

ARTÍCULO DE REVISIÓN /
AUTOR INVITADO

Javier Cañón¹

ABSTRACT

Using molecular information in animal improvement programs

Genomics is a sub-discipline of genetics aimed at the molecular characterisation of complete genomes; this has meant that great quantity of work has been carried out over the last few years on almost all species of domestic animals for localising chromosome regions which could affect traits having the greatest economic interest for animal production. This article reviews genomic strategies which, together with quantitative genetic methodologies, are being applied in animal improvement programs. Quantitative Trait Loci (QTL) detection or Economic Trait Loci (ETL) is one such strategy, the terms referring to DNA regions having a significant effect on one or several phenotypical characteristics. Incorporating the information provided by advances made in genomics into traditional improvement programs represent the beginning of a new selection approach using quantitative genetic tools, more generally known as Marker-Assisted Selection (MAS). The considerable increase in molecular information which could be used in domestic animal improvement programs is also analysed, as are those agents traditionally implicated in selection such as breeders' associations and national or regional genetic evaluation centres which might have total or restricted access to the results of molecular genetics' studies.

Key words: quantitative trait loci (QTL), economic trait loci (ETL), marker-assisted selection (MAS), animal improvement.

Recibido: abril 4 de 2006.
Aceptado: junio 24 de 2006.

1. Investigador Principal. Laboratorio de Genética, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid (España). e-mail: jcanon@vet.ucm.es; http://www.ucm.es/info/genetvet

Utilización de información molecular en programas de mejoramiento animal

RESUMEN

La genómica es la subdisciplina de la genética que tiene por objeto la caracterización molecular de genomas completos; así, desde hace algunos años se han llevado a cabo múltiples trabajos en casi todas las especies de animales domésticos con el fin de localizar regiones cromosómicas que pueden afectar los caracteres de mayor interés económico en la producción animal. En el presente artículo se revisan estrategias de genómica que, en combinación con las metodologías de genética cuantitativa, se están aplicando en programas de mejoramiento animal. Una de dichas estrategias es la detección de QTL (*Quantitative Trait Loci*) o ETL (*Economic Trait Loci*), términos que se refieren a regiones de ADN que ejercen un efecto significativo sobre una o varias características fenotípicas. Además, se muestra que la incorporación de la información que proporcionan los avances en genómica en los programas de mejoramiento tradicionales comienza a ser una realidad que se lleva a cabo mediante herramientas de genética cuantitativa, lo que se denomina de una forma genérica 'selección asistida por marcadores' (MAS, *Marker Assisted Selection*). Por último, se hace un análisis sobre el considerable incremento de la información molecular que puede ser utilizada en programas de mejoramiento de animales domésticos, y cómo los agentes tradicionalmente implicados en procesos de selección, como las asociaciones de criadores y los centros nacionales o regionales de evaluación genética, pueden tener acceso, total o restringido, a los resultados de los estudios de genética molecular.

Palabras clave: QTL, ETL, selección asistida por marcadores, mejoramiento animal.

INTRODUCCIÓN

CASI DESDE EL NACIMIENTO de la genética como ciencia, a principios del siglo XX, se constituyeron dos tendencias que se diferenciaban, tanto en el tipo de caracteres de que se ocupaban, como en el nivel en el que planteaban el estudio de los genes; así mismo, como suele ocurrir con frecuencia mantuvieron agrios enfrentamientos. Estas dos tendencias fueron, en primer lugar, la escuela estadística o biométrica liderada por Galton y sus seguidores, entre ellos Weldon, quien llegó a dudar de la universalidad de las hipótesis de Mendel, y Pearson, cuyo objetivo eran los caracteres de distribución continua como el peso o la estatura, los cuales son de herencia compleja. Por su parte, la escuela experimental o mendeliana liderada por Bateson y sus seguidores se ocupaba de los caracteres de herencia simple o, como los llamaba Pearson, de herencia exclusiva. El trabajo desarrollado durante el primer tercio del siglo XX por Fisher, Haldane y Wright logró la coalescencia de ambas escuelas, al menos desde una perspectiva formal; a partir de ello surgieron la genética cuantitativa y la genética de poblaciones, que se ocuparon de la herencia de los

caracteres complejos y de la composición genética de las poblaciones, respectivamente.

La mayoría de los caracteres de interés en animales domésticos son variables cuantitativas, es decir, son el resultado de la interacción entre factores ambientales y un elevado número de genes, de tal manera que su distribución estadística es una variable continua. Este es el caso de caracteres como el rendimiento lechero, la velocidad del crecimiento, el peso a una edad determinada o el rendimiento de la canal. Existen también caracteres de interés que, pese a manifestarse como una variable estadística discreta, se consideran cuantitativos porque siguen un modelo de herencia compleja, con múltiples genes que actúan simultáneamente modulados por factores ambientales; este es el caso de muchas de las enfermedades que afectan a los animales domésticos, del tamaño de camada, la agresividad o la mortalidad. La mayoría de estos caracteres manifiestan un nivel de heredabilidad suficiente como para poder ser modificados mediante herramientas clásicas de selección genética en el contexto de programas de mejoramiento (Hazel, 1943).

Dos son los elementos fundamentales que condicionan las posibilidades de progreso genético en un esquema de mejora animal: la eficiencia y magnitud del acopio de datos fenotípicos (a millones de vacas se les registra mensualmente su producción lechera) y el registro genealógico, que permite establecer la conexión genética de toda la información fenotípica recogida en el esquema de mejora.

Los métodos de genética cuantitativa han permitido lograr espectaculares incrementos de productividad en todas las especies en las que se han aplicado durante los últimos 40 años. Así, por ejemplo, se ha duplicado la cantidad de leche que produce una vaca, una cerda produce un 50% más de lechones y éstos comen un 30% menos para producir un 30% más de carne magra, mientras que un pollo ha multiplicado por tres su peso a la misma edad. Estos éxitos, logrados con la casi exclusiva aplicación de genética cuantitativa, es una de las causas que han contribuido a descuidar —a diferencia de lo que ocurrió con la genética vegetal o con la genética humana—, la inversión y el desarrollo de otras áreas de la genética; así, hasta años muy recientes prevalecía una posición escéptica sobre la eficiencia de la biotecnología en la producción ganadera.

Sin embargo, las iniciativas llevadas a cabo a propósito de los proyectos para secuenciar el genoma humano actuaron como catalizador para concitar el interés de los genéticos hacia la genómica animal en los últimos 15 años. La genómica es una subdisciplina de la genética que tiene por objeto la caracterización molecular de genomas completos; surgió de la integración de las cinco áreas tradicionales de genética: la genética mendeliana, la citogenética, la genética molecular, la genética de poblaciones y la genética cuantitativa, además de un uso intensivo de nuevas tecnologías de informática y robótica. Con ello se ha logrado publicar en años recientes los borradores del genoma completo de tres especies domésticas: *Gallus domesticus*, *Canis familiares* y *Bos taurus*. La secuenciación del genoma bovino comenzó en diciembre de 2003 con muestras proporcionadas por ejemplares de la raza Hereford; posteriormente se llevaron a cabo secuenciaciones con menor grado de precisión en otras razas bovinas como Holstein, Angus, Jersey, Limousin,

Norwegian Red y Brahman. En octubre de 2004 se anunció la disponibilidad en bases de datos públicas del primer borrador del genoma bovino. Este esfuerzo internacional fue realizado por organismos como el Instituto Nacional para la Investigación del Genoma Humano (NHGRI), el Ministerio de Agricultura de los Estados Unidos, el Estado de Texas, el consorcio Genome Canada a través de Genome British Columbia, diversas organizaciones de investigación y desarrollo de Australia y Nueva Zelanda, así como fundaciones ubicadas principalmente en EU. Este primer borrador del genoma bovino se basó en multitud de fragmentos de ADN que representan unas 3,3 veces el genoma completo y se halla disponible en las siguientes direcciones:

- GenBank (<http://www.ncbi.nih.gov/Genbank>) en NIH's National Center for Biotechnology Information (NCBI).
- EMBL Bank (<http://www.ebi.ac.uk/embl/index.html>) en European Molecular Biology.
- Laboratory's Nucleotide Sequence Database y DNA Data Bank of Japan (<http://www.ddbj.nigh.ac.jp>).
- NCBI's Map Viewer (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview/>).
- UCSC Genome Browser (<http://www.genome.ucsc.edu/>) en la University of California de Santa Cruz.
- Ensembl Genome Browser (<http://www.ensembl.org>) en Wellcome Trust Sanger Institute in Cambridge, England.

IDENTIFICACIÓN DE QTLs, ETLs Y GENES DE INTERÉS

Los acrónimos QTLs (por *Quantitative Trait Loci*) y ETLs (por *Economic Trait Loci*) se refieren a ciertas regiones del ADN que ejercen un efecto significativo sobre uno o varios fenotipos. Durante los años 90 se llevaron a cabo en casi todas las especies de animales domésticos multitud de trabajos con el fin de localizar regiones cromosómicas que pudieran afectar a los caracteres de interés económico en producción animal. Las estrategias para detectar los QTLs son numerosas y podrían clasificarse de muchas formas. Se revisarán brevemente algunas de estas estrategias, ordenadas en función del tipo de población que se utiliza y de los mar-

cadores que se analicen simultáneamente (Lynch y Walsh, 1998).

Los QTLs pueden ser detectados en poblaciones experimentales generadas con este objetivo, como es el caso de los diseños F2 y en general Fn, los retrocruzamientos de la F1 con líneas parentales, líneas cruzadas durante varias generaciones (*advanced intercross lines*), las líneas recombinantes endogámicas que se obtienen a partir de la F1 y que derivan en elevados niveles de consanguinidad por apareamiento repetido entre hermanos o las líneas dobles haploides obtenidas a partir de gametos de la F1. A pesar que los diseños F2 son más eficientes para detectar QTLs que los retrocruzamientos, ello no implica que la detección de QTLs resulte una tarea sencilla; por ejemplo, Knott y Haley (1992) señalan la necesidad de utilizar 1.000 animales F2 para detectar un QTL que explica el 11 % de la variabilidad del carácter con una precisión de ± 4 cM (centimorgans, ~ 4 millones de pares de bases).

En todos estos diseños el objetivo es explotar el desequilibrio de ligamiento que se genera en la F1 como consecuencia del cruzamiento de líneas genéticamente alejadas. Estos experimentos del tipo Fn o retrocruzamientos sólo han sido utilizados con una cierta frecuencia en determinadas especies de animales domésticos. Así, en ganado porcino se han utilizado F2 provenientes del cruzamiento entre jabalí y Large White (Andersson *et al.*, 1994) o entre cerdo Ibérico y Landrace (Ovilo *et al.*, 2000). En bovinos hay muchos ejemplos de utilización de este diseño, sobre todo para detectar QTLs relacionados con caracteres de producción de carne; así por ejemplo, Charolaise con Brahman (Hetzel *et al.*, 1997), Brahman con Angus (Taylor *et al.*, 1996) o Piedmontese con Angus (Casas *et al.*, 2000) entre otros. Aunque con menos frecuencia, también se ha utilizado este diseño F2 en razas de leche y carne como por ejemplo, Jersey y Limousin (Morris *et al.*, 2001) o Holstein y Charolaise. No debemos olvidar que los QTLs detectados mediante estos diseños reflejan las diferencias entre las razas o líneas implicadas en los análisis, por lo que la utilización de este tipo de diseño para localizar QTLs tiene el inconveniente que la información obtenida no es directamente aplicable a ninguna población de raza pura, siendo necesarios trabajos previos de validación del comportamiento de los QTLs detec-

Tabla 1. Caracteres que pueden ser seleccionados para que la aplicación *The bovine QTL viewer* muestre la ubicación de los QTLs en los cromosomas.

| | | | |
|--|--|--|---|
| Adjusted Fat | Adjusted Weaning weight | Adjusted Yearling weight | Angularity |
| Average Daily Gain on feed | Backfat EBV | Birth Weight | Body |
| Body Depth | BWF scaled by BWI | Canonical conformation trait 10 | Canonical conformation trait 12 |
| Canonical conformation trait 2 | Canonical conformation trait 3 | Canonical conformation trait 4 | Canonical conformation trait 5 |
| Canonical conformation trait 6 | Canonical conformation trait 8 | Canonical conformation trait 9 | Chest depth |
| Daily Gain | Dairy Capacity Composite Index | Dairy character | Dairy Form |
| Daughter Deviation % Fat | Daughter Deviation % Protein | Daughter Deviation Fat | Degree of Spotting |
| Detection rate | Development Time | Dressing Percentage | Dystocia (direct effect) |
| Dystocia (maternal effect) | Estimated kidney, pelvic and heart fat | Ether Extractable Fat | Fat Content |
| Fat Depth | Fat Percentage | Fat Thickness | Fat Yield |
| Fecundity | Feet and leg composite index | Final packed red blood cell volume | Follicle Stimulating Hormone Concentration |
| Foot Angle | Fore udder attachment | Front Teat Placement | Functional Herd Life |
| Growth Rate | Heel Depth | Height at sacrum | Hocks |
| Hot Carcass Weight | Implantation | Initial body weight | Initial packed red blood cell volume |
| Kidney, Pelvic and Heart fat | Length of Productive Life | Live Weight | LMA |
| Longissimus Muscle Area | Marbling Score | Mean body weight | Mean of natural logarithm of parasites |
| Meat Tenderness | Meat Tenderness | Meat Tenderness | Meat tenderness (WBS3) |
| Milk Yield | Milking Speed | Minimum packed red blood cell volume | Natural logarithm of mean number of parasites |
| Nonreturn rate of 90 d (maternal effect) | Nonreturn rate of 90 d (paternal effect) | Ovulation Rate | Packed red blood cell volume |
| PCV variance | PCVF minus PCVM | PCVI minus PCVF | PCVI minus PCVM |
| Percentage decrease in body weight up to day 150 after challenge | Percentage decrease in PCV up to day 100 after challenge | Percentage decrease in PCV up to day 150 after challenge | Persistency |
| Postweaning Average Daily Gain | Prewaning Average Daily Gain | Protein Percentage | Protein Yield |
| PTA Productive Life | PTA Somatic Cell Score | PTA type | PTA % Protein |
| Quality of feet and legs | Quality of udder | Rear leg set rear view | Rear leg set side view |
| Rear udder attachment | Rear udder height | Rear udder width | Resistance to BSE |
| Resistance to trypanosomosis | Retail Product Yield | Rib Bone | Rib Fat |
| Rib Muscle | Ribeye Muscle Area | Rump angle | Rump length |
| Rump width | Slaughter weight | Somatic Cell Score | Stature |
| Still Birth (direct effect) | Still Birth (maternal effect) | Still birth (parental effect) | Strength |
| Suspensory ligament | Teat distance side view | Teat length | Teat placement |
| Temperament | Twinning Rate | Udder Balance | Udder cleft |
| Udder Composite Index | Udder depth | Veterinary Treatments | Weaning Weight |
| Weaver disease | Yearling Weight | Yield Grade | |

Fuente: The bovine QTL viewer; en: <http://bovineqtl.tamu.edu/home.php>

tados en las poblaciones en las que se pretenden aplicar.

En bovinos de carne se ha explotado la posibilidad de utilización de cruza-mientos mediante poblaciones (razas) de subespecies diferentes, como los que se han realizado entre razas de *Bos taurus taurus* y razas de *B. t. indicus*, y se han identificado numerosos QTLs que afectan a los caracteres más importantes de crecimiento, rendimiento a la canal o caracteres relacionados como el área del *Longissimus dorsi*, reproductivos, o caracteres morfométricos y, en menor medida, se han localizado QTLs sobre caracteres de comportamiento o patologías. Existe una aplicación, *The bovine QTL viewer*, ejecutable en la web (<http://bovineqtl.tamu.edu/home.php>) que permite elegir caracteres (Tabla 1) o grupos de caracteres (Tabla 2), además de proporcionar información sobre la posición de QTLs en los diferentes cromosomas que afectan a los caracteres seleccionados.

Los QTLs también pueden ser identificados explotando la variabilidad existente dentro de las razas o líneas y para ello se usan diversos diseños que sacan provecho

Tabla 2. Grupos de caracteres y cromosomas que pueden ser seleccionados para que la aplicación *The bovine QTL viewer* muestre la disponibilidad de posibles QTLs en los cromosomas bovinos.

| Trait Categories | <input type="checkbox"/> | Chromosomes |
|---|--------------------------|-------------|
| Max. 10 selections | <input type="checkbox"/> | |
| Behavior linear characteristics | <input type="checkbox"/> | |
| Body conformation general characteristics | <input type="checkbox"/> | |
| Body conformation linear characteristics | <input type="checkbox"/> | |
| Carcass Quality | <input type="checkbox"/> | |
| Carcass Yield | <input type="checkbox"/> | |
| Female Reproduction | <input type="checkbox"/> | |
| Functional Traits | <input type="checkbox"/> | |
| Genetic Diseases | <input type="checkbox"/> | |
| Growth Rate | <input type="checkbox"/> | |
| Life History traits | <input type="checkbox"/> | |
| Lifetime Production | <input type="checkbox"/> | |
| Mastitis | <input type="checkbox"/> | |
| Milk Fat | <input type="checkbox"/> | |
| Milk Protein | <input type="checkbox"/> | |
| Milk Yield | <input type="checkbox"/> | |
| Parasite Load | <input type="checkbox"/> | |
| Parasite Resistance | <input type="checkbox"/> | |
| Pigmentation | <input type="checkbox"/> | |
| Red Blood Cell Mass | <input type="checkbox"/> | |

BTA 1
BTA 2
BTA 3
BTA 4
BTA 5
BTA 6
BTA 7
BTA 8
BTA 9
BTA 10
BTA 11
BTA 12
BTA 13
BTA 14
BTA 15
BTA 16
BTA 17

or

All Chromosomes

Fuente: The bovine QTL viewer; en: <http://bovineqtl.tamu.edu/home.php>

del desequilibrio de ligamiento dentro de la población. En bovinos lecheros, en los que existe gran disponibilidad de familias de gran tamaño, han sido muy utilizados los diseños basados en hijas (medio hermanas) y en familias de nietas (medio hermanas) (Weller *et al.*, 1990; Georges *et al.*, 1995; Spelman *et al.*, 1996), y ha sido posible detectar QTLs para casi todos los caracteres de interés, incluso caracteres de conformación (Figura 1).

Khatkar *et al.* (2004) llevaron a cabo un meta-análisis con la información disponible hasta ese año sobre QTLs que afectan caracteres productivos en bovinos de leche, el cual incluyó, tanto caracteres relacionados con la producción lechera y su composición (grasa, proteína y células somáticas), como caracteres de conformación, reproductivos y alguna patología como la predisposición a la cetonemia. La información disponible sobre todos los caracteres y cromosomas en los que se han detectado QTLs se puede consultar en el sitio web http://www.vetsci.usyd.edu.au/reprogen/QTL_Map/; allí se puede obtener información detallada como la que aparece en la Tabla 3.

En bovinos de carne sólo en raras ocasiones ha sido utilizado el diseño de medias hermana; un ejemplo es el de la

Tabla 3. Tipo de información genética que puede ser obtenida en consultas a la web http://www.vetsci.usyd.edu.au/reprogen/QTL_Map/.

| Trait | Protein Percent |
|-------------------------------|---------------------------------|
| Population: | Canadian Holstein |
| Experimental Design: | GDD- 6 Families (434 sons) |
| Analytical Method: | Interval Mapping- Within Family |
| Marker Map used: | Own Map |
| Chromosome: | 1 |
| Map Position: | 23 |
| Confidence Interval: | No Information in Database |
| Closest Marker: | MB4528-BM415 |
| Test Statistic / P-value: | P>0.05 |
| Effect Size (standard error): | -0.05% |
| Phenotype: | DYD |
| Reference: | - |

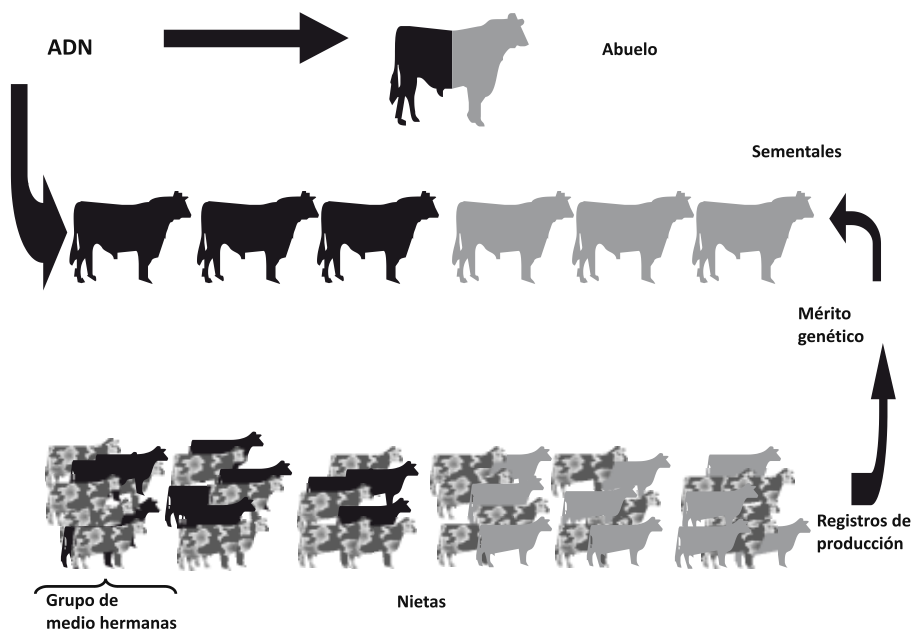
raza Japonesa Negra o Wagyu (Mizoshita *et al.*, 2004).

La localización de QTLs se basa en el análisis de ligamiento y depende, por lo tanto, de la posibilidad de detectar individuos recombinantes, lo que, a su vez, es función de la densidad del mapa genético (número y polimorfismo de los marcadores disponibles) y del tamaño de las familias. Por otro lado, detectar QTLs de efecto pequeño es costoso y depende del valor de la diferencia entre grupos de marcadores (QTLs) respecto a la desviación típica dentro de grupos.

Por esta razón, las estrategias para reducir esta variabilidad apuntan a aumentar la potencia del análisis. Entre estas estrategias, además de las tradicionales como las medidas repetidas y el uso de familias grandes, se han desarrollado otras más específicas para este tipo de análisis como el genotipado selectivo (Darvasi y Soller, 1992), que consiste en elegir a los individuos que aparecen en ambos extremos de la distribución fenotípica de una variable, o la utilización de lotes de ADN junto con genotipado selectivo (Darvasi y Soller, 1994; Baro *et al.*, 2001).

La utilización de poblaciones F2 es siempre más eficiente porque suministra mayor potencia de detección de QTLs que el uso de retrocruzamientos (cruzamiento de individuos F1 con animales de las líneas o razas parentales); no obstante, aunque la obtención de familias F2,...Fn permite aumentar el nivel de resolución (el intervalo en el que se encuentra el QTL es menor), generalmente se reduce también la potencia de detección.

La dimensión de los intervalos en los que se ubican los QTL es suficientemente elevada (10-50 cM) como para que puedan incluir incluso centenares de genes con efectos diferentes sobre los caracteres de interés (Andersson y Georges, 2004), resulta muy difícil su utilización en programas de selección como información adicional a los tradicionales fenotipos. Estos trabajos de localización de QTLs, sin embargo, han permitido restringir la zona de búsqueda de genes responsables de los caracteres de interés, facilitando el siguiente paso en este proceso al reducir



(Tomado de: Sonstegard *et al.*, 2001).

Figura 1. Esquema del diseño de 'abuelas' para localizar QTLs en bovinos lecheros. Mediante la utilización masiva de la inseminación artificial es posible disponer de familias de medio hermanas muy numerosas. Los abuelos, identificados con dos colores, indican que son heterocigotos y que transmitirán un alelo a un conjunto de hijos y el otro al otro conjunto. El efecto de ambos alelos se puede obtener mediante la diferencia entre los fenotipos de los diferentes grupos de nietas.

los aproximadamente 30 Morgans de ADN ($\sim 3 \cdot 10^9$ pb) que tiene el genoma bovino completo, a unas pocas decenas de cM (centimorgans).

Identificada una determinada región de un cromosoma mediante análisis de ligamiento se puede tratar de aumentar la densidad de marcadores en esa región y aplicar técnicas estadísticas para detectar la posible existencia de asociación generada por desequilibrio de ligamiento. Estas técnicas permiten multiplicar por 10 el nivel de resolución, es decir, hacen posible reducir el intervalo de búsqueda entre 0,5 y 5 cM, de tal manera que pueden aplicarse técnicas de genética molecular como el clonado posicional o el gen candidato posicional, para llegar a identificar la causa genética que afecta al fenotipo de interés. Estas técnicas de análisis de asociación (Baret y Hill, 1997; García *et al.*, 2002) pueden ser aplicadas a datos sin estructura familiar, tamaños de muestra relativamente reducidos y explotan los eventos de recombinación que se han podido generar a lo largo de toda la historia de la población analizada.

En algunos casos podemos disponer de información fisiológica o bioquímica suficiente como para sospechar que determinados genes conocidos, denominados 'genes candidatos', tienen influencia sobre determinados caracteres. Un gen candidato puede ser, tanto un gen estructural, como uno que afecta a la expresión fenotípica, y la hipótesis subyacente es que un gran porcentaje del efecto de un QTL es consecuencia de genes candidatos asociados con el fenotipo de interés. Aunque es posible pensar que la mayoría de los genes candidatos pueden presentar una gran variedad de alelos funcionales, la teoría parece demostrar que la probabilidad de que un gen candidato sea polimórfico en una o más posiciones funcionales está en un rango que varía entre el 1 y el 10%, y que el 95% de estos genes candidatos polimórficos tendrán sólo dos alelos funcionales segregando (Rothschild y Soller, 1997). La estrategia del gen candidato implica el desarrollo secuencial de las siguientes etapas: 1) la elección de los genes candidatos entre diferentes opciones: sistemas biológicos o fisiológicos que están implicados (genes candidatos biológicos), genes ubicados en regiones QTL previamente identificadas en la misma especie (genes candida-

tos posicionales) o aquellos de regiones sinténicas de otras especies (genes candidatos ortólogos posicionales); 2) la generación de toda la infraestructura genómica que permita amplificar el gen o determinadas regiones del gen y localizar el posible polimorfismo existente; 3) la selección de la población en la que se llevarán a cabo la toma de medidas fenotípicas y la toma de muestras de ADN; finalmente, 4) la realización del análisis de asociación entre el gen candidato y el fenotipo de interés de tal manera que las asociaciones espurias, es decir aquellas que no son consecuencia de ligamiento, queden descartadas.

De manera general, se puede concebir la labor global de búsqueda de genes de interés como un proceso que se desarrolla en tres etapas:

1) En la primera se lleva a cabo un barrido genómico; para ello se puede usar, por ejemplo, entre 150 y 300 marcadores que se distribuyen uniformemente por todo el genoma, además de técnicas clásicas de análisis de ligamiento, tal como se comentó anteriormente, lo que permitiría localizar la región o regiones de interés con una resolución de 10 a 50 cM.

2) En una segunda etapa se satura la región o regiones de interés con un elevado número de marcadores y se procedería a un análisis de desequilibrio de ligamiento (análisis de asociación). En este procedimiento el grado de ligamiento, es decir la proximidad, se estima analizando la reducción que se produce con el paso del tiempo del nivel de desequilibrio de ligamiento. El análisis de asociación, a diferencia del análisis de ligamiento, permite incorporar individuos que no pertenecen a estructura familiar alguna e incrementar así la resolución hasta valores entre 0,1 y 1 cM.

3) En la tercera etapa se procede a un clonado posicional estricto o a la utilización de genes candidatos posicionales, es decir, genes conocidos y que se sitúan en el intervalo de ADN seleccionado, obteniéndose de esta manera la secuencia exacta del gen implicado en el fenotipo de interés. Un ejemplo característico del clonado posicional estricto es el descubrimiento en el cromosoma 15 del ganado porcino del gen *PRKG3* o gen RN (Milan *et al.*, 2000), una de cuyas variantes es responsable de una mayor veloci-

dad de crecimiento y contenido de carne en la canal, pero también es responsable de una importante reducción en el rendimiento durante la elaboración de jamón cocido. En bovinos lecheros y en bovinos para carne hay dos ejemplos característicos de la estrategia de genes candidatos posicionales. En bovino lechero uno de los mejores ejemplos lo constituye la identificación del gen *DGAT1* en el cromosoma 14 (Coppieters *et al.*, 1998; Grisart *et al.*, 2002; Tupac-Yupanki, 2004), una de cuyas variantes es responsable de un incremento significativo del contenido en grasa al mismo tiempo que reduce la cantidad de leche; por su parte, en bovinos para carne el mejor ejemplo de aplicación de esta estrategia en tres etapas lo constituye la identificación del gen *MSTN* responsable de la hipertrofia muscular (Dunner *et al.*, 1997; Grobet *et al.*, 1997) que, entre otros efectos de interés como el incremento del rendimiento en canal, reduce los porcentajes de grasa y hueso de la canal (Vallejo *et al.*, 1991 y 1993), mejora la relación de grasas insaturadas/saturadas al incrementar significativamente el contenido de ácidos grasos poli-insaturados (Raes *et al.*, 2001), así como muchos de los caracteres subjetivos que se registran en los paneles de degustación.

USO DE INFORMACIÓN MOLECULAR EN PROGRAMAS DE MEJORAMIENTO GENÉTICO

La incorporación de la información que proporcionan los avances en genómica en los programas de mejoramiento animal comienza a ser una realidad en especies de abasto como los porcinos (Andersson *et al.*, 1994) y los bovinos de carne y de leche; tal incorporación se lleva a cabo mediante herramientas de genética cuantitativa, lo cual se denomina de forma genérica 'selección asistida por marcadores' (MAS por *Marker Assisted Selection*) (Dekkers, 2004). Ésta puede ser aplicada para aumentar la velocidad del progreso genético en programas de selección dentro de poblaciones o para explotar la variabilidad genética entre poblaciones en programas de cruzamiento o de introgresión.

Los programas tradicionales de selección se basan en el uso de medidas fenotípicas registradas en el propio individuo candidato a selección o en parientes suyos, con las que se predice su mérito

genético para una o varias características. En la medida que exista la posibilidad de registrar con un costo bajo fenotipos en el propio candidato a selección, que estos fenotipos puedan ser obtenidos pronto en la vida del animal y constituyan un buen reflejo de su mérito genético (h^2 elevada), se entenderá que la utilización de información adicional, como son los marcadores genéticos, tendrán un escaso impacto en el progreso genético. Por el contrario, cuando los caracteres de interés manifiestan heredabilidades bajas, sean el resultado de acciones génicas no aditivas o de interacciones epistáticas, se registren tarde en la vida del animal o después de su sacrificio (caracteres de canal y calidad de carne), sean costosos de medir o sólo se puedan medir en uno de los dos sexos (caracteres lecheros), la posibilidad de utilizar marcadores de ADN puede representar una alternativa de gran interés para aumentar el progreso genético por unidad de tiempo (Lande y Thompson, 1990).

La razón de la ganancia genética (G) por unidad de tiempo, expresada en unidades de desviación típica genética, es la siguiente:

$$\Delta G = \frac{i * r}{l}$$

donde,

i : la intensidad de selección medida como la diferencia estandarizada entre la media fenotípica de los animales seleccionados y la media de la población.

r : la precisión con la que conocemos el mérito genético del candidato a selección.

l : el intervalo entre generaciones medido, por ejemplo, como la edad media de los padres cuando nacen los hijos que van a sustituirlos.

Estas tres variables de las que depende el progreso genético pueden verse favorecidas por la utilización de MAS. Se esperaría el incremento de la intensidad de selección ante el aumento del tamaño de la población candidata a selección, de tal forma que si el número de reproductores que se requieren para reposición constituye un valor fijo, el aumento del número de candidatos implica una mayor intensidad de selección. La precisión de selección (r) también puede incrementarse si la información disponible para conocer el mérito genético de un animal aumenta al incorporar los registros moleculares. Finalmente, la posibilidad de combinar la utili-

zación de información molecular con técnicas sofisticadas de reproducción asistida puede permitir una drástica reducción del intervalo entre generaciones. Un ejemplo extremo planteado ya hace más de 15 años bajo el nombre de 'velogenética' (combinación de MAS y la manipulación de la línea germinal) es ilustrado por Georges y Massey (1991) cuando proponen la recogida de ovocitos directamente del ovario de una ternera cuando todavía no ha nacido. Estos ovocitos serían madurados y fertilizados *in vitro* y seleccionados mediante la utilización de información molecular antes de ser transferidos a una vaca receptora. El intervalo generacional se verá reducido a 3-6 meses.

Aunque teóricamente es posible utilizar sólo la información que proporcionan los marcadores genéticos en la toma de decisiones de selección, sobre todo durante las etapas tempranas de la vida del animal en las que la información fenotípica es escasa o nula, estas prácticas tienen un evidente riesgo de pérdida de alelos favorables para los caracteres de interés que no estén ligados a aquellos que decidimos seleccionar. Además, con la selección basada en un único gen, como es el caso de la selección en ovinos para resistencia al scrapie (ver <http://www.ucm.es/info/genetvet/scrapie.pdf>) que se basa en el gen *PrP*, se corre el riesgo de producir un efecto de 'arrastré' de los genes ubicados en su proximidad (condición conocida como

'hitch-hiking') que provoca una tendencia a la homocigosis, no sólo en el locus sobre el que ejercemos directamente la presión de selección, sino también sobre los genes en desequilibrio de ligamiento con él. Este ejemplo del scrapie en ovinos puede, de alguna manera, asimilarse a una selección en *tandem* en la que durante una serie de generaciones el criterio es un único gen: es bien sabido que esta estrategia puede llevar a una pérdida de respuesta si la frecuencia inicial del alelo favorable es baja y tiene escasa relación con el objetivo de mejoramiento (Lande y Thompson, 1990; Dekkers, 2004).

Una estrategia diferente, y que ha recibido gran atención (Smith, 1967; Soller y Beckman, 1988), es la selección basada en dos etapas: en la primera se selecciona utilizando la información molecular y en la segunda la información fenotípica.

Lande y Thompson (1990) proporcionan expresiones para calcular la eficiencia relativa de la MAS respecto de la selección basada únicamente en fenotipos cuando se utiliza información individual en diferentes supuestos, como ocurre cuando los fenotipos se limitan a un único sexo (Tabla 4) o cuando se practica selección en dos etapas (Tabla 5): en la primera se utiliza sólo información molecular y en la segunda únicamente información fenotípica.

Tabla 4. Eficiencia relativa* de la selección asistida por marcadores (MAS) con relación a la selección basada en información fenotípica asumiendo selección individual, que el carácter sólo puede ser registrado en las hembras y que en los machos tenemos información molecular (Lande y Thompson, 1990).

| Proporción de la varianza genética aditiva del carácter que explican los marcadores | Heredabilidad | | | |
|---|-------------------|------|------|------|
| | 0,1 | 0,25 | 0,5 | 1 |
| 0,05 | 1,89 ¹ | 1,50 | 1,33 | 1,22 |
| | 3,32 | 2,77 | 2,54 | 2,42 |
| 0,25 | 3,34 | 2,26 | 1,78 | 1,50 |
| | 5,44 | 3,78 | 3,06 | 2,70 |
| 0,5 | 4,53 | 2,93 | 2,15 | 1,71 |
| | 7,28 | 4,74 | 3,54 | 2,91 |
| 1 (Máxima eficiencia relativa) | 6,32 | 4,00 | 2,83 | 2,00 |
| | 10,12 | 6,40 | 4,52 | 4,40 |

¹ La primera fila asume igual intensidad de selección en ambos sexos y la segunda fila asume que en los machos se seleccionó el mejor 10% que equivale a una intensidad de selección de 1,755, mientras que en las hembras se seleccionó el mejor 50%, que equivale a una intensidad de selección de 0,798.

* Eficiencia relativa de MAS = $\sqrt{\frac{p}{h^2} + \frac{(1-p)^2}{1-h^2p}} + \frac{i_m}{i_h} \sqrt{\frac{p}{h^2}}$

donde: h^2 : heredabilidad; p : la proporción de la varianza genética aditiva del carácter que se explica por los marcadores i_m e i_h , es decir, las intensidades de selección aplicadas en machos y hembras, respectivamente.

Tabla 5. Eficiencia relativa* de la selección asistida por marcadores moleculares (MAS) respecto de la selección basada en información fenotípica asumiendo selección individual y dos etapas: en la primera se selecciona sólo la información molecular y en la segunda únicamente la información fenotípica (Lande y Thompson, 1990).

| Proporción de la varianza genética aditiva del carácter que explican los marcadores | Heredabilidad | | | |
|---|-------------------|------|------|------|
| | 0,1 | 0,25 | 0,5 | 1 |
| 0,05 | 1,66 ¹ | 1,40 | 1,28 | 1,20 |
| | 2,03 | 1,64 | 1,44 | 1,31 |
| 0,25 | 2,34 | 1,77 | 1,51 | 1,37 |
| | 3,16 | 2,29 | 1,88 | 1,63 |
| 0,5 | 2,75 | 1,95 | 1,58 | 1,41 |
| | 3,91 | 2,68 | 2,10 | 1,78 |
| 1 (Máxima eficiencia relativa) | 3,16 | 2,00 | 1,41 | 1,00 |
| | 4,80 | 3,04 | 2,15 | 1,52 |

¹ La primera fila asume igual intensidad de selección en la primera y en la segunda etapa y la segunda fila asume que en la primera etapa se selecciona el mejor 1%, lo que equivale a una intensidad de selección de 2,665, mientras que en la segunda etapa se selecciona el mejor 10%, que equivale a una intensidad de selección de 1,755.

* Eficiencia relativa de MAS = $\frac{i_1}{i_2} \sqrt{\frac{p}{h^2} + \frac{(1-p)}{\sqrt{1-h^2p}}}$ (aprox.),

siendo i_1 e i_2 las intensidades de selección aplicadas en la primera y segunda etapas, respectivamente.

En ambos casos obsérvese que, a medida que la heredabilidad aumenta, se reduce la eficiencia relativa de MAS para una misma proporción de carácter explicado por el marcador. Así mismo, cuanto mayor es la proporción de variabilidad del carácter explicada por el marcador mayor es la eficiencia relativa de MAS para un mismo valor de h^2 .

La información molecular puede ser incorporada, junto con el resto de información fenotípica, en un índice clásico de selección (Hazel, 1943) de la forma:

$$I = b_f X_f + b_m X_m$$

donde, X_f y X_m : la información fenotípica y el valor molecular respectivamente que tenemos disponible para cada uno de los candidatos a selección.

b_f y b_m : son las ponderaciones de las fuentes de información fenotípica y molecular respectivamente, cuyo cálculo se hace de forma que se maximice el progreso genético.

La información molecular puede también incorporarse a las ecuaciones del modelo mixto (Fernando y Grossman, 1989):

$$y = Zu + Qq + e$$

donde,

y : vector de fenotipos registrados.

u : vector de efectos poligénicos.

q : vector de efectos de los marcadores.

Así, el mérito genético estimado de un individuo i (gi), utilizando la información molecular y la información fenotípica, será:

$$g_i = u_i + g_{ip} + g_{im}$$

donde,

g_{ip} y g_{im} : los efectos de los alelos paterno y materno heredados por el animal i .

Por lo tanto, la selección puede practicarse utilizando como criterio un valor global que incluye, tanto el valor genético debido a los marcadores, como el debido al efecto de los genes.

La ventaja de la utilización de MAS frente a los esquemas tradicionales puede ser muy dispar en función de las características del objetivo de selección, el plazo de tiempo y la estrategia de mejoramiento que se considere, entre otros factores. Por ejemplo, Meuwissen y Goddard (1996), señalan una superioridad de hasta 65% si se utiliza MAS en lugar de esquemas de selección tradicionales cuando se trata de mejorar caracteres de la canal. En el otro extremo, Ruane y Colleau (1995) obtienen un incremento de la respuesta a la selección de sólo 0,2-1 % utilizando un único marcador.

La aplicación de las diferentes técnicas comentadas permite obtener dife-

rentes tipos de marcadores en función del tipo de aplicación en la selección asistida (Dekkers, 2004): a) marcadores en equilibrio de ligamiento con el QTL en la población objetivo, lo que podría también llamarse 'selección asistida por QTLs'; b) marcadores en desequilibrio de ligamiento, es decir genes que están en desequilibrio de ligamiento respecto de la mutación funcional causante del fenotipo de interés en la población objetivo; c) marcadores directos, es decir, en los que se conoce el polimorfismo funcional responsable del fenotipo observado.

Estos tres tipos de marcadores, que se corresponderían respectivamente con los métodos de identificación antes comentados como QTLs, desequilibrio de ligamiento y clonado o candidato posicional, permiten diferentes aplicaciones en la selección asistida por marcadores (MAS).

La selección animal asistida por QTLs resulta compleja y sólo utilizable en determinados esquemas, dados las relativamente grandes regiones de ADN (>20 cM) en las que se les sitúan; un ejemplo es su aplicación en bovinos lecheros en Francia (Boichard *et al.*, 2002 y 2003).

La disponibilidad de numerosos marcadores fuertemente asociados (elevado desequilibrio de ligamiento) con mutaciones funcionales que existe en los bovinos de carne hacen más fácil su aplicación directa en programas de MAS (Moore *et al.*, 2003; Kneeland *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2004). Varias mutaciones puntuales (SNPs) han sido identificadas en genes como la μ -calpain (*CAPN1*), la calpastatina (*CAST*) o la lylis oxydasa (*LOX*) y asociadas con la terneza de la carne (Page *et al.*, 2002; Barendse, 2002), una de las variables con mayor impacto económico. Mutaciones puntuales han sido también descritas en genes como thyroglobulin (*TG*), precursor de dos hormonas tiroideas implicadas en procesos del desarrollo de los adipositos (Barendse, 1999), el *retinoid related orphan receptor C* (*RORC*) (Barendse, 2004), o el *DGAT1* (Fries y Winter, 2004) todos ellos implicados en el grado de vetado de la carne. Otras mutaciones puntuales en el gen que codifica para la leptina (*LEP*) han mostrado una significativa asociación con la capacidad para el engrasamiento. En la actualidad existe una serie de empresas que realizan análisis de todos estos genes, listado que puede ser consultado en la web <http://animalscience.ucdavis>.

edu/animalbiotech/biotechnology/mas/, con el fin de poder ser explotados en programas de mejoramiento genético de la calidad de la carne asistidos por marcadores.

Es importante señalar que, aunque se ha hecho referencia a trabajos en los que se indica la existencia de asociación, otras publicaciones manifiestan la ausencia de éxito cuando han tratado de validar la existencia de esa asociación en poblaciones diferentes. Así, por ejemplo, Casas *et al.* (2005) no lograron encontrar asociación entre el gen *TG* y el grado de veteado, Moore *et al.* (2003) tampoco hallaron asociación entre el gen *DGAT1* y el grado de engrasamiento de la canal, y Nkrumah *et al.* (2004) no encontraron asociación entre las mutaciones descritas en el gen *LEP* y la capacidad de engrasamiento del animal. Posiblemente lo que estén indicando estos resultados es que se trataría del segundo tipo de marcadores antes mencionados, es decir, mutaciones

que están en desequilibrio de ligamiento con la mutación funcional.

La tercera categoría de marcadores, aquellos a los que hemos llamado 'marcadores directos', hacen posible lo que se denomina 'selección asistida por genes' (GAS por *Gene Assisted Selection*); en principio, su aplicación es relativamente sencilla desde el momento en que se conoce exactamente la mutación funcional y el efecto que tiene sobre los caracteres. Cuestión diferente es la integración de esta información en programas de mejoramiento a largo plazo. Algunos ejemplos de este tipo de genes (marcadores directos) se presentan en la Tabla 6.

Una de las aplicaciones de la GAS, que puede parecer practicable, es la introgresión asistida por marcadores. La introgresión genética se refiere al hecho de introducir en una población genes de otra población diferente. Este fenómeno puede perseguir el objetivo de incorporar un único gen de interés en esa población

o, en el otro extremo, puede ser utilizado para sustituir una población por otra (cruzamiento por absorción). Aunque la posibilidad de disponer de marcadores de aquellos genes de interés que se desean introducir en una población facilita el proceso de introgresión, los elevados costos derivados de los intervalos prolongados entre generaciones y, con más frecuencia, la retención de los criadores de una determinada raza a introducir genomas provenientes de otras, no hacen muy extensa la lista de ejemplos de introgresión asistida por marcadores, limitándose a ejemplos en los genes que se incorporan tienen un efecto grande. Por citar dos ejemplos, uno en porcinos cuando se introdujo el alelo normal del gen *Hal* en la raza Pietrain (Hanset *et al.*, 1995), y el otro se refiere a la introducción en ovinos del gen *FecB* (Booroola) en una raza de aptitud lechera (Gootwine *et al.*, 1998). Curiosamente no se tiene referencia de ningún programa de introgresión del gen de la miostatina en razas bovinas a pesar de su enorme influencia sobre gran número de caracteres de interés en esta especie, sobre todo en caracteres relacionados con la calidad de carne y la canal (Tabla 7).

Finalmente, un par de comentarios sobre la utilización de MAS en el largo plazo. Con el paso de las generaciones se espera se produzca una reducción significativa de la variabilidad genética y, por lo tanto, de las ventajas de la utilización de MAS. En efecto, con el paso del tiempo, se aminorarán las diferencias entre los alelos de los sementales, lo que dará lugar a una menor precisión en la estimación de la asociación entre marcadores y QTLs o, lo que es lo mismo, un mayor costo para mantener una potencia de detección apropiada.

Como resumen de los factores, ni exclusivos ni excluyentes, que determi-

Tabla 7. Diferencias, expresadas en unidades de desviación residual, entre heterocigotos para la delección 11 del gen de la miostatina (*MSTN*) y homocigotos normales para dicho gen bovino.

| Carácter | mh/+ vs. +/+ |
|--------------------------|--------------|
| Área del <i>L. dorsi</i> | 1,35 |
| Piezas nobles (%) | 1,6 |
| Peso al nacimiento | 0,41 |
| Grado de veteado | -1,01 |
| Espesor grasa subcutánea | -0,86 |

Tabla 6. Ejemplos de mutaciones funcionales que se utilizan como marcadores directos en programas de mejoramiento en diferentes especies zootécnicas.

| Locus/gen | Nombre | Cromosoma | Carácter o caracteres afectados |
|-----------|--------------------------|--|---|
| Hal/RYR1 | Receptor de la rianodina | 6 | Rendimiento canal, eficiencia transformación alimentos, carnes PSE. |
| porcino | RN/PRKAG3 | Subunidad gamma de la quinasa AMP activada | Rendimiento tecnológico, rendimiento canal, velocidad crecimiento. |
| | CKIT | Receptor del factor de crecimiento de las células totipotentes | Coloraciones blancas de la capa. |
| | MC1R | Receptor 1 de la melanocortina | Coloraciones rojas y negras de la capa. |
| | CD18 | Complemento receptor C3 beta-subunit | BLAD: Deficiencia de adhesión leucocitaria bovina. |
| bovino | SLC35A3 | Transportador de UDP-N-acetylglucosamina | |
| | 3 | CVM: Malformación congénita de las vértebras. | |
| | DGAT1 | Diacylglicerol O-aciltransferasa, | Cantidad y composición lechera. |
| | MSTN | Miostatina | Desarrollo muscular, calidad de carne, eficiencia transformación alimentos. |
| ovino | PRNP | Proteína prión | Resistencia/susceptibilidad al scrapie. |
| | CLPG | Callipyge | Composición de la canal. |
| | FecB/ | Receptor tipo IB de la proteína de la | Tasa de ovulación. |
| | BMPR1B | morfogénesis de hueso | |

nan o condicionan el beneficio marginal de la aplicación de MAS en programas de mejoramiento animal, se señala: a) el incremento en la precisión del mérito genético estimado que proporciona la utilización de la información molecular; b) proporción del carácter que explica el/los marcador/es; c) precisión con la que conocemos el efecto de los alelos del marcador sobre el carácter; d) el coste de genotipado.

DESARROLLO DE LA GENÓMICA Y ACCESO A LOS REGISTRO DE INFORMACIÓN

Desde nuestro punto de vista el mayor impacto que el desarrollo de la genómica está produciendo se refiere al cambio de propietario de la información disponible para tomar decisiones de selección de reproductores. Un ejemplo simple de ello lo constituyen dos enfermedades hereditarias en el ganado bovino lechero: la primera es la deficiencia de adhesión leucocitaria (BLAD por *Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency*) (Shuster *et al.*, 1992) que apareció hace algo más de una década, cuyos resultados se hicieron públicos e inmediatamente se pudo disponer por multitud de laboratorios, tanto públicos como privados, de un método molecular de diagnóstico. El segundo caso es el complejo de malformación vertebral (CVM por *Complex Vertebral Malformation*) (Thomsen *et al.*, 2006) patología descubierta hace pocos años y de la que la información sobre el gen responsable se mantuvo confidencial para explotar las pruebas correspondientes de ADN. Así, estos comentarios sobre defectos hereditarios podrían hacerse extensivos a otros genes o QTLs de interés por su influencia sobre caracteres cuantitativos.

Si hasta ahora se ha tenido acceso a las pruebas de ADN para detectar defectos genéticos, de manera que se han creado bases de datos públicas usualmente gestionadas por las asociaciones de ganaderos, es muy probable que no siga siendo así en el futuro y que una empresa privada, o incluso un laboratorio de un centro público, se guarde esta información o no la proporcione a otros posibles competidores.

Paradójicamente, uno de los factores que limita la detección de QTLs o de genes de interés en la actualidad es la escasa disponibilidad de fenotipos. La creación de bancos de ADN, incluso el genotipado de las muestras de ani-

males de interés, es eficiente y, desde un punto de vista económico, asequible. La rentabilidad de estos análisis se verá incrementada con el número de caracteres registrados. Por ejemplo, en la actualidad, los fenotipos de producción en las vacas de leche se limitan prácticamente a cantidad y calidad de leche y células somáticas, existiendo registros incompletos o poco precisos sobre caracteres de fertilidad, eficiencia en la transformación de alimentos, incidencia de patologías, etc. Es urgente la labor de estandarizar los métodos de diagnóstico y de tratamiento para establecer bases de datos con información sobre determinadas patologías, inseminaciones, tratamientos veterinarios y otros manejos rutinarios, de tal manera que la información pueda ser fácilmente centralizada.

Cada vez parece más improbable que los tradicionales agentes implicados en la mejora genética, esto es las asociaciones de criadores y los centros nacionales o regionales de evaluación genética, vayan a tener en el futuro acceso a los resultados de los estudios de genética molecular; pero incluso, aunque tuvieran acceso sería difícil para ellos utilizarla. Es posible que sigan jugando un papel similar el que actualmente tienen: proporcionar estimaciones del mérito genético para los fenotipos de interés basadas en el modelo infinitesimal, de tal forma que, para aumentar la eficiencia de sus programas de mejoramiento, las empresas privadas combinarán esta información con la información molecular que tengan disponible. Posteriormente los 'clientes' utilizarán los reproductores de estas empresas en función, por un lado del porcentaje que sitúen entre los mejores en una clasificación internacional, y por otro del coste de adquisición de esos reproductores. Se crearán así posibilidades para empresas que obtengan información de genes que estén implicados en la calidad del producto final o en aspectos tecnológicos relacionados, por ejemplo, con la eficiencia del procesamiento. La posibilidad adicional para algunas asociaciones de ganaderos de registrar fenotipos en determinadas condiciones ambientales, como puede ser el caso de los sistemas de producción en las áreas tropicales, pueden añadir un valor a esa información que resulte de gran interés para las empresas de genética molecular, de tal manera que la utilización conjunta de fenotipos y

genes genere un beneficio para ambos sectores.

CONCLUSIONES

En un tiempo relativamente breve se producirá un considerable incremento de la información molecular disponible para ser utilizada en los programas de mejora de animales domésticos. No está clara, sin embargo, la disponibilidad de esta información y, por lo tanto, cómo podrá ser utilizada en los esquemas tradicionales de mejoramiento animal liderados por las asociaciones de ganaderos o criadores, quienes seguirán disponiendo de información relevante, los fenotipos, que deberán ser más abundantes y de mejor calidad. Aunque la utilización de marcadores directos puede resultar sencilla e inmediata, la mayoría de la información molecular sólo será eficientemente explotada si las herramientas de reproducción asistida más sofisticadas pueden ser aplicadas.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

- Andersson, L., Haley, C.S., Ellegren, H., Knott, S.A., Johansson, M., Andersson, K., Andersson-Eklund, L., Edfors-Lilja, I., Fredholm, M., Hansson, I., Hakansson, J. y Lundstrom, K. 1994. Genetic mapping of quantitative trait loci for growth and fatness in the pig. *Science* 263:1771.
- Andersson, L. y Georges, M. 2004. Domestic animal genomics: Deciphering the genetics of complex traits. *Nature Genet. Rev.* 5: 202-212.
- Barendse, W.J. 1999. Assessing lipid metabolism. Patent WO9923248. En: <http://ep.espacenet.com>; consulta: diciembre 2005.
- Barendse, W.J. 2002. DNA markers for meat tenderness. Patent WO02064820. En: <http://ep.espacenet.com>; consulta: diciembre 2005.
- Barendse, W.J. 2004. DNA markers for marbling. Patent WO2004070055. En: <http://ep.espacenet.com>; consulta: diciembre 2005.
- Baret, P.V. y Hill, W.G. 1997. Gametic disequilibrium mapping: potential applications in livestock. *Anim. Breed. Abst.* 65: 309-318.
- Baro, J.A., Carleos, C., Corral, N., López, T. y Cañón, J. 2001. Power analysis of QTL detection in half-sib families using selective DNA pooling. *Genet. Sel. Evol.* 33: 231-248.

- Boichard, D., Fritz, S., Rossignol, M.N., Boscher, M.Y., Malafosse, A. y Colleau J.J., 2002. Implementation of marker-assisted selection in french dairy cattle. Communication N° 22-03, 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, August 19-23, 2002, Montpellier, France.
- Boichard, D., Grohs, C., Bourgeois, F., Cerqueira, F., Faugeras, R., Neau, A., Rupp, R., Amigues, Y., Boscher, M.Y. y Levezuel, H. 2003. Detection of genes influencing economic traits in three French dairy cattle breeds. *Genet. Sel. Evol.* 35: 77-101
- Casas, E., Shackelford, S.D., Keele, J.W., Stone, R.T., Kappes, S.M. y Koochmariaie, M., 2000. Quantitative trait loci affecting growth and carcass composition of cattle segregating alternate forms of myostatin. *J. Anim. Sci.* 78: 560-569.
- Casas, E., White, S.N., Riley, D.G., Smith, T.P.L., Brenneman, R.A., Olson, T.A., Johnson, D.D., Coleman, S.W., Bennett, G.L. y Chase, C.C. 2005. Assessment of single nucleotide polymorphisms in genes residing on chromosome 14 and 29 for association with carcass composition traits in *Bos indicus* cattle. *J. Anim. Sci.* 83: 13-19.
- Coppieters, W., Riquet, J., Arranz, J.J., Berzi, P., Cambisano, N., Grisart, B., Karim, L., Marcq, F., Moreau, L., Neze, C., Simon, P., Vanmanshoven, P., Wagenaar, D. y Georges, M. 1998. A QTL with major effect on milk yield and composition maps to bovine chromosome 14. *Mamm. Genome* 9: 540-544.
- Darvasi, A. y Soller, M. 1992. Selective genotyping for determination of linkage between a marker locus and a quantitative trait locus. *Theor. Appl. Genet.* 85: 353-359.
- Darvasi, A. y Soller, M. 1994. Selective DNA pooling for determination of linkage between a molecular marker and a quantitative trait locus. *Genetics* 138:1365-1373.
- Dekkers, J.C.M. 2004. Commercial application of marker and gene assisted selection in livestock: strategies and lessons. *J. Anim. Sci.* 82 (Suppl): E313-E328.
- Dunner, S., Charlier, C., Farnir, F., Brouwers, B., Cañón, J., Georges, M., 1997. Towards interbreed IBD fine mapping of the mh locus: double-muscling in the Asturiana de los Valles breed involves the sane locus as in the Belgian Blue cattle breed. *Mamm. Genome* 8: 430-435.
- Fries, H.R. y Winter A., 2004. Methods of testing a mammal for its predisposition for fat content of milk and/or its predisposition for meat marbling. Patent WO20040234986. En: <http://ep.espacenet.com>; consulta: febrero 2006.
- García, D., Cañón, J. y Dunner, S. 2002. Genetic location of inheritable traits through association studies: A review. *Current Genomics* 3: 188-200.
- Georges, M. y Massey, J.M., 1991. Velogenetics or the synergistic use of marker assisted selection and germ-line manipulation. *Theriogenol.* 25:151-159.
- Georges, M., Nielsen, D., Mackinnon, M., Mishra, A., Okimoto, R., Pasquino, A.T., Sargeant, L.S., Sorensen, A., Steele, M.R., Zhao, X., Womack, J.E. y Hoeschele, I. 1995. Mapping quantitative trait loci controlling milk production in dairy cattle by exploiting progeny testing. *Genetics* 139:907-920.
- Gootwine, E., Yossefi, S., Zenou, A., Bor, A. 1998. Marker assisted selection for FecB carriers in Booroola Awassi crosses. Proc. 6th World Cong. Genet. Appl. Livest. Prod., Armidale, Australia. pp. 161-164.
- Grisart, B., Coppieters, W., Farnir, F., Karim, L., Ford, C., Berzi, P., Cambisano, N., Mni, M., Reid, S., Simon, P., Spelman, R., Georges, M. y Snell, R. 2002. Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Research* 12: 222-231.
- Grobet, L., Royo, L.J., Poncelet, D., Pirottin, D., Brouwers, B., Riquet, J., Schoeberlein, A., Dunner, S., Menissier, F., Massabanda, J., Fries, R., Hanset, R. y Georges, M. 1997. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-musled phenotype in cattle. *Nature Genetics* 17: 71-74.
- Hanset, R., Dasnoi, C., Scalais, S., Michaux, C., Grobet, L. 1995. Effets de l'introgession dans le genome Pietrain de l'allele normal aux locus de sensibilité a l'halothane. *Genet. Select. Evol.* 27: 77-88.
- Hazel, L.N. 1943 The genetic basis for constructing selection indexes. *Genetics* 28: 476-490.
- Hetzl, D.J.S., Davis, G.P., Corbet N.J., Short-hose, W.R., Stark, J., Kuypers, R., Scacheri, S., Mayne, C., Stevenson, R., Moore, S.S. y Byrne, K. 1997. Detection of gene markers linked to carcass and meat quality traits in a tropical beef herd. *Proc. Assoc. Adv. Anim. Breed. Genet.* 12: 442-446.
- Khatkar, M.S., Thomson, P.C., Tammen, I. y Raadsma, H.W. 2004 Quantitative trait loci mapping in dairy cattle: review and meta-analysis. *Genet. Sel. Evol.*, 36: 163-190.
- Kneeland, J., Li, C., Basarab, J., Snelling, W.M., Benkel, B., Murdoch, B., Hansen, C. y Moore, S.S. 2004. Identification and fine mapping of quantitative trait loci for growth traits on bovine chromosome 2, 6, 14, 19, 21 and 23 within one commercial line of *Bos Taurus*. *J. Anim. Sci.* 82: 3405-3414.
- Knott, S.A. y Haley, C.S. 1992. Aspects of maximum likelihood methods for the mapping quantitative trait loci in line crosses. *Genet. Res.* 60: 139-151.
- Lande, R. y Thompson, R. 1990. Efficiency of marker-assisted selection in the improvement of quantitative traits. *Genetics* 124:743-756.
- Li, C., Basarab, J., Snelling, W.M., Benkel, B., Kneeland, J., Murdoch, B., Hansen, C. y Moore, S.S. 2004. Identification and fine mapping of quantitative trait loci for backfat on bovine chromosome 2, 5, 6, 19, 21 and 23 in a commercial line of *Bos taurus*. *J. Anim. Sci.* 82: 967-972.
- Lynch, M. y B. Walsh, B. 1998. Genetics and analysis of quantitative traits. Sinauer Associates Inc., Sunderland. USA. pp. 432-433.
- Meuwissen, T.H.E. y Goddard, M.E. 1996. The use of marker haplotypes in animal breeding schemes. *Genet. Select. Evol.* 28:161-176.
- Milan, D., Jeon, J.T., Looft, C., Amarger, V., Robic, A., Thelander, M., Rogel-Gaillard, C., Paul, S., Iannuccelli, N., Rask, L., Ronne, H., Lundstrom, K., Reinsch, N., Gellin, J., Kalm, E., Le Roy, P., Chardon, P. y Andersson, L. 2000. A mutation in *PRKAG3* associated with excess glycogen content in pig skeletal muscle. *Science* 288: 1248-1251.
- Mizoshita, K., Watanabe, T., Hayashi, H., Kubota, C., Yamakuchi, H., Todoroki, J. y Sugimoto, Y. 2004. Quantitative trait loci analysis for growth and carcass traits in a half-sib family of purebred Japanese Black (Wagyu) cattle. *J. Anim. Sci.* 82: 3145-3420.
- Moore, S.S., Li, C., Bassarab, J., Snelling, W.M., Kneeland, J., Murdoch, B., Hansen, C. y Benkel, B. 2003. Fine mapping of quantitative trait loci and assessment of positional candidate genes for backfat on bovine chromosome 14 in a commercial line of *Bos taurus*. *J. Anim. Sci.* 81: 1919-1925.
- Morris, C.A., Cullen, N.G., Hickey, S.M., Crawford, A.M., Hyndman, D.L., Bottema, C.D.K. y Pitchford, W.S. 2001. Progress in DNA marker studies of beef carcass composition and meat quality in New Zealand and Australia. *Proc. Assoc. Adv. Anim. Breed. Genet.*, Queenstown, NZ, 14: 17-22.
- Nkrumah, J.D., Li, C., Basarab, J.B., Guercio, S., Meng, Y., Murdoch, B., Hansen, C. y Moore, S.S. 2004. Association of a single nucleotide polymorphism in the bovine leptin gene with feed intake, feed efficiency, growth, feeding behavior, carcass quality and body composition. *Can. J. Anim. Sci.* 84: 211-219.
- Ovilo, C., Pérez-Enciso, M., Barragán, C., Clop, A., Rodríguez, C., Oliver, M.A., Toro, M. y Noguera, J.L. 2000. A QTL for intramuscular fat and backfat thickness is located on porcine chromosome 6. *Mamm. Genome* 11: 344-346.

- Page, B.T., Casas, E., Heaton, M.P., Cullen, N.G., Hyndman, D.L., Morris, C.A., Crawford, A.M., Wheeler, T.L., Koohmaraie, M., Keele, J.W. y Smith, T.P.L. 2002. Evaluation of single-nucleotide polymorphisms in *CAPN1* for association with meat tenderness in cattle. *J. Anim. Sci.* 80: 3077-3085.
- Raes, K., de Smet, S. y Demeyer, D. 2001. Effect of double-muscling in Belgian Blue young bulls on the intramuscular fatty acid composition with emphasis on conjugated linoleic acid and polyunsaturated fatty acids. *Anim. Sci.* 73: 253-260.
- Rothschild, M.F. y Soller, M. 1997. Candidate gene analysis to detect traits of economic importance in domestic livestock. *Probe* 8: 13-20.
- Ruane, J. y Colleau, J.J. 1995. Marker assisted selection for genetic improvement of animal populations when a single QTL is marked. *Genet. Res. Camb.* 66: 71-83.
- Shuster, D.E., Kehrl, Jr. M.E., Ackermann, M.R. y Gilbert, R.O. 1992. Identification and prevalence of a genetic defect that causes leukocyte adhesion deficiency in Holstein cattle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 9225-9229.
- Smith, C. 1967. Improvement of metric traits through specific genetic loci. *Anim. Prod.* 9: 349-358.
- Soller, M. y Beckmann, J.S. 1988. Genomic genetics and the utilization for breeding purposes of genetic variation between populations. En: Weir, B.S., Eisen, E.J., Goodman, E.E. y Namkoong, G. (eds.). *Proceedings of the Second International Conference on Quantitative Genetics*, Sinauer, Sunderland, Mass. pp. 161-188.
- Sonstegard, T.S., Van Tassell, C.P. y Ashwell, M.S. 2001. Dairy cattle genomics: Tools to accelerate genetic improvement? *J. Anim. Sci.* 79(E. Suppl.): E307-E315.
- Spelman, R.J., Coppeters, W., Karim, L., Van Arendonk, J.A.M. y Bovenhuis, H. 1996. Quantitative trait loci analysis for five milk production traits on chromosome 6 in the Dutch Holstein-Friesian population. *Genetics* 144: 1799-1808.
- Taylor, J.L., Davis, S.K., Sanders, J.O., Turner, J.W., Savell, J.W., Miller, R.K., Smith, S.B., Cockett, N.E., Eggen, A., Bishop, M.D. y Kappes, S.M. 1996. The Angleton project: 1996 update. En: *Proceedings of BIF Annual Meeting*, Birmingham, Alabama, pp. 28-37.
- Tupac-Yupanqui, I., Baro, J.A. y Dunner, S. 2004. Efecto del gen *DGAT1* sobre la cantidad y composición de la leche en la raza bovina frisona española. *Arch. Zoot.* 53: 293-299.
- Thomsen, B., Horn, P., Panitz, F., Bendixen, E., Petersen, A.H., Holm, L.E., Nielsen, V.H., Agerholm, J.S., Arnbjerg, J. y Bendixen, C. 2006. A missense mutation in the bovine *SLC35A3* gene, encoding a UDP-N-acetylglucosamine transporter, causes complex vertebral malformation. *Genome Res.* 16: 97-105.
- Vallejo, M., Alonso, L., Revuelta, J.R. y Cañón, J. 1991. Características de las canales de las razas bovinas asturianas. I. Bases cuantitativas de la valoración subjetiva (Carcass characteristics of Asturiana bovine breeds. I. Quantitative bases of subjective evaluation). *Arch. Zoot.* 40: 335-337.
- Vallejo, M., Gutiérrez, J.P., Cima, M., Cañón, J., Alonso, L., Revuelta, J.R. y Goyache, F. 1993. Características de las canales de las razas bovinas asturianas. III. Valoración cuantitativa y predicción de la composición tisular de canales en la raza Asturiana de los Valles (Carcass characteristics of Asturiana bovine breeds. III. Asturiana de los Valles's quantitative evaluation and prediction of carcass composition). *Arch. Zoot.* 42: 29-40.
- Weller, J.I., Y. Kashi y Soller, M. 1990. Power of daughter and granddaughter designs for genetic mapping of quantitative traits in dairy cattle using genetic markers. *J. Dairy Sci.* 73: 2525-25.