglicéridos. El polimorfismo se ha estudiado debido a su relación con factores productivos como el contenido y composición de grasa en carne bovina (Buhman y col 2001, Riquet y col 1999, Grisart y col 2002, Winter y col 2002, Spelman y col 2002, Grisart y col 2004 y Thaller y col 2003a).

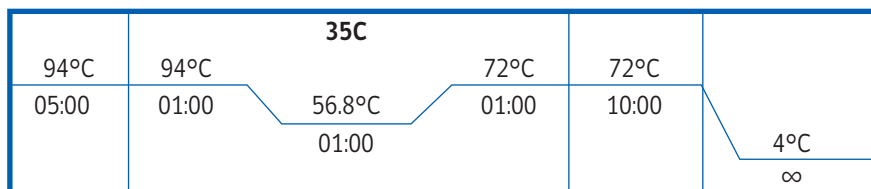
Descripción de la mutación

- Tipo de mutación: mutación en las posiciones 10433 y 10434 (AAG/GCG)
- Posición de la mutación en acción Gene Bank.: AJ318490
- Procedimiento utilizado para su identificación: PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism)
- Referencia bibliográfica: Kaupe *et al* 2004.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):
- Descripción Nombre de la secuencia: DGAT1
 - Largo: F 20pb y R 17pb
 - Escala: 25 nmoles
 - Purificación: Standard
 - Secuencias:
DGAT1 (F): 5'-GCA CCA TCC TCT TCC TCA AG-3'
DGAT1 (R): 5'-GGA AGC GCT TTC GGA TG-3'ón de primers

Condiciones de la PCR

Reactivo	Cantidad
TAQ Polimerasa (Invitrogen 5U/μL, Código 11615010)	0,1
Buffer 1X (Incluido en TAQ)	2
MgCl ₂ (Incluido en TAQ)	0.6
dNTPs 10mM (GE Healthcare Life Sciences), 40-4065-51)	2
DMSO	1
BSA	3.2
DGAT1 (F)	2
DGAT1 (R)	2
H ₂ O Calidad molecular	6
DNA	0.1

Ciclo de amplificación

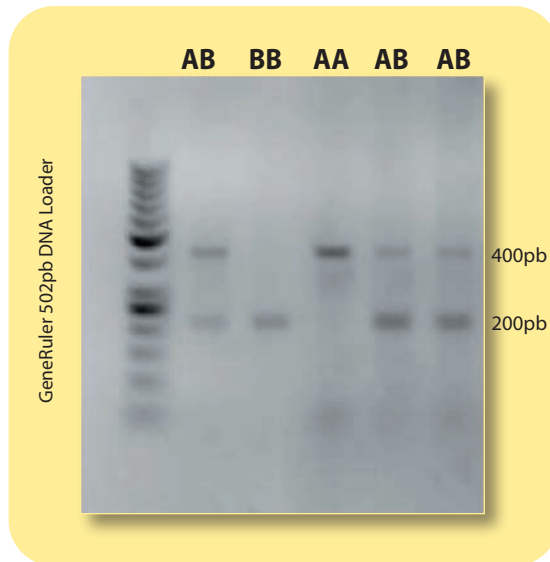


Digestión enzimática:

Reactivo	Cantidad (μL)
Enzima CfrI (EaeI) Fermentas, 200u. #ER0161	1
Buffer 10x Tango (incluido con la enzima)	1.5
H2O Calidad molecular	3
Producto de PCR	10
Temperatura de digestión	37°C
Tiempo de digestión	1.5 hrs

Genotipado.

El Genotípico se realiza en un gel de agarosa al 10% preparado en TAE1%, durante 1 hora a 5 V/cm, utilizando GenRuler 50pb DNA Ladder.



En el caso del gen de DGAT1, el genotipo infiltrante es el AA.

4.4. Proteína de unión a ácidos grasos 4 (FABP4).

La FABP4 es una proteína citoplasmática involucrada en el metabolismo lipídico y la adipogénesis músculo-específica por lo tanto su caracterización en diferentes

razas bovinas resulta un tema de suma importancia en la industria de la carne. Se ha observado que los animales que poseen la mutación analizada poseen una mayor capacidad de infiltrar grasa a nivel intramuscular (Kaikaus y col 1990, Michal y col 2006, Jiang y Michal, 2007 Barendse y col 2009).

Descripción de la mutación

- Tipo de mutación: Transversión C/G
- Posición 7516 de la acción Gene Bank: AAFC01136716
- Procedimiento utilizado para su identificación: PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism)Referentes bibliográficos:
- Referentes bibliográficos: Michal *et al* 2006
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):
- Descripción Nombre de la secuencia: FABP4
 - Largo: F 24pb y R 25pb
 - Escala: 25 nmoles
 - Purificación: Standard
 - Secuencias:
 - FABP4 (F): 5'- ATA TAG TCC ATA GGG TGG CAA AGA - 3'
 - FABP4 (R): 5'- AAC CTC TCT TTG AAT TCT CCA TTC T - 3'

Condiciones de la PCR

Reactivo	Cantidad
TAQ Polimerasa (Invitrogen 5U/μL, Código 11615010)	0,1
Buffer 1X (Incluido en TAQ)	2
MgCl ₂ (Incluido en TAQ)	0.6
dNTPs 10mM (GE Healthcare Life Sciences), 40-4065-51)	0.3
TG5U2 (F)	0.7
TG5D1 (R)	0.7
H ₂ O calidad molecular	14,6
DNA	1

Ciclo de amplificación

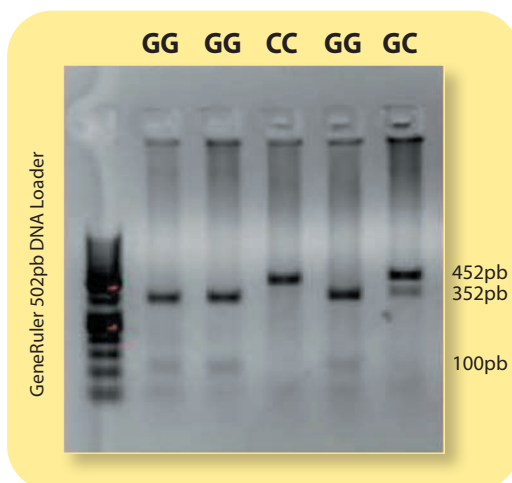
94°C	94°C	32C	72°C	72°C	
05:00	00:30	56°C 00:30	00:30	05:00	4°C ∞

Digestión enzimática:

Reactivo	Cantidad (μL)
Enzima MspA1I, Promega, 1000u. #R7021	0.4
Buffer C 10x (incluido con la enzima)	3
BSA	0.2
H2O Calidad molecular	10.8
Producto de PCR	15
Temperatura de digestión	37°C
Tiempo de digestión	2 hrs

Genotipado.

El Genotípico se realiza en un gel de agarosa al 10% preparado en TAE1%, durante 1 hora a 5 V/cm, utilizando GenRuler 50pb DNA Ladder.



En el caso del gen de FABP4, el genotipo infiltrante es el GG.

5. Selección genómica.

La selección genómica es una metodología que de forma pionera integra las tecnologías genómicas y las herramientas de la genética cuantitativa, propiciando un gran salto cualitativo en los sistemas de evaluación genética (Stermán y Aguirre 2019). Esta nueva técnica experimental viene rápidamente cambiando los paradigmas del mejoramiento genético de animales domésticos y plantas, causando una verdadera revolución en nuestra capacidad de prever fenotipos y con eso aumentar la precisión en la selección a una edad temprana, maximizando con ello la ganancia genética por unidad de tiempo (Resende *et al.*, 2010).

La técnica consiste en emplear paneles de alta densidad de polimorfismos de base única (SNP) (Nejati-Javaremi y col. 1997, Meuwissen y col. 2001). Esta innovadora metodología fue sugerida como una forma de aumentar la eficiencia y acelerar el mejoramiento genético. Los estudios de asociación del genoma amplio (GWAS), enfatizan la predicción simultánea (sin el uso de test de significancia para marcas individuales) de los efectos genéticos de millares de marcadores genéticos de DNA (SNP) dispersos en todo el genoma de un organismo, de forma a capturar los efectos de todos los loci (tanto de pequeño cuanto de gran efecto) y explicar toda la variación genética de un carácter cuantitativo (Stermán y Aguirre 2019).

La condición fundamental para eso es que haya desequilibrio de ligación⁴ a nivel poblacional, entre alelos de los marcadores y alelos de los genes que controlan el carácter. La predicción de los efectos genéticos es realizada con base en datos genotípicos y fenotípicos de individuos pertenecientes a una muestra de la población de selección (Resende *et al.* 2010). El uso de estas modernas técnicas que incorpora informaciones moleculares a las informaciones fenotípicas, han causado enorme impacto en las evaluaciones genéticas, pero, lo que realmente cambió con la evolución de los métodos de evaluación fue la precisión de las estimaciones. Con el aumento de dicha precisión del valor genético aditivo, los criadores pueden fallar mucho menos en la selección de reproductores y consecuentemente aumentar la velocidad de los procesos de ganancia genética (Stermán y Aguirre 2019).

⁴ Se produce cuando hay alelos (marcadores de ADN) que debido a su cercanía física en un cromosoma se presentan juntos de manera más frecuente de lo que se esperaría por azar.

El raciocinio que da soporte a la selección genómica en la producción animal, es que dada una densidad de marcadores suficientemente alta para cubrir el genoma dentro de un organismo, la mayoría de QTL (quantitative trait loci), que son las regiones del genoma que codifican características importantes, serán cubiertas y ligadas a algunos de esos marcadores en un fenómeno conocido como desequilibrio de ligación (linkage disequilibrium). Por lo tanto la suma de los efectos de todos los marcadores del tipo SNP, sería un buen indicador del mérito genético para selección de los candidatos para reproductores, permitiendo con ello tomar decisiones de selección tan pronto como las informaciones genómicas estén disponibles (Hayes *et al.* 2009; Santana *et al.* 2014). El uso de estas tecnologías para seleccionar los animales que serán utilizados como hembras de reemplazo y/o reproductores es conocido como selección genómica (GS) (Sterman y Aguirre 2019).

El uso de herramientas genómicas puede ayudar al criador a identificar machos y hembras para la reproducción aun en la edad joven y que tienen potencial para transmitir genes favorables para el mejoramiento de los rebaños. Con su uso serán alteradas las frecuencias de esos genes en detrimento de otros menos favorables o hasta desfavorables que existen en la población. Los marcadores son poderosas herramientas auxiliares de los procesos de selección (Ferraz *et al.* 2008) y en conjunto con las DEP serán de gran importancia para:

- Adquisición de toros, hembras, animales de reposición y hasta mismo lotes para engorda; Selección de animales que deberán ser utilizados con mayor intensidad, sea como donadores de semen o de ovocitos
- Selección de toros con habilidades especiales y sexo específicas que pueden servir como donadores de semen sexado, por ejemplo toros con PTA altos para producción de leche, proteína, grasa o bajo para CCS
- Selección de hembras que produzcan mayor sobrevivencia embrionaria y que tengan mayor producción de preñeces en las transferencias de embriones
- Orientar apareamientos de manera más objetiva
- Clasificación de animales en grupos de mejor desempeño con alimentación, medicación o vacunación diferenciada, son las nuevas ciencias que están naciendo: nutrigenómica, farmacogenómica, vacigenómica, etc.
- Identificación de reproductores a ser utilizados en mayor escala para producir carne de alta calidad, con mayor terneza y marmoleo para mercados cada vez más exigentes

- Orientar la compra de vaquillas de reposición y material genético como semen y embriones
- Anticiparse en el tiempo en la toma de decisiones, descartándose precozmente animales de menor productividad
- Selección por el color, por la presencia o no de cuernos en los descendientes
- Aceleración de los progreso genético por la selección de animales con evaluaciones genéticas (DEP o PTA) interesantes, jóvenes, sin progenie, pero con confiabilidad.

6. Consideraciones en el uso de herramientas genómica.

Toda especie de producción animal puede presentar variaciones en su material genético (ADN). Una de las más comunes es denominada polimorfismo de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés). Estas diferencias pueden estar relacionadas con la producción y calidad de sus productos, por lo que es deseable detectarlas y predecir sus efectos (Montaldo *et al.* 2012) Estas predicciones guían la selección y cruce de los padres más aptos genéticamente. Posteriormente, cuando nacen las crías, se monitorea si han heredado las variaciones deseadas en el ADN (INCyTU 2019) Así, se seleccionan sólo las crías que se lograron mejorar genéticamente para dedicarlas a la producción. Este método de selección genética puede reducir el tiempo de espera para evaluar si el animal es apto para la producción, hasta por cuatro años con respecto a la selección convencional mediante BLUP (INCyTU 2019), lo que disminuye considerablemente los costos de producción (Rothschild *et al.* 2014).

Sin embargo, es necesario disponer de cientos de miles, incluso millones de datos para realizar las evaluaciones genómicas con alta confiabilidad (INCyTU 2019).

El estudio de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) se refiere a la identificación simultánea de miles de variaciones del tipo SNP en el ADN, que impactan la producción ganadera. El GWAS se ha utilizado para mejorar la producción de leche, la calidad de la carne en reses o la composición corporal en cerdos. Al igual que en las evaluaciones genéticas, la selección genómica en la práctica tiene limitaciones en sus resultados (Rothschild *et al.* 2014)

Particularmente en Chile, el uso del GWAS puede ser limitado debido al reducido número de datos sobre las características del ganado y su progenie. Además, no se cuenta con esquemas para su registro sistemático indispensable para promover el uso de GWAS (Montaldo *et al.* 2012, INCyTU 2019)

Referencias.

- Barendse W. 1999. Assessing lipid metabolism. Int. Pat. Appl. PCT/ AU98/00882, Int Pat Publ WO 99/23248.
- Block SS, WR Butler, RA Ehrhardt, AW Bell, ME Van Amburgh, YR Boisclair. 2001. Decreased concentration of plasma leptin in periparturient dairy cows is caused by negative energy balance. *J Endocrinol* 171, 339-348.
- Buchanan FC, CJ Fitzsimmons, AG Van, TD Thue, DC Windkelman-Sim, SM Schmutz. 2002. Association of a missense mutation in the bovine leptin gene with carcass fat content and leptin mRNA levels. *Gen Sel Evol* 34, 105-116
- Casas E, SN White, SD Shackelford, TL Wheeler, M Koohmaraie, GL Bennett, TP Smith. 2007. Assessing the association of single nucleotide polymorphisms at the thyroglobulin gene with carcass traits in beef cattle. *J Anim Sci* 85, 2807-2814
- Ferraz, J. B. S., Eler, J.P., Meirelles, F.V., Balieiro, J.C.C. 2008. Aplicações práticas dos marcadores moleculares em zebuínos de corte e leite no Brasil. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.36, p.299 - 310.
- Gutiérrez J.P. 2010. Iniciación a la valoración genética animal. Metodología adaptada a EEES. Editorial Complutense. ISBN 978-84-9938-021-6. Madrid, España. 355pp.
- Grisart B, W Coppieters, F Farnir, L Karim, C Ford, P Berzi, N Cambisano, M Mni, S Reid, P Sirnon, R Spelman, M Georges, R Snell. 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 Res* 12, 222-231.
- Hayes B.J., Bowman P.J., Chamberlain A.J., Goddard M.E. 2009. Invited review: genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. *J Dairy Sci*, 92:433-443.

- Jiang Z, JJ Michal, 2007: Polymorphisms in Fatty Acid Binding Protein 4 ("FABP4") gene and their associations with measures of marbling and subcutaneous fat depth beef cattle. US Pat N° US2007/0020658 A1.
- Kaikaus RM., NM Bass, RK Ockner. 1990. Functions of fatty acid binding proteins. *Experientia* 46, 617-30.
- Kadokawa H, D Blache, Y Yamada, GB Martin. 2000. Relationships between changes in plasma concentrations of leptin before and after parturition and the timing of first post-partum ovulation in high-producing Holstein dairy cows. *Reprod Fertil Dev* 12, 405-411.
- Kononoff PJ, HM Deobald, EL Stewart, AD Laycock, FLS Marquess. 2005. The effect of a leptin single nucleotide polymorphism on quality grade, yield grade, and carcass weight of beef cattle. *J Anim Sci* 83, 927-932.
- Michal JJ, ZW Zhang, CT Gaskins, Z Jiang. 2006. The bovine fatty acid binding protein 4 gene is significantly associated with marbling and subcutaneous fat depth in Wagyu x Limousin F2 crosses. *Anim Gen* 37, 400-2.
- Montaldo H.H., Casas E., Sterman F. J.B. *et al.* 2012. *Animal Frontiers*. 2(1).
- Oficina de información científica y tecnológica para el congreso de La Unión (INCyTU). 2019. Selección de ganado para mejorar la producción. Nota INCyTU N° 035, Noviembre de 2019.
- Piñeira J., Río J., Floody H., Felmer R. 2012. Distribución de polimorfismos asociados al grado de infiltración de grasa intramuscular en siete razas bovinas de carne utilizadas en la Región de La Araucanía, Chile. *Arch Med Vet* 44, 43-52.
- Resende, M.D.V., Resende Jr., M.F.R., Aguiar, A.M.; Abad, J.I.M.; Missiaggia, A.A.; Sansaloni, C.; Petrolí, C.; Grattapaglia, D. *Computação da seleção genômica ampla (GWAS)*. Colombo: Embrapa Florestas, 2010. 79 p.
- Rothschild M.F. Plastow G.S, *et al.* *Livest. Sci.* 2014; 166:76-83.
- Santana, M.H.A., Utsunomiya, Y. T., Neves, H. H. R., Gomes, R.C.O, Garcia, J. F., Fukumasu, H., SILVA, S.L. e, Leme, P.R., Coutinho, L. L., Eler, J. P., Ferraz, J.B.S. 2014. Genome-wide association study for feedlot average daily gain in Nellore cattle (*Bos indicus*). *Journal of Animal Breeding and Genetics* (1986). , v.131, p.210 - 216, 2.
- Santos-Alvarez J, R Goberna, V Sánchez-Margalet. 1999. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 194, 6-11.

- Schenkel FS, SP Miller, X Ye, SS Moore, JD Nkrumah, C Li, J Yu, IB Mandell, JW Wilton, JL Williams, 2005. Association of single nucleotide polymorphisms in the leptin gene with carcass and meat quality traits of beef cattle. *Journal of Animal Science*, 83, 2009–2020.
- Sterman J. Aguirre E. 2019. Impacto de la Selección Genómica en el Mejoramiento Productivo del Ganado Bovino de Leche y Carne. BM Editores. Disponible en: <https://bmeditores.mx/ganaderia/impacto-de-la-seleccion-genomica-en-el-mejoramiento-productivo-del-ganado-bovino-de-leche-y-carne-2382/>
- Stone RT, SM Kappes, C Beattie. 1996. Two polymorphic microsatellites within an 18 kb genomic clone containing the bovine ob gene. *Anim Genetics* 27,(Suppl. 2), 64.
- Spelman RJ, CA Ford, P McElhinney, GC Gregory, RG. Snell. 2002. Characterization of the DGAT1 gene in the New Zealand dairy population. *J Dairy Sci* 85, 3514-3517.
- Thaller G, W Kramer, A Winter, B Kaupe, G Erhardt, R Fries. 2003a. Effects of DGAT1 variants on milk production traits in German cattle breeds. *J Anim Sci* 81, 1911-1918.
- Thaller G, C Kuhn, A Winter, G Ewald, O Bellmann, J Wegner, H Zuhlke, R Fries. 2003b. DGAT1, a new positional and functional candidate gene for intramuscular fat deposition in cattle. *Anim Genet* 34, 354-357.