



ASPECTOS DE LA GENÉTICA MOLECULAR CUNICOLA. (1ª Parte)

García M.L.¹, Peiró R.², Muelas R.¹, Argente M.J.¹

¹División de Producción Animal, Departamento de Tecnología Agroalimentaria. Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH), 03312 Orihuela, España.

²Unidad de Mejora Genética, Departamento de Ciencia Animal. Universidad Politécnica de Valencia (UPV), P.O. Box 22012, 46071 Valencia, España.



La metodología clásica utilizada para la selección de los mejores reproductores en la producción animal, en general, y en la cunicultura, en particular, ha sido la genética cuantitativa y la genética de poblaciones. Sin embargo, en los últimos años se ha desarrollado la genética molecular y han sido muchos los autores (Davis y DeNise, 1998; Wang, 2001; Totir *et al.*, 2004; Villanueva *et al.*, 2005) que la han propuesto como una metodología a utilizar de forma complementaria a la mejora genética clásica. El presente trabajo realiza una exposición teórica sobre los principios básicos, tanto de la genética cuantitativa como de la genética molecular. Este trabajo es complementario al presentado por Peiró *et al.* (2006) en el que se presenta un caso práctico de la utilización de la genética molecular en conejo.

LA MEJORA GENÉTICA ACTUAL.

La Mejora Genética Animal se define como la aplicación de la Genética a la Producción Animal con el fin de obtener de los animales domésticos una producción mayor, más eficiente

y de mejor calidad (Land, 1985).

Los caracteres de importancia en la producción cunícola, normalmente están controlados por muchos genes y están influidos por el ambiente. Los métodos de selección tradicionales se basan en la genética cuantitativa y la genética de poblaciones. Esta metodología de selección considera los efectos ambientales que influyen sistemáticamente sobre los caracteres, como por ejemplo la estación del año o el orden de parto, y toda la información disponible para evaluar un individuo, a través de los individuos emparentados con él y/o de los caracteres genéticamente correlacionados con el carácter que se quiere evaluar. La selección individual, los índices de selección o el BLUP son ejemplos de estas metodologías. Los avances que se consiguen son acumulativos generación tras generación, y además para que toda una población se beneficie no exige realizar la mejora sobre toda la población, sino que basta realizarla en los núcleos de selección ya que luego se difunde a las multiplicadoras y finalmente a las granjas de producción (Baselga y Blasco, 1989).

Actualmente la producción intensiva de conejos

GLOSARIO

ADN: molécula que contiene y transmite la información genética de los individuos. Está formada por dos cadenas complementarias de nucleótidos que se enrollan entre sí formando una doble hélice que se mantiene unida por enlaces de hidrógeno entre bases

complementarias. Los cuatro nucleótidos que forman el ADN contienen las bases adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T).

Aminoácidos: unidad de construcción con que se arman las proteínas. Existen veinte aminoácidos diferentes naturales, ensamblados en combinaciones diferentes para formar diferentes proteínas.

Alelo: cada una de las formas en las que se puede presentar un gen o de un marcador en un cromosoma. Los alelos que varían en secuencia tienen diferencias en el ADN, y por tanto pueden afectar de diferentes formas.

ARN: molécula que transmite la información existente en el DNA de la célula desde el núcleo hasta

está basada en un cruce a tres vías. Para ello, se cruzan dos líneas seleccionadas por caracteres maternos, cuyo objetivo de selección es, principalmente, el tamaño de camada al nacimiento o al destete, que producirán lo que habitualmente se llama hembra híbrida o cruzada. Posteriormente, esta hembra se cruza con un macho cárnico o finalizador, que procede de una línea seleccionada por velocidad de crecimiento o peso a una edad determinada (Baselga y Blasco, 1989). Por ello, el desarrollo de líneas maternas y paternas ha sido una actividad importante desarrollada desde mediados de la década de los 70 por el INRA en Francia, y el IRTA y la UPV en España (Gómez *et al.*, 1998). Mientras las líneas paternas se seleccionan individualmente, debido a que los caracteres de crecimiento tienen una heredabilidad media y se expresan en ambos sexos, la selección de las líneas maternas se realiza mediante índices familiares o mediante la metodología del modelo mixto (BLUP), debido a que los caracteres reproductivos tienen una baja heredabilidad y a que sólo se expresa en las hembras (Gómez y Santacreu, 1996). Tanto la selección individual como las evaluaciones genéticas se basan en modelos poligénicos, es decir, el carácter está regulado por muchos genes de efecto pequeño. Con estas metodologías se han obtenido respuestas a la selección que varían de 0,05 a 0,13 gazapos/generación en las líneas materna-

les (Gómez *et al.*, 1996; Rochambeau *et al.*, 1998; García y Baselga, 2002; Tudela *et al.*, 2003), y para la velocidad de crecimiento en el periodo de engorde de 0,45 a 1,23 g/día y por generación en las líneas paternas (Rochambeau *et al.*, 1989; Estany *et al.*, 1992; Moura *et al.*, 1997; Piles y Blasco, 2003; Sánchez *et al.*, 2004).

Aunque la selección ha conducido a una mejora en los diferentes caracteres de interés económico, realmente, no se conocen el número ni la localización de los genes que están afectando al carácter de interés, ni los efectos de cada uno de ellos, por lo que se podría decir que la "arquitectura" genética de los genes es como una "caja negra".

Durante los últimos 10-15 años han aparecido técnicas de análisis del ADN que permiten identificar genes. En el caso de las especies domésticas como el conejo, la genética molecular tiene como principal objetivo la identificación y caracterización de los genes responsables de la variabilidad de caracteres de interés productivo, como el tamaño de camada. Otro de los objetivos de la mejora genética es identificar genes que estén relacionados con las enfermedades hereditarias y la resistencia a enfermedades.

Para facilitar la lectura del trabajo, al finalizar el mismo se presenta un glosario de los principales conceptos utilizados.



las diferentes partes de la célula que son capaces de producir la proteína. Esta formada por cuatro nucleótidos: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y uracilo (U).

Codón: Tres bases en una secuencia de ADN o ARN, las cuales codifican a un aminoácido específico, que son las unidades que forman la proteína.

Cromosoma: estructura filamentosa constituida por la cromatina, que se produce como resultado del empaquetamiento del ADN y las proteínas. Se encuentran en el núcleo de las células y diferentes especies tienen diferente número y morfología de cromosomas: los seres humanos tenemos 23 pares de cromosomas mientras que el

conejo tiene 22.

Código genético (ACTG): correspondencia entre los tripletes de DNA (o RNA) y los aminoácidos que codifican. Por ejemplo, el codón TTT quiere decir fenilalanina, mientras que el codón TTA quiere decir leucina y GTA quiere decir valina. Cada uno de los veinte aminoácidos tiene su propio jue-

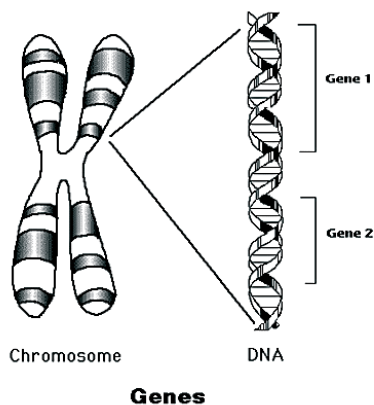


Figura 1. Los genes se sitúan a lo largo del cromosoma siempre en la misma posición.

¿QUÉ ES UN GEN?

Los genes son considerados como una unidad de almacenamiento de información, ya que ésta se transmite a su descendencia. La información genética de un individuo procede la mitad del padre y la otra mitad de la madre. Los genes están localizados en los cromosomas y se disponen en orden a lo largo de la cadena de ADN, de manera similar a una sarta de cuentas, por lo que cada gen ocupa en el cromosoma una posición determinada llamada locus, como se puede observar en la **figura 1**.

La función de la mayoría de los genes consiste en sintetizar una determinada proteína (proceso denominado traducción, ver **figura 2**) que realice una función concreta en la célula, es decir que ejecute las instrucciones del ADN mediante el código genético. La regulación de la síntesis de proteínas, y el control de su actividad, determinan el funcionamiento celular. Así,

cuando habitualmente se dice que se ha localizado un gen para una enfermedad, lo que generalmente significa es que se ha encontrado una región en alguno de los cromosomas que “codifica” a una proteína que contribuye de alguna manera a causar la enfermedad.

En un gen se pueden distinguir varias partes:

- **Secuencias codificadoras**, que se traducen en proteínas. Estas secuencias no son continuas en el ADN, sino que están divididas en fragmentos codificadores (exones), separados por secuencias no codificadoras (intrones).
- **Secuencias no transcritas**, como el promotor, donde se unen los enzimas que fabrican ARN (proceso denominado transcripción, ver **figura 2**) copiando la información del ADN.
- **Secuencias amplificadoras o inhibidoras**, situadas lejos del gen y que regulan su expresión al unirse a ellas ciertas moléculas (factores de la transcripción) que aceleran o retardan la transcripción.

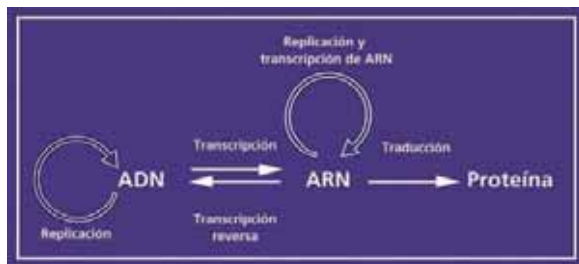


Figura 2. Esquema de la transcripción y de la traducción.

go de letras, lo cual constituye el código genético para todos esos aminoácidos.

F1: símbolo utilizado para representar la primera generación producida por el cruzamiento de dos poblaciones homocigotas (una dominante y otra recesiva) no relacionadas. Por tanto, todos los individuos son heterocigotos.

F2: símbolo utilizado para la segunda generación producida por el cruzamiento de dos individuos de la generación F1 (o heterocigotos).

Fenotipo: conjunto de rasgos o características observables en un individuo que está determinado por los genes y por el ambiente.

Gen: unidad física y funcional de

la herencia, que se pasa de padres a hijos. Los genes están compuestos por ADN y la mayoría de ellos contiene la información para elaborar una proteína específica. El ADN que conforma los genes almacena la información genética en el núcleo.

Genoma: colección completa de ADN de una célula que incluye



¿QUÉ ES UN MARCADOR MOLECULAR?

Los marcadores moleculares son secuencias de ADN más o menos cercanas a un gen. En general, interesa que los marcadores moleculares sean específicos para una sola zona del genoma, pues así sabemos que siempre estarán cerca los mismos genes, y también interesa que sean po-

limórficos, es decir, que tengan diferentes alelos entre los individuos de una población. Al igual que ocurre con los marcadores, también interesa que los genes tengan diferentes alelos, pues estas diferencias pueden explicar parte de la variación observada en un carácter. Por ejemplo, diferentes alelos de un gen producen variaciones en las características hereditarias tales como el color del pelo o el grupo sanguíneo.

Además también interesa que los marcadores estén repartidos a lo largo de todo el genoma. Si un marcador y un gen relacionado con un carácter de interés económico están muy próximos en un mismo cromosoma, estos tienden a heredarse conjuntamente, por lo que se considera que están ligados.

Un QTL (*Quantitative Trait Locus*) es una región del cromosoma que contiene uno o varios genes con un efecto significativo sobre un carácter cuantitativo de interés económico. Por ello, la búsqueda de QTL se basa en la asociación entre los diferentes alelos de un marcador y los diferentes fenotipos mediante lo que habitualmente se llama análisis de ligamiento. Los diseños experimentales más eficientes para localizar QTL son los que utilizan cruces entre líneas en las que están fijados los alelos alternativos en ambos loci, y generar una población F2 con el objetivo de deshacer el equilibrio de ligamiento de las líneas puras, para ver que si exis-



MAQUINARIA PARA MATADEROS DE CONEJOS

- Aturdidores
- Cortadora de manos
- Cortadora de pies
- Extractoras de piel
- Repeladoras de patas
- Descolgadoras de patas
- Cepillos limpiadores
- Colgadores
- Curvas
- Cadenas
- Piñones cadena
- Grupos motrices



MEVIR, S.A.
 Portugal, 3 - Polígono Industrial - Les Comes
 08700 IGUALADA (Barcelona)
 Tel.: 938 030 649 - Fax: 938 050 461
 mevirsa@mevirsa.com
 www.mevirsa.com

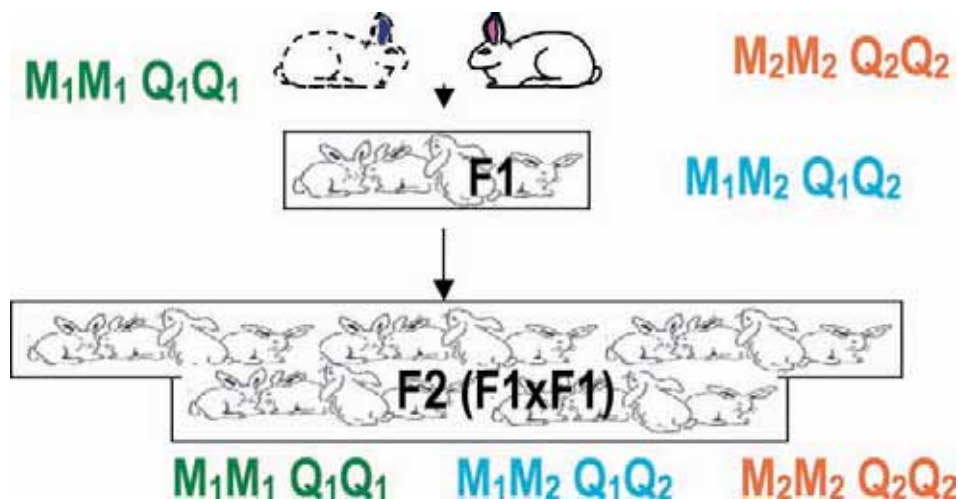


Figura 3. Genotipos y frecuencias en una F2 con un locus marcador (M) y un QTL ligado (Q).

te algún marcador ligado a algún gen de interés productivo. Preferiblemente, los alelos deberían estar en asociación, es decir, los alelos que aumenten el carácter deberían estar en homocigosis en una de las líneas parentales y los alelos que disminuyen el carácter en la otra. Por ello, una población F2 procedente del cruce de dos poblaciones seleccionadas de forma divergente para un determinado carácter de interés económico, es la población más eficiente para localizar QTL, pues en principio al proceder de un mismo origen, solo las frecuencias de los diferentes alelos de los genes relaciones con el carácter de selección se deberían haber modificado.

La **figura 3** ilustra el método para detectar un QTL mediante la asociación con un marcador, considerando un locus marcador con dos posibles alelos (M_1 y M_2) y un QTL con dos posibles alelos (Q_1 y Q_2). Si un marcador está ligado a un QTL existe una asociación entre las frecuencias del marcador y del genotipo del QTL y la media del carácter de interés productivo, si el

marcador no estuviese ligado al QTL no habría asociación entre las frecuencias de los genotipos y el marcador con la media del carácter. Por ello, asumiendo que el Q_1 es el alelo favorable, si el Marcador (M) y el QTL (Q) estuvieran ligados, el valor fenotípico de los animales $M_1M_1Q_1Q_1$ sería superior al valor fenotípico de los animales $M_2M_2Q_2Q_2$.

El INRA está desarrollando, mediante un proyecto que comenzó en el año 2001, el mapa genético del conejo (Chantry-Darmon *et al.*, 2004). La finalidad es obtener unos 150-200 marcadores moleculares distribuidos a lo largo de todo el genoma y simultáneamente establecer la posición de éstos en el cromosoma. A pesar de que los mapas genéticos difieren según la especie, existe un alto grado de similitud entre algunas especies, es decir, el orden en el que se encuentran los genes es más o menos parecido entre las especies según el grado de similitud. Por ello, los avances que se realicen en mapas mas avanzados como el humano, porcino o vacuno serán útiles para el del conejo. Evidentemente el desarrollo de un mapa genéti-

todos los genes y las secuencias no codificantes.

Genotipo: conjunto de los alelos de un individuo en uno, varios o todos sus loci.

Heterocigotos: individuo con alelos diferentes en uno o más loci de cromosomas homólogos.

Homocigoto: individuo con alelos idénticos en uno o más loci de

cromosomas homólogos.

Ligamiento: asociación de genes o marcadores genéticos que se encuentran contiguos en un cromosoma. Los genes y marcadores ligados tienden a heredarse juntos.

Locus: lugar del cromosoma donde está localizado un gen específico.

Mapa genético: muestra la se-

cuencia ordenada de los marcadores moleculares y de los genes conocidos de una especie, así como por las distancias que hay entre ellos.

Marcador molecular: segmento de ADN con una ubicación física identificable en un cromosoma, (bien porque produce un fenotipo característico o porque se puede

co es importante, y aporta información, pero esta no es la única forma de identificar genes de interés productivo, ya que se puede realizar desde diferentes aproximaciones, como son las siguientes:

- **gen candidato:** consiste en buscar polimorfismos en genes relacionados con la fisiología del carácter de interés.
- **clonación por posición:** consiste en el análisis de ligamiento con marcadores distribuidos a lo largo del genoma, para caracterizar el gen en función de la posición en el mapa genético (búsqueda de QTLs).
- **genes candidatos por posición:** es una combinación de los dos anteriores. La selección del gen se realiza en función de la fisiología del carácter y de la posición cromosómica, que coincide con la posición en donde se ha localizado un QTL por análisis de ligamiento. Es la más utilizada en las especies domesticas.

¿POR QUÉ UTILIZAR LA GENÉTICA MOLECULAR?

Las principales razones por las que usar la genética molecular son las siguientes:

- Asumiendo que no hay un error en el genotipo de los animales, la información molecular no está afectada por los efectos ambientales, tales como el orden de parto, o la época del año en la que se produce el parto.
- Se puede disponer de la información molecular en etapas post-natales del animal, pero también pre-natales, por lo que permitiría una selección más temprana y por tanto, un menor intervalo generacional.
- Se dispone de información molecular de todos los animales que forman parte de la población, lo que es especialmente importante en el caso de caracteres que solo se expresen en un sexo (como el tamaño de camada), caracteres caros de medir o aquellos que requieren el sacrificio del animal (en el caso del porcino, caracteres relaciones con la canal).

estudiar por métodos moleculares). Puede ser un gen o puede ser alguna sección del ADN sin función conocida. Dado que los segmentos del ADN que se encuentran contiguos en un cromosoma tienden a heredarse juntos, los marcadores se utilizan a menudo para el mapeo genético como el primer paso para encontrar la posición e identidad de un gen.

Mutación: cambio o alteración en el ADN estable. En la mayoría de los casos estos no tienen nin-

¿CÓMO PODRÍAN SER LOS PROGRAMAS GENÉTICOS EN UN FUTURO?

Debido a los avances en la genética molecular, se abre una nueva posibilidad de utilizar la denominada **selección asistida por marcadores (MAS)**, es decir, seleccionar a los animales en función de un/os determinado/s genes relaciones con el carácter de interés. Aunque la posible aplicación del MAS esta cambiando a lo largo de los años, actualmente la mayoría de los investigadores creen que se deberán adaptar los sistemas actuales de evaluación genética, que se basan en modelos poligénicos, para poder tener en cuenta no solo el efecto poligénico (muchos genes de efecto pequeño) sino también la información de un pequeño numero de genes mayores (MAS).

Por ejemplo, en caracteres de baja heredabilidad como el tamaño de camada, esta claro que el BLUP es un método eficaz y flexible, por lo que no parece razonable remplazarlo. Sin embargo, se debería integrar la información molecular en el ámbito de la genética cuantitativa, de manera que se optimizara la respuesta genética. Se estima que el uso del MAS junto a las

MATERIAL PARA INSEMINACIÓN
Ebronatura
 DIVISIÓN CUNICULTURA
 Centro de Inseminación Artificial

Mayor Rentabilidad

- Gazapos con menos coste de producción

Calidad Garantizada

- Semen de calidad sanitaria controlada
- Máxima fertilidad por parto y mayor velocidad de crecimiento (genética Hyplus)

Asesoramiento

- Técnico
- Reproductivo

Somos profesionales de la Inseminación Cunicola ¡Llámenos! y disfrute de más tiempo libre

Carretera Calatayud, s/n • 50720 EL BURGO DE EBRO • Zaragoza
 Telé/ Fax: 976 105 918 • e-mail: ebronatura@ebronatura.com
 General Aguirre, Nº 3, 4º C • 13001 CHUQUO REAL
 Telé: 926 222 392 • Móvil: 610 444 267 • Fax: 926 217 506 • e-mail: mariamartin@ebronatura.com



extrona

La Investigación y Desarrollo

Jaulas ergonómicas y polivalentes
concebidas para el
preparadas para madres, ma



MEGAMATIC



MEGA SEMI-MATIC



MEGA BABY-MATIC

**CALIDAD - ECO
RENTABILIDAD**

**LA APUESTA FIRME
EXTRONA**

Extrona presente en todo el mundo

Solicitud de información y catálogo: 93 733 67 71

75 años de experiencia nos avalan

al servicio de la Cunicultura.

entes con y sin automatismos
manejo en bandas,
chos, engorde e inseminación.



MEGA BASIC-10



MEGA BASIC-5

**NOMÍA
DAD**

ME DE



Armario para cuadro eléctrico y equipos agua

Sección agua preparada para:

Conjunto de descalcificación (nos permite tener las tuberías y los bebederos libres de cal)
Dosificador de multi-producto (podemos mezclar con el agua diferentes productos a la vez)

Sección cuadro eléctrico:

Con pantalla táctil
Control de todos los sistemas de alimentación
Control de los silos
Control del sistema de limpieza
Control de aspiración
Control de lactancia automática

Especialistas en jaulas y accesorios para el montaje de granjas

Poligon Industrial "Can Mir" Ctra. de Terrassa a Viladecavalls Km. 2'800
08232 Viladecavalls (Barcelona) Spain · Tel. + 34 93 788 58 66 fax +34 93 789 26 19
e-mail. ventas@extrona.com · web: www.extrona.com

evaluaciones genéticas actuales incrementaría en un 10% las respuestas a la selección (Meuwissen and Goddard, 1996).

A la hora de incorporar la información molecular a los actuales sistemas de evaluación genética también se debe considerar el coste adicional que suponen los análisis moleculares. El desarrollo de protocolos automatizados de análisis molecular y la robotización en los laboratorios permitirán la realización de un elevado número de análisis de genes y marcadores a costes razonables que indudablemente contribuirán a la mejora genética.



BIBLIOGRAFIA

BASELGA M., BLASCO A. (1989) Mejora genética del conejo de producción de carne. Ed. Mundi-prensa. Madrid.

CHANTRY-DARMON C., HAYES H., ALLAIN D., PENA B., URIEN C., BERTAUD M., ROCHAMBEAU H. DE., ROGEL-GAILLARD C. (2004) 8th World Rabbit Congress. Puebla. Mexico.

Davis G.P., DeNise S.K. (1998) *J. Anim. Sci.* 76:2331-2339.

ESTANY J., CAMACHO J., BASELGA M., BLASCO A. (1992) *Genet. Sel. Evol.* 24:527-537.

GARCÍA M.L., BASELGA M. (2002) *Livest. Prod. Sci.*, 78:91-98.

GÓMEZ E.A., RAFEL O., RAMON J., BASELGA M. (1996) 6th World Rabbit Congress 2:289-292.

GÓMEZ E.A., SANTACREU M. (1996) *ITEA* 92(A):142-154.

GÓMEZ, E.A., BASELGA, M., RAFEL, O., GARCÍA, M.L., RAMON, J. (1998) 2nd Internacional Conference on Rabbit Production in Hot Climates. Adana. Turquia.

LAND, R. (1985) Knowledge for animal breeding. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 310:243-289.

MEUWISSEN T.H.E., GODDARD M.E. (1996) *Genet. Sel. Evol.* 28:161-176.

MOURA A.S.A.M.T., KAPS M., VOGT D.W., LAMBERSON W.R.

(1997) *J. Anim. Sci.* 75:2350-2354.

PEIRÓ R., GARCÍA, M.L., AGEA, I., ARGENTE, M.J. (2006) Boletín de cunicultura (en prensa).

PILES M, BLASCO A. (2003) *World Rabbit Sci.* 11:53-62.

ROCHAMBEAU H., DE LA FUENTE L.F., ROUVIER R., OUHA-YOUN J. (1989) *Genet. Sel. Evol.* 21:527-546.

ROCHAMBEAU H., DUZERT R., TUDELA F. (1998) 6th Congress on Genetics Applied to Livestock Production 26:112-115.

SÁNCHEZ J.P., BASELGA, M., SILVESTRE, M.A., SAHUQUILLO, J. (2004) 8th World Rabbit Congress. Puebla. México.

TOTIR L.R., FERNANDO R.L., DEKKERS J.C., FERNANDEZ S.A., GULDBRANDTSEN B. (2004) *Genet. Sel. Evol.* 36:29-48.

TUDELA F., HURTAUD J., GARREAU H., ROCHAMBEAU H. (2003) 10èmes Jour. Rech. Cunicole 53-56.

VILLANUEVA B., PONG-WONG R., FERNANDEZ J., TORO M.A. (2005) *J. Anim. Sci.* 83:1747-1452.

WANG J. (2001) *Genetics* 157:867-874.

gún efecto (mutación o sustitución silenciosa) sin embargo una mutación puede mejorar o empeorar alguna de las características.

Nucleótido: unidad estructural del ADN o del ARN. Un nucleótido consta de una base nitrogenada, una molécula de azúcar (pentosa) y una de ácido fosfórico. Hay cuatro nucleótidos diferentes en el ADN: adenina (A), citosina (C), guanina (G) y timina (T). En el ARN también hay

4 nucleótidos pero en lugar de la timina está el nucleótido llamado uracilo (U).

Polimorfismo: la existencia de dos o más alelos de un gen.

Proteína: molécula compuesta por una o más cadenas de aminoácidos, las cuales desempeñan diferentes actividades en la célula. Los genes que estudiamos codifican las proteínas, lo cual significa que las proteínas se hacen por la secuencia de estos genes y sabemos que cuan-

do las proteínas tienen una secuencia alterada pueden ocasionar cambios.

QTL (Quantitative Trait Locus): región del cromosoma que contiene uno o varios genes con un efecto significativo sobre un carácter cuantitativo de interés económico.

Secuenciación del ADN: proceso por el cual se establece el orden preciso de bases a lo largo de una cadena de ADN.