



Diego

Fotografía cortesía: Ganadería Puerta Parra.

Identificación de genes asociados con la función reproductiva en el ganado lechero

Uso de genómica para mejorar fertilidad en ganado lechero

M. Sofia Ortega*

División de Ciencias Animales, Universidad de Misuri, 65211,
Columbia, MES, EE.UU.

Ponencia presentada en el 15° Simposio Internacional de Reproducción Bovina
Organizado por el Instituto de Reproducción Animal Cordoba. –IRAC-
Córdoba, Argentina. Agosto 2024.

La fertilidad es una característica compleja y está regulada en parte por la genética. En la vaca lechera, el mérito genético para la fertilidad y la producción está correlacionado negativamente, oscilando entre 0,35 y 0,60 (Boichard y Manfredi, 1994; VanRaden et al., 2004; Pritchard et al., 2013) y la intensa selección para la producción de leche durante las últimas cinco décadas ha sido una de las causas de una disminución en el mérito genético para la fertilidad en las razas lecheras (Butler, 2003). Sin embargo, durante la última década se han logrado mejoras en el rendimiento reproductivo de las vacas lecheras debido a los avances en el manejo reproductivo (Royal et al., 2000; Petersson et al., 2008), el mayor énfasis en la selección genética de los rasgos reproductivos (Normando y otros, 2014), e incorporación de la genómica a los esquemas de selección genética (García-Ruiz et al., 2016).

La mayoría de los rasgos reproductivos están controlados por muchos genes, cada uno de los cuales tiene un efecto pequeño. Esto se evidencia en los estudios de *asociación del genoma completo* (GWAS), en los que la variación genética de un rasgo se descompone en asociaciones con polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés). La baja heredabilidad característica de los rasgos reproductivos indica que

solo una pequeña proporción de la variación fenotípica se debe a las acciones aditivas de genes individuales, y que las estimaciones de confiabilidad de los valores genéticos tienden a ser bajas. Sin embargo, esto no significa que los rasgos reproductivos no estén bajo control genético; se han identificado muchos genes específicos que contienen mutaciones asociadas con la función reproductiva. Además, se han encontrado diferencias claras en fertilidad entre líneas genéticas de animales. Por ejemplo, en la raza Holstein, las vacas con mayor mérito genético para la fertilidad tuvieron menos servicios por concepción e intervalos más cortos desde el parto hasta la concepción en comparación con las vacas con bajo mérito genético para la fertilidad (Cummins et al., 2012a; Ortega et al., 2017a).

Características genéticas reproductivas en el ganado lechero

En los Estados Unidos, se utilizan tres características principales de fertilidad en hembras para las evaluaciones genéticas oficiales de ganado lechero: *tasa de preñez de hijas* (DPR), *tasa de concepción de vacas* (CCR) y *tasa de concepción de novillas* (HCR). DPR se define como el porcentaje de vacas elegibles para la reproducción que

quedan preñadas en cada período de 21 días (*es decir, durante un ciclo estral*). Conceptualmente, DPR es el producto de la tasa de detección de celo (*el porcentaje de vacas en celo que son detectadas en celo*) y la tasa de preñez por inseminación (*el porcentaje de vacas inseminadas que quedan preñadas*). En la práctica, DPR se calcula a partir del término días abiertos, que es el intervalo desde el parto hasta la concepción. La *capacidad de transmisión predicha* (PTA) para DPR y días abiertos son funciones casi lineales entre sí. Un aumento del 1% en PTA para DPR equivale a una disminución de 4 días en el PTA para días abiertos (VanRaden et al., 2003). La *tasa de concepción de vacas* se define como el porcentaje de vacas en lactancia que quedan preñadas después de cada servicio, mientras que HCR es la misma variable para novillas (VanRaden et al., 2004). La heredabilidad de estas características en Holstein varía entre 0.001 y 0.016 (Pryce et al., 2004; VanRaden et al., 2004; Kuhn et al., 2006). No obstante, la baja heredabilidad no ha impedido el progreso en la selección genética para la fertilidad. Durante los últimos 15 años, los valores de cría para DPR han mejorado, en parte como resultado de la inclusión de características de fertilidad en índices económicos como el mérito neto y mediante la inclusión de información genómica para el cálculo de valores de cría.

Tipos de mutaciones responsables de la variación genética en la reproducción

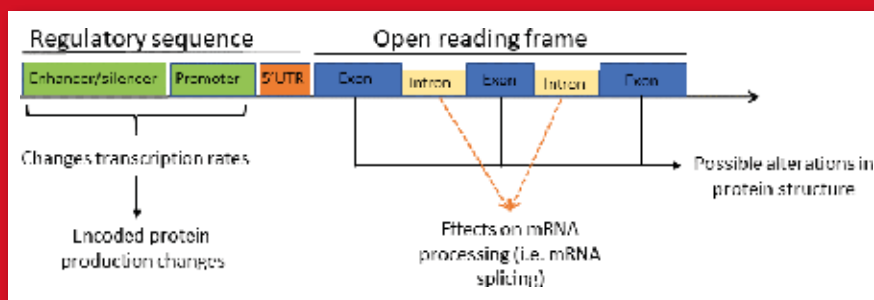
La variación genética es la base de la diversidad biológica en una población. En el genoma bovino, la longitud total de la secuencia es de 2.670.123.310 pares de bases (UMD 3.1.1). A partir de diciembre de 2017, se identificaron 102.499.615 SNP y 10.462 otras variaciones estructurales genéticas (>50 *pares de bases*) que incluyen deleciones/inserciones, variantes en el número de copias, duplicaciones, inversiones, translocaciones y arreglos cromosómicos complejos (Aken et al., 2017). Las mutaciones genéticas afectan en última instancia el proteoma del organismo, ya sea alterando las propiedades estructurales de una proteína o modificando la cantidad de proteína en tejidos específicos. La mayoría de los estudios genéticos se basan en la asociación de genotipos de SNP con un fenotipo específico. Cómo la ubicación física de una mutación en relación con las regiones codificantes y reguladoras de genes específicos puede causar variación en el fenotipo se ilustra en la *Figura 1*.

Enfoques para el descubrimiento de genes y la selección genética para la fertilidad

Estudios de asociación de todo el genoma

Los estudios de *asociación del genoma completo* (GWAS) se utilizan para localizar regiones genómicas que contribuyen a la variación genética de un rasgo. Este enfoque se basa en el desequilibrio de ligamiento, que se refiere a la asociación de cualquier par de alelos en diferentes loci. El desequilibrio de ligamiento existe porque los genes ubicados cercanamente en un cromosoma tienen más probabilidades de ser heredados juntos; es decir, los eventos de recombinación durante la meiosis tienen menos probabilidad de ocurrir entre dos loci cercanos que entre dos loci más distantes o en cromosomas diferentes.

Cífra 1. Posibles efectos de las mutaciones en relación con su ubicación dentro de una estructura genética.



En un GWAS típico, se examinan miles de SNP para determinar su asociación con la variación fenotípica de un rasgo, basándose en la suposición de que los SNP estudiados están en desequilibrio de ligamiento con la mutación. Existen ventajas y desventajas en los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) (Stringer et al., 2011; Riancho, 2012; Frąszczak y Szyda, 2016; Zondervan et al., 2016). Este enfoque es imparcial respecto al conocimiento previo del rasgo de interés. Además, la investigación de un gran número de SNP a lo largo del genoma puede revelar marcadores novedosos asociados con un rasgo.

Por otro lado, el gran número de pruebas estadísticas realizadas durante el análisis puede llevar a falsos positivos, por lo que son necesarios umbrales de significancia estrictos. Como resultado, los marcadores con efectos grandes tienen más probabilidades de ser detectados, mientras que algunos marcadores importantes con efectos menores pueden no alcanzar significancia. Para superar estos problemas, se requieren tamaños de muestra grandes para detectar asociaciones, especialmente cuando múltiples genes están involucrados en un rasgo. Una limitación de los GWAS es que, a menudo, los marcadores con asociaciones significativas con un rasgo están ubicados en regiones intergénicas, y aunque estén en ligamiento con la mutación causante, es difícil utilizar esta información para comprender la base de la variación genética del rasgo en cuestión (Stringer et al., 2011; Riancho, 2012; Frąszczak y Szyda, 2016; Zondervan et al., 2016). Otra limitación de los GWAS es la baja repetibilidad.

Ioannidis et al. (2011) recopilaron resultados de una serie de GWAS para enfermedades humanas y encontraron que la replicación de los marcadores encontrados por GWAS era alrededor del 1%. En ganado, el porcentaje de SNP significativos encontrados en una población que se repitieron en poblaciones independientes varió del 0% (Littlejohn et al., 2012) al 18% (Höglund et al., 2014). No obstante, con tamaños de muestra y pruebas estadísticas adecuadas, los GWAS pueden ser muy exitosos en la identificación de genes y regiones genómicas asociadas con características específicas. Por ejemplo, Cole et al. (2011) utilizaron una población de 1654 animales para identificar 1586 SNP distribuidos en 486 genes asociados con 31 características de producción, reproducción, salud y conformación corporal en vacas Holstein. A medida que se dispone de más datos, las oportunidades para validar estos estudios en diferentes poblaciones se vuelven viables; Liu et al. (2017) identificaron SNP en una población de Holstein en China, los cuales fueron posteriormente validados en una población separada de Holstein nórdicos. Una descripción detallada de los estudios de GWAS para la fertilidad femenina se puede encontrar en el trabajo de Fortes et al. (2013) y en la meta-reunión de Khatkar et al. (2014).

En ganado lechero, VanRaden et al. (2008) demostraron que la incorporación de datos de GWAS en las estimaciones genéticas puede mejorar la fiabilidad de estas estimaciones en comparación con las basadas en promedios de padres. Sin embargo, el grado de mejora dependió del rasgo, siendo mayor para las características

de producción (*incrementos en la fiabilidad del 23-43%*) que para la tasa de preñez de hijas (*DPR, 17%*; *Wiggans et al., 2011*). El menor aumento en *DPR* probablemente refleja la baja heredabilidad y el alto grado de poligenicidad. La inclusión de información genómica en los programas de mejora de ganado lechero ha sido de particular importancia en la industria de la inseminación artificial, permitiendo una selección más precisa de toros jóvenes y aumentando la tasa de avance genético (*García-Ruiz et al., 2016*). En ganado Holstein, durante los últimos 7 años, la inclusión de información genómica derivada de *GWAS* ha ayudado a reducir el intervalo generacional en los padres de toros de 6.8 a aproximadamente 2.5 años, ha incrementado los avances genéticos en la producción de leche de 50 a 109 kg por año y en la tasa de preñez de hijas de valores negativos cercanos a 0 a aproximadamente 0.3 (*García-Ruiz et al., 2016*).

Enfoque del gen candidato

Otro enfoque para el descubrimiento de genes es el uso de genes candidatos. Un gen candidato es cualquier gen que se cree contiene mutaciones responsables de un fenotipo específico. La identificación de estos genes puede basarse en varios métodos. El primero es buscar genes localizados cerca de marcadores genéticos identificados mediante estudios de asociación del genoma completo (*GWAS*). *Kirkpatrick y Morris (2015)* buscaron genes candidatos asociados con la tasa de ovulación en ganado. Después de realizar un *GWAS*, llevaron a cabo una secuenciación de Sanger de la región objetivo en el cromosoma 10, que incluía *SMAD3*, *SMAD6* e *IQCH*. Se identificaron un total de 30 *SNP* en estos genes, y un haplotipo compuesto por tres *SNP* (*dos en SMAD6 y uno en IQCH*) se asoció con una mayor tasa de ovulación en las crías de toros portadores de dicho haplotipo. Tras identificar un déficit de homocigotos para un haplotipo *JH1* asociado con una fertilidad reducida en Jersey mediante *GWAS*, la secuenciación realizada en toros Jersey reveló una mutación sin sentido en *CWC15*, la cual es letal

durante el embrión, ya que no hay individuos homocigotos presentes en la población (*Sonstegard et al., 2013*). Otro enfoque fue presentado por *Moore et al. (2016)*, quienes identificaron 58 genes candidatos para la regulación de la fertilidad buscando variantes genéticas en genes diferencialmente expresados en el endometrio y el cuerpo lúteo de vacas con buen o mal mérito genético para la fertilidad.

Alternativamente, los genes candidatos pueden ser identificados utilizando el conocimiento existente sobre las vías biológicas que controlan un rasgo y buscando *SNP* en los genes de esas vías. El grupo de *Khatib* en la Universidad de Wisconsin se ha centrado en utilizar el enfoque de genes candidatos para identificar genes asociados con el desarrollo embrionario. En un estudio, se identificaron *SNP* en ocho genes de la vía *POU1F1*: *POU1F1*, *GH*, *GHR*, *PRL*, *OPN*, *PRLR*, *STAT5A* y *UTMP* (*Khatib et al., 2009*). Se encontraron asociaciones significativas para un *SNP* en *OPN* y *STAT5A* con la tasa de fertilización, y para *SNP* en *GHR*, *STAT5A*, *PRLR* y *UTMP* con el desarrollo del embrión hasta la etapa de blastocisto. De manera similar, *Li et al. (2012)* evaluaron 25 genes del sistema de señalización *TGF β* . Se identificaron *SNP* en *IBD3* asociados con la tasa de fertilización, y un *SNP* en *BMP4* asociado con el desarrollo del embrión hasta la etapa de blastocisto. *Khatib et al. (2008a)* estudiaron la implicación de los *SNP* en *FGF2* sobre la supervivencia embrionaria debido al papel de *FGF2* en la regulación de la expresión de *IFNT* en el trofoblasto (*Michael et al., 2006*). Se identificó un *SNP* en el intrón de *FGF2* que estaba significativamente asociado con el desarrollo del embrión hasta la etapa de blastocisto (*Khatib et al., 2008a*). De manera similar, un *SNP* intrónico en *PGR* se asoció con la tasa de fertilización y el desarrollo embrionario hasta la etapa de blastocisto (*Driver et al., 2009*).

Las pruebas de asociación para genes candidatos tienen un poder estadístico relativamente alto, ya que el número de pruebas estadísticas independientes es menor que en los *GWAS* (*Amos et al., 2011*). A diferencia de los *GWAS*, donde los marcadores

genéticos pueden cambiar con el tiempo o entre razas debido a eventos de recombinación durante la meiosis, la asociación alélica entre una mutación funcional y un rasgo controlado genéticamente sería estable a lo largo del tiempo y más probable que se extienda a través de razas. Además, el conocimiento obtenido sobre el papel del gen en el control del rasgo podría llevar a una mejor comprensión de la funcionalidad del gen (*Zhu y Zhao, 2007*; *Weller y Ron, 2011*). Sin embargo, existen limitaciones en el enfoque de genes candidatos. Primero, no es fácil determinar si la asociación de un *SNP* en un gen candidato es causativa o está en desequilibrio de ligamiento con un *SNP* funcional cercano. La confianza en que un *SNP* es causativo aumenta si las mismas variantes genéticas tienen efectos similares en una población independiente. La mejor manera de verificar la funcionalidad de un *SNP* candidato suele ser impráctica para el ganado, a saber, el uso de tecnología de edición genética para producir animales con la mutación y evaluar su efecto en el fenotipo de interés. Otro problema del enfoque de genes candidatos es que es más útil para identificar mutaciones causativas en la región codificante de los genes. Sin embargo, gran parte de la variación genética se encuentra fuera de la región codificante, en la región reguladora del gen y en loci distantes involucrados en la regulación epigenética.

Secuenciación del genoma completo

La secuenciación del genoma completo examina el código genético entero de un individuo. La ventaja de utilizar la secuenciación del genoma completo es que permite la identificación de formas complejas de variación genética además de los *SNP*, incluyendo, por ejemplo, variaciones en el número de copias. Además, al usar la secuenciación completa, se elimina la dependencia del desequilibrio de ligamiento, ya que la mutación causativa está incluida en los datos generados (*Dae-twyler et al., 2014*). Haplotipos que afectan la fertilidad en razas lecheras, previamente identificados con el chip

SNP50 (VanRaden et al., 2011), fueron estudiados más a fondo utilizando datos de secuenciación del genoma completo por Fritz et al. (2013), quienes identificaron tres mutaciones novedosas con estructura de proteína dañada en los genes GART, SHBG y SLC37A2. Kadri et al. (2014), combinando la genotipificación inicial con el chip SNP50 y la secuenciación del genoma completo, identificaron una delección de 660 kb en el cromosoma 12 que incluye cuatro genes y es letal para el embrión en el ganado Nordic Red. Utilizando datos de secuenciación del genoma completo en 234 toros, se identificó una mutación en SMC2 como causativa de la pérdida embrionaria en el ganado (Daetwyler et al., 2014). Dado el rápido descenso en el costo de la secuenciación y el aumento en el número de animales para los cuales se dispone de secuencias del genoma completo, es probable que los enfoques de genoma completo para el descubrimiento de genes prevalezcan en el futuro.

Del genotipo a la función: una historia de fertilidad

La identificación de variantes genéticas asociadas con la reproducción puede proporcionar pistas para entender la regulación de la fertilidad. Cochran et al. (2013a) utilizaron un enfoque de genes candidatos para identificar genes asociados con la variación genética en la fertilidad femenina en toros Holstein. Los genes fueron identificados mediante una revisión de la literatura en busca de dos tipos de genes. El primer tipo consistía en genes bien conocidos por estar involucrados en procesos reproductivos como la esteroidogénesis, el desarrollo folicular y el desarrollo embrionario. El segundo tipo eran genes expresados diferencialmente entre diversas condiciones fisiológicas en tejidos involucrados en la función reproductiva. Ejemplos incluyen genes expresados diferencialmente en el endometrio de vacas en lactancia versus vacas secas, y genes expresados diferencialmente entre embriones producidos *in vitro* en comparación con embriones producidos *in vivo*. En cada gen candidato, se identificaron SNP y solo aquellos presentes

en la región codificante o en la región reguladora fueron seleccionados.

La lista final de SNP para el análisis incluyó 422 SNP candidatos novedosos (1 SNP por gen) y 12 SNP previamente asociados con la fertilidad en la literatura, incluyendo CAST (García et al., 2006), FGF2 (Khatib et al., 2010), FSHR (Yang et al., 2010), GHR (Waters et al., 2011), HSPA1L (Rosenkrans Jr. et al., 2010), ITGB5 (Feugang et al., 2009), LEP (Brickell et al., 2010), NLRP9 (Ponsuksili et al., 2006), PAPP2 (Luna-Nevarez et al., 2011), PGR (Driver et al., 2009), SERPINA14 (Khatib et al., 2007) y STAT5A (Khatib et al., 2008b). Se utilizó una población de 550 toros Holstein con mérito genético divergente para DPR, donde los toros con bajo DPR eran aquellos con un PTA de -2 o menor, y los toros con alto DPR tenían un PTA de +1.7 o mayor, para probar la asociación de los SNP con características de fertilidad (DPR, CCR y HCR). Se encontraron asociaciones significativas para 40 SNP con DPR, 22 con HCR y 33 con CCR. La función de los genes asociados con la fertilidad incluía la biosíntesis de esteroides, genes regulados por estrógenos y progesterona, y función inmunológica.

En un segundo estudio, los mismos SNP se probaron en 93 toros para asociarlos con la capacidad de fertilización de esperma y el desarrollo embrionario subsecuente *in vitro* (Cochran et al., 2013b). Se encontraron SNP en 12 genes asociados con el porcentaje de embriones segmentados que se convirtieron en blastocistos. De los genes que contenían SNP asociados con el porcentaje de embriones segmentados que se convirtieron en blastocistos, C1QB, MON1B, PARM1, PCCB, PMM2 y TBC1D24 estaban asociados con DPR; C1QB y PARM1 estaban asociados con HCR; y C1QB, MON1B, PARM1, PMM2, SLC18A2 y TBC1D24 estaban asociados con CCR.

Más recientemente, los SNP con asociaciones significativas con la fertilidad encontrados por Cochran et al. (2013a) fueron evaluados y validados en una población separada de vacas Holstein con mérito genético divergente para la fertilidad, seleccionándose vacas con un PTA alto (≥ 1.5) o bajo (≤ -1.0) para DPR. De 51 genes previamente

asociados con una o más estimaciones de fertilidad en toros, 22 estuvieron asociados con estimaciones genotípicas de fertilidad en la población de vacas (Ortega et al., 2016a). Además, los efectos de los SNP se asociaron con medidas fenotípicas de fertilidad, donde los animales que portaban variantes alélicas asociadas con un mayor mérito genético para la fertilidad también mostraron mediciones fenotípicas más favorables de fertilidad, generalmente teniendo tasas de concepción más altas, menos servicios por concepción y menos días abiertos (Ortega et al., 2017a). Por lo tanto, la selección para esos marcadores probablemente cambiará el rendimiento reproductivo real. La lista de SNP encontrados asociados con la fertilidad en estos estudios se puede encontrar en la Tabla 1.

Hubo un aumento modesto en la fiabilidad de la estimación genética para DPR (0.2%) cuando los SNP se incluyeron en los marcadores actualmente utilizados para el sistema nacional de evaluación genética (Ortega et al., 2016a). Este aumento se compara favorablemente con el aumento del 0.5% en fiabilidad causado por la adición de hasta 300,000 marcadores al chip SNP bovino de 50K (VanRaden et al., 2013). Estos hallazgos indican que los SNP estudiados explican una variación genética no completamente capturada por los GWAS y que los SNP son causativos o están en un mayor desequilibrio de ligamiento con las mutaciones causales que los marcadores distribuidos a lo largo del genoma.

Las funciones que se encontraban más representadas en los genes que contienen SNP repetidamente asociados con características reproductivas proporcionan una indicación de los procesos fisiológicos importantes para la variación en la función reproductiva entre vacas. Se identificaron 14 genes con SNP asociados con la fertilidad que estaban regulados por estrógeno y 6 por progesterona (Ortega et al., 2017a). Ambos esteroides son esenciales para la reproducción en mamíferos, y existen datos convincentes que indican la importancia de las concentraciones circulantes de hormonas esteroides para la fertilidad de las vacas. Las concentraciones de progesterona en los días 4-7

NUEVO

Ceftofeno[®]

Ceftiofur y Ketoprofeno
Suspensión Inyectable

Ceftofeno está indicado para procesos infecciosos causados por microorganismos sensibles a ceftiofur y que cursan con reacción inflamatoria, para bovinos, ovinos y caprinos.

APLICACIONES ESTRATÉGICAS

- Bienestar animal (una sola inyección controla la infección, la fiebre, el dolor y la inflamación).
- Facilidad de aplicación (una sola inyección controla la infección, la fiebre, el dolor y la inflamación).
- De elección en infecciones respiratorias, reproductivas y podales.
- Sin tiempo de retiro en leche.

DOSIS

- Bovinos, Ovinos, Caprinos: 1 mL/50kg/día por 3 a 5 días. Aplicar vía Intramuscular.



Reg Ica 10968-MV

Presentaciones: 50, 100 y 250 mL.

Periodo de Retiro:

Los bovinos, ovinos y caprinos tratados no deben sacrificarse para consumo humano hasta 3 días después de finalizado el tratamiento.



@Laboratorios Servinsumos S.A.
www.servinsumos.cc



LABORATORIOS
SERVINSUMOS

después de la inseminación artificial se han asociado positivamente con la tasa de gestación en terneras Holstein (Parr et al., 2012), y cuando el desarrollo folicular ocurre bajo concentraciones bajas de progesterona, se observa una reducción subsiguiente en la fertilidad (Bisnotto et al., 2010). Las concentraciones circulantes de esteroides pueden ser particularmente importantes en vacas lecheras de alta producción, ya que el catabolismo de esteroides está aumentado y las concentraciones circulantes de estrógeno y progesterona están disminuidas (Wiltbank et al., 2006, 2014). Se ha demostrado que las vacas con alto mérito genético para la fertilidad tienen cuerpos lúteos más grandes y mayores concentraciones circulantes de progesterona, así como una fertilidad fenotípica mejorada en comparación con las vacas con menor mérito genético para la fertilidad (Cummins et al., 2012a, b; Moore et al., 2014).

La otra función representada por los genes con *SNP* asociados con la reproducción fue la función inmune. Se encontraron seis genes asociados con la función inmune que estaban relacionados con medidas genéticas y fenotípicas de fertilidad (Ortega et al.,

2017a). La función inmune es un determinante importante de la fertilidad. Las vacas que padecen enfermedades posparto tienen una función reproductiva reducida, son más propensas a permanecer anovuladas, tienen tasas de gestación disminuidas y mayores pérdidas de gestación en comparación con las vacas sanas (Santos et al., 2011, 2016; Ribeiro et al., 2016). En otros estudios, varios de los genes expresados diferencialmente en el endometrio, el hígado y el músculo de vacas Holstein con mérito genético divergente para la fertilidad están involucrados en procesos inflamatorios (Moran et al., 2015, 2016). También hay evidencia de que las vacas pueden ser identificadas por su respuesta inmune (*respondedoras altas o bajas*), y esto está asociado con el riesgo de desarrollar enfermedades como la retención de placenta y la metritis, que impactan directamente en la función reproductiva (Thompson-Crispi et al., 2012).

Investigaciones adicionales sobre el *SNP* en *COQ9* proporcionaron evidencia indirecta de que la función de la proteína variaba con el genotipo (Ortega et al., 2017b). *COQ9* fue objeto de estudio adicional porque el *SNP* en este

gen explicaba el 3% de la variación genética en *DPR* en vacas Holstein (Ortega et al., 2016a). *COQ9* está involucrado en la biosíntesis de *COQ10* (Tran y Clarke, 2007; Ben-Meir et al., 2015), que es un componente crítico del sistema de transporte de electrones mitocondrial y que es necesario para la síntesis de *ATP* mitocondrial. La mutación de cambio de aminoácido estudiada causa un cambio en la estructura proteica predicha y se asoció con un cambio en la fosforilación oxidativa, como se refleja en las alteraciones en la función respiratoria mitocondrial. El alelo asociado con una fertilidad mejorada también se asoció con menores requisitos de sustrato para mantener la función celular basal y con una reducción de las fugas de protones del sistema de transporte de electrones. *COQ9* se expresa en tejidos reproductivos, y estas alteraciones podrían afectar la función de estos tejidos al mejorar la utilización de energía de las células. Además, debido a la reducción de las fugas de protones, el *SNP* podría afectar la producción de especies reactivas de oxígeno (Murphy, 2009; Jastroch et al., 2010). Trabajos experimentales adicionales en el oocito revelaron que la variante










Genélite

Embriones in vitro



-  Producción de embriones in vitro
-  Aspiración folicular
-  Transferencia de embriones
-  Asesorías y capacitaciones
-  Venta de genética

*Revolucionando la ganadería
de los Llanos Orientales.*



(+57) 310 423 2914



@genelite.lab



genelite.general@gmail.com

 **Yopal, Casanare.**

asociada con mayor fertilidad también se asociaba con un mayor número de copias de ADN mitocondrial, lo cual está asociado con la producción de *ATP* en el oocito, la maduración exitosa del oocito y la fertilización (Reynier et al., 2001; May-Panloup et al., 2005; Tsai y St. John, 2016). Por lo tanto, una de las razones de las diferencias en fertilidad entre los genotipos de *COQ9* podría residir en el alelo asociado con una fertilidad mejorada, que afecta la competencia del oocito debido a un mayor contenido mitocondrial.

Se realizó otro estudio para comprender el posible papel de 12 genes que contienen *SNP* previamente relacionados con la competencia del embrión para convertirse en blastocisto, según Cochran et al. (2013b). De los 12 genes, solo dos: *WBP1* y *PARM1*, mostraron una mayor expresión en el momento de la activación del genoma. Dado que las asociaciones previas se basaban en el genotipo de *SNP* paternal, estos fueron los genes más

propensos a representar efectos reales de los *SNP* en el desarrollo embrionario. Evaluaciones adicionales mostraron que el *SNP* en *WBP1* causaba cambios en la estructura proteica predicha. Al reducir la abundancia del transcript de este gen utilizando oligonucleótidos antisentido Gapmer, se reveló que *WBP1* desempeña un papel crítico en la formación del trofotodermo. *WBP1* es una proteína adaptadora de transmembrana única (Pei y Grishin, 2012) que funciona para unir una variedad de proteínas de señalización que contienen los dominios *WW1* o *WW2*. Entre estas se encuentran las proteínas *KIBRA*, *SAV1* y *YAP*, involucradas en la vía de señalización Hippo (Zhao et al., 2010). La señalización Hippo ha sido implicada en la diferenciación del blastocisto en el ratón (Nishioka et al., 2009; Lorthongpanich et al., 2013). El factor de transcripción *YAP* interactúa con *TEAD4* para inducir la transcripción de *CDX2*, que a su vez provoca la diferenciación de las células externas del blastocisto en

desarrollo en trofotodermo (Nishioka et al., 2009). Quizás los efectos del *SNP* en *WBP1* modifiquen las interacciones de *WBP1* con las proteínas de la vía de señalización Hippo.

También se proporcionó evidencia de que el *SNP* en la región promotora de *HSPA1L* mejora la termotolerancia en el embrión (Ortega et al., 2016b). Trabajos previos han asociado esta misma mutación con un aumento en la cría de terneros en ganado Brahman (Rosenkrans Jr. et al., 2010) y con un aumento en la transcripción de *HSPA1A/HSPA1L* (los primeros no distinguen entre los genes) en células expuestas a altas temperaturas (Basiricò et al., 2011). El estrés térmico es conocido por afectar la fertilidad, especialmente en ganado lechero, donde las vacas bajo estrés térmico muestran tasas de gestación y preñeces por IA reducidos (Gwazdauskas et al., 1973; Hansen y Aréchiga, 1999; Flamenbaum y Galon, 2010). En este estudio, la expresión de





El Mundo del Campo TV E.U



El Mundo del Campo NO SE DETIENE SE TRANSFORMA

ENCUÉNTRENOS EN:

www.elmundodelcampo.tv



Y EN LA APP:

EL MUNDO DEL CAMPO

(Disponible en: Google Play / App Store)

DONDE ENCONTRARÁN:

- * Programas habituales (nuevos)
- * Programas anteriores (archivo)
- * Transmisiones en vivo
- * Votadas de corriente
- * **La Revista Genética Bovina Colombiana**
- * Nuestras redes sociales



@elmundodelcampo

CONTÁCTENOS:



+57 3142962618

HSPA1A/HSPA1L fue alta en la etapa de 2 células del embrión bovino, y cuando los cigotos putativos fueron expuestos a choque térmico o condiciones de alta oxigenación, aquellos embriones que heredaron la mutación de delección en HSPA1L tuvieron una mayor supervivencia tras ser expuestos a condiciones adversas. Quizás la supervivencia embrionaria durante el estrés térmico podría mejorarse seleccionando genotipos termotolerantes.

En conjunto, esta serie de estudios demostró que la identificación de *SNP* en genes involucrados en procesos reproductivos puede llevar al descubrimiento de marcadores adicionales asociados con la variación genética en características reproductivas. La inclusión de estos marcadores en las evaluaciones genómicas actuales también puede aumentar la fiabilidad de las estimaciones genéticas para la fertilidad. El hecho de que los efectos de los *SNP* se repitieran frecuentemente entre dos poblaciones independientes de animales y que tanto el fenotipo como el genotipo se viesen afectados proporciona confianza en que la selección de estos marcadores mejorará el mérito genético para la fertilidad. Como se mostró para el *SNP* en *COQ9*, el uso de genes candidatos puede ofrecer perspectivas sobre la biología que subyace a la variación genética en fertilidad, y que esta comprensión puede conducir a intervenciones fisiológicas para mejorar la función reproductiva.

Observaciones finales

La introducción de la selección genómica en el ganado lechero ha incrementado las tasas de progreso genético, especialmente para características de baja heredabilidad como la fertilidad. El uso de GWAS como herramienta para la selección genómica ha sido muy exitoso en la mejora de la precisión de la selección genética en ganado lechero. El camino a seguir para el descubrimiento de genes dependerá de varios factores: la información disponible sobre el fenotipo o rasgo de interés, el tamaño de la población y el objetivo general del trabajo. Sin conocimientos previos sobre los genes involucrados en el fenotipo de interés, los GWAS son una herramienta poderosa para identificar regiones

Tabla 1. SNP asociado con características de fertilidad en más de un estudio de gen candidato¹


SNP id	Gene	Genotipo de la vaca ²			Genotipo de la vaca ²			Genotipo del toro ³		
		PR	SPC	DO	DPR	HCR	CCR	DPR	HCR	CCR
rs109967779	<i>ACAT2</i>				C		C	C		C
rs41766835	<i>APBB1</i>				G			G	G	G
rs133700190	<i>AP3B1</i>				T	T	T	T	T	T
rs109669573	<i>BCAS1</i>			C	C				C	
rs110217852	<i>BSP3</i>			A	A		A	A		
rs109332658	<i>C7H19orf60</i>				C		C	C		
rs135744058	<i>CACNA1D</i>					G		G	G	
rs137601357	<i>CAST</i>		T	T	T		T	T		T
rs109621328	<i>CD14</i>		C	C				C	C	
rs41711496	<i>CD40</i>					G	G	G		
rs133449166	<i>CSNK1E</i>				C	C		C	C	C
rs109137982	<i>FCER1G</i>	A	A	A	A					
rs43745234	<i>FSHR</i>	C							C	
rs41893756	<i>FUT1</i>		A	A	A		A	A		A
rs109262355	<i>FYB</i>		A	A					A	
rs109830880	<i>GCNT3</i>		T			T				
rs109711583	<i>HSD17B12</i>				G	G	G	G		
rs110828053	<i>HSD17B7</i>		C	C	C	C	C	C	C	C
rs110789098	<i>IBSP</i>	T				T	T			
rs111015912	<i>LDB3</i>		T					T	T	T
rs41256848	<i>LHCGR</i>		G		G					
rs134264563	<i>OCLN</i>		G	G	G		G	G		G
rs109813896	<i>PCCB</i>		C	C	C		C	C		
rs109629628	<i>PMM2</i>	G	G	G	G		G	G		G
rs133729105	<i>RABEP2</i>			G				G		G
rs110660625	<i>TBC1D24</i>	A	A	A	A			A		A

1. Se muestran los genes que contienen *SNP* en los que se observó una asociación significativa entre el *SNP* y uno o más características reproductivas en al menos dos estudios. La letra representa el alelo asociado con una reproducción superior. Los *SNP* significativos en más de un estudio pero en los que se asociaron diferentes alelos con una reproducción superior no están incluidos en la tabla; 2. Basado en la población de 2273 vacas Holstein. 3. Basado en una población de 550 toros Holstein de Cochran et al. (2013a). La tabla se reproduce del Journal of Dairy Science (Ortega et al., 2017a).

asociadas con el rasgo. Esto también podría aclarar genes candidatos para estudios adicionales, ya que los GWAS por sí mismos no están diseñados principalmente para iluminar la biología subyacente del fenotipo estudiado.

El uso de genes candidatos, a su vez, permite mejorar los paneles de *SNP* utilizados para las evaluaciones genéticas al encontrar marcadores con asociaciones más fuertes con las características de interés que pueden ser incluidos en los esquemas de evaluación genómica. Además, con la identificación de genes candidatos, se pueden desarrollar estudios funcionales que

impliquen edición genética o modificaciones por *knockout* para comprender la regulación precisa de la función reproductiva en el ganado.

A medida que disminuye el costo de la genotipificación, se vuelven disponibles más conjuntos de datos y datos de secuenciación del genoma completo que pueden ser utilizados para validar marcadores en diferentes poblaciones; y en el caso de la secuenciación, identificar mutaciones causales de los fenotipos de interés. 

Bibliografía disponible en:
geneticabovina.fer@gmail.com