

Genética animal: “Revelando la arquitectura genética de caracteres complejos”

Roberto Neira

Sin duda que la investigación en genética animal y vegetal tienen distintas aproximaciones, las que pretendemos mostrar al menos parcialmente. En esta oportunidad, intentaremos entender qué son los caracteres complejos y, como dice el título de esta charla, trataremos explicar la arquitectura genética de los caracteres cuantitativos, como se llamaban en un comienzo, hoy se les denomina caracteres complejos o simplemente caracteres productivos, para nosotros. La complejidad se da porque hay muchos genes que están actuando en la manifestación de estos caracteres, además de la acción del medio ambiente. Para entender esto nos ha servido mucho entender a un animal muy importante, que es el hombre, los estudios en genética humana nos han revelado mucho acerca de la genética animal en general, de manera que conociendo lo que se sabe de la biología humana sabemos mucho de la biología de las vacas, de los peces y de otros animales. Me voy a permitir mostrarles algunos hallazgos importantes desde los inicios de la genética para nuestra discusión.

Cosas importantes que ocurrieron después de Mendel fueron, entre otros, el aporte de Thomas Morgan, quién trabajó con la mosca *Drosophila*. Este es un organismo que se usó como la primera especie modelo en el estudio de la genética en animales y, a pesar de que ello ocurrió a partir de 1910, todavía estamos utilizando técnicas descubiertas entonces, que les voy a mostrar. Le siguieron luego un grupo de personas como Ronald Fisher y Sewall Wright, que son los iniciadores de conceptos que manejamos en genética animal como los de consanguinidad y de selección, entre 1920 a 1940, naturalmente una etapa importante en el desarrollo de la genética cuantitativa. Fue esta a su vez una etapa muy relevante para la genética animal. Después de los años 50 con el descubrimiento del ADN ocurrió quizá la época más importante de la biología moderna. Aquí empezamos a entender el tema de qué eran realmente los genes y cómo funcionaban. Estos factores mendelianos eran secuencias de bases del ADN que llevan información para el funcionamiento de los organismos y nos hemos pasado el último tiempo conociendo esa información, entendiendo cómo está organizada, cuál es la estructura de toda la información genética de un animal, que denominamos genoma. Después de J. Watson y F. Crick francamente ya no hay grandes personajes individuales en la genética, hoy día son enormes grupos de personas que han entrado a dilucidar estos complicados temas de la genética. Como sabemos, los genes en los animales y plantas están ubicados esencialmente en los cromosomas, organizados en el núcleo de las células, para producir ARN mensajero que sale al citoplasma llevando la información para la síntesis de las proteínas. Esto es lo que nosotros conocemos en general como genes clásicos, cistrones también se les llama, que son genes que codifican proteínas. La pregunta que nos podemos hacer es: ¿Cuántos de ellos hay en el genoma? En la figura 1 puede observarse la estructura genómica de distintos tipos de organismos, desde bacterias hasta el humano, que incluye a todos los animales. La organización de los genomas es distinta, las bacterias y los organismos simples no tienen intrones, los intrones son sectores del ADN que no se traducen a proteínas. En la figura, se observan partes verdes claras y verdes oscuros, los verdes claros corresponden a zonas no codificantes del gen que no se transcriben al ARN mensajero que finalmente se traduce en una proteína. En los animales hay mucho más de estos intrones no codificantes. Hay otras regiones que son espaciadores y también hay genes espaciadores que no codifican proteínas. En el año 2007, en una publicación en *Nature*, se informa un estudio del 1% de la secuencia del genoma humano, que son nada menos que 300 millones de pares de bases, una gran cantidad. Se descubrieron algunas cosas que son distintas a lo que pensábamos. Una, por ejemplo, es que la mayor parte del ADN del genoma humano se transcribe a moléculas funcionales. Muchas veces se pensó que una buena parte del ADN no era funcional, por lo tanto se le llamaba “garbage DNA”. También se descubrió que los genes no son como un collar de perlas, donde hay un gen al lado del otro. Los genes pueden superponerse, están superpuestos

en la información en una mucha mayor proporción de lo que entendíamos. El genoma contiene muy pocas secuencias inútiles. Francamente aquí se tira por la borda unos 10 años o 15 años de pensamiento que una muy buena cantidad de ADN era inútil. Se encontró además que nuestra opinión que la mayor parte de las secuencias con función biológica importante se mantienen conservadas a través de la evolución, no se sostiene con los nuevos hallazgos.

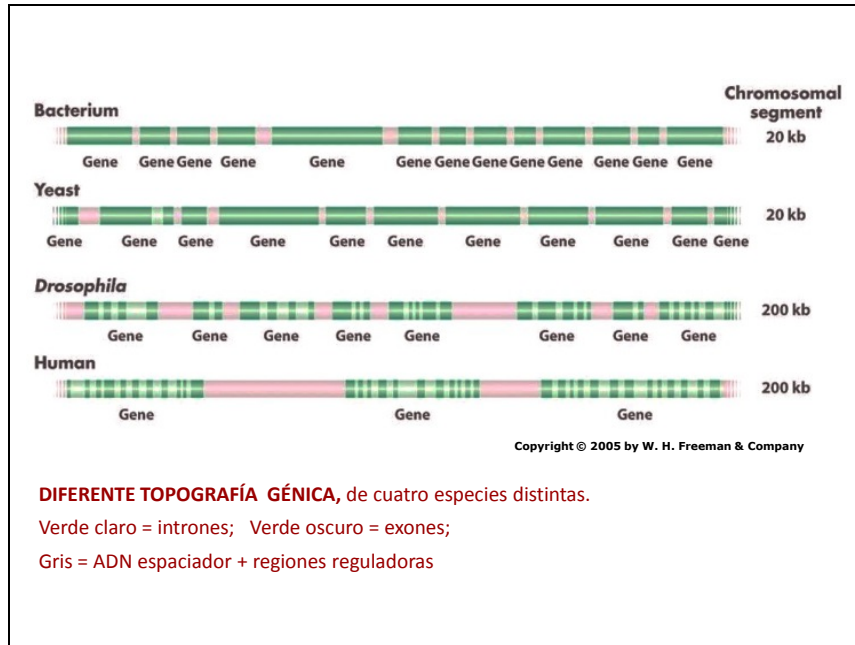


Figura 1. Estructura del genoma de distintas especies

La estructura del genoma humano, de aproximadamente 3.200 mega bases (3.200 millones de pares de bases) consiste en solo un 40% de genes o secuencias relacionadas con genes clásicos, el otro 60% es de ADN intergénico, que tiene repeticiones de bases de distintas índole. De las secuencias asociadas a genes clásicos, 1.5% corresponden genes que codifican proteínas y 36% son secuencias relacionadas a los genes clásicos y tienen que ver mayormente con regulación, hay intrones y otros fragmentos. Todo esto se conoce gracias al proyecto de secuenciación del genoma humano, que se dio a conocer en el año 2003. De este estudio supimos que este contiene solamente unos 25 mil genes; por muchos años pensamos que había alrededor de 100 mil. En los años siguientes se secuenciaron muchos genomas animales, el del ratón, del perro, del chimpancé, del gato, de las vacas, etc. etc. A fines del 2011 aparecerá el genoma del salmón que nos interesa mucho. Nosotros trabajamos en genética del salmón, que tiene un genoma parecido en tamaño al genoma humano con 3000 millones de bases. Será interesante saber qué tan parecidos somos. Estudios de genómica comparada nos han permitido saber que el hombre es extraordinariamente parecido a otros animales: con el chimpancé tenemos un 98% de identidad, un 70% con los ratones. Recientemente, en estudios de un gusano de 1 centímetro de largo (*C. elegans*), medio transparente, que se ha descubierto una cantidad impresionante de genes que tienen que ver con humanos, tienen un 20% de ADN idéntico al nuestro, y con la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) tenemos un 60% de identidad.

En el ADN se han descrito marcadores que nos interesan, hay varios tipos, uno de ellos son los microsatélites, que son repeticiones en tandem de series cortas de bases que se encuentran en regiones no codificantes (intrones). Otro tipo muy importante de marcadores son cambios en una sola base, se denominan *single nucleotide polymorphism* (SNP). Cambios de este tipo, de una sola base, con efectos importantes en el fenotipo los conocemos desde hace un tiempo; un caso notable, por ejemplo, es la

enfermedad de la anemia falciforme en el hombre, causado por un cambio en un solo aminoácido de la hemoglobina, ocasionado a su vez por el cambio en una sola la base del ADN. Ello produce anemia falciforme y asociada a ella, resistencia a la malaria. Hoy se trabaja muy intensamente en asociar estas variaciones en los SNP's con características de interés económico en animales.

La mayor parte de los caracteres de interés económico en animales, como el crecimiento, producción de leche, de huevos, etc. son características cuantitativas o complejas, influenciadas por muchos genes y por el ambiente. Otros caracteres como la conducta sexual, la agresividad y muchas enfermedades, corresponden a este tipo de características. Las diferencias observables para estas características entre animales son en general heredables. Ello significa que al menos parte de las diferencias que se observan en la generación paterna se transmiten a la descendencia. Así, cuando se eligen como padres a individuos superiores, parte de estas diferencias pueden transmitirse a la próxima generación. Esto es lo que se conoce como respuesta a la selección, cuya magnitud depende de cuan diferentes son los padres seleccionados (diferencial de selección) y de la magnitud de esa diferencia que se transmite a la progenie (heredabilidad). Esta ha sido la herramienta clásica de la genética animal, con la que, sin saber qué genes actúan, ni cuántos son, ni dónde están en el genoma, hemos producido grandes cambios genéticos a través de la selección. El Dr. Richard Lewontin, invitado a un congreso de genetistas cuantitativos hizo una extraordinaria declaración: "La genética cuantitativa, sobre la que se basa el mejoramiento genético moderno, es un intento de producir conocimiento a través de una sistematización de la ignorancia". Sin saber qué genes están involucrados, manipulando el genoma como una "caja negra" se han producido cambios espectaculares en los animales domésticos para beneficio de la humanidad, todos conocemos los avances en producción lechera, en producción de huevos, en menos cantidad de grasa en los cerdos, etc..

La información para realizar esta selección ha sido el fenotipo. Hoy día se estima un valor genético aditivo de los animales utilizando no solo el fenotipo del candidato a reproductor, sino que además el fenotipo de todos los parientes que se conozcan de ese individuo, por generaciones, para que a través de un sistema de análisis denominados BLUP (Best Linear Unbiased Prediction), se obtiene estimaciones muy confiables del verdadero valor genético para los animales. Si se cuenta con información molecular, de marcadores genéticos, como microsatélites y SNP's, se puede utilizar lo que se conoce como selección asistida por marcadores (marker assisted selection, MAS). Se puede utilizar también información de QTL's (quantitative trait loci) que son regiones cromosómicas que están asociadas al carácter cuantitativo, se utilizan también genes candidatos, en selección asistida por genes. Utilizamos también micro arreglos como lo mostró en la primera charla de producción vegetal. Estas metodologías desafían el modelo tradicional de los caracteres complejos, conocido como el "modelo infinitesimal" de los caracteres cuantitativos, porque hoy día sabemos de que a pesar de ser cierto que el fenotipo de las características complejas está asociado a muchos genes con un pequeño efecto cada uno, hay algunos genes que tienen un efecto mayor. Esto se reconoció en los años 70', por ejemplo el gen "hg" (*high growth*) en ratones, y otros genes como el de *double muscling* que existen en vacunos y prácticamente en todos los animales, o como el gen *Booroola* asociado a prolificidad en ovejas. Estos son genes que ejercen un efecto mayor en características cuantitativas: son responsables de una proporción importante de la variación fenotípica observable. Hoy, una de las cosas que intentamos hacer es buscar esos genes de efecto mayor o QTL's.

Lo que se hace hoy básicamente es desarrollar marcadores genéticos de los que les he hablado y construir mapas genéticos, ubicando lugares del cromosoma donde se encuentran estos marcadores. Así se mapean mapean regiones del cromosoma que están asociadas a características productivas y así hacer selección basada en esta información de marcadores moleculares. Lo que veníamos haciendo durante los últimos años, era recolectar de los animales del rebaño todas sus relaciones de parentesco y toda la información fenotípica de los individuos para estimar sus valores genéticos a través de sistemas de análisis que se han conocido como Modelo Animal, que son muy eficientes en selección. Son sistemas que se construyeron para seleccionar eficientemente a vacas lecheras. Sin embargo, lo que hoy hacemos es

combinar estas dos fuentes de información que hemos mencionado, combinar la estimación del valor genético de los individuos, su valor genético aditivo estimado a través de modelos animales, con el valor genético a partir de la información molecular, QTL's u otros marcadores moleculares, para hacer lo que llamamos la selección asistida por marcadores, es decir, usamos la información molecular para asistir a la selección que usa la información fenotípica.

Lo último en mejoramiento genético de animales es lo que se conoce como Selección Genómica. Se usan unos chips de unos miles de SNP's, todos metidos en un solo panel, en una matriz ordenada de ellos, que se usan para "genotipar" a los animales de una población. Ello significa conocer para cada animal, qué versión alélica posee para cada uno de los miles de SNP's que se conocen. Existen chips para vacunos con 60 mil SNP's (60K) y unos de 50K mil para ovejas, para caballos, etc... Nosotros, para salmones también disponemos de uno de 30K y con esos chips, como hemos dicho, se pueden "genotipar" los individuos de un rebaño para conocer qué versiones de SNP's contienen. Luego se hacen estudios de asociación entre la presencia y ausencia de los SNP's, con características productivas. Para eso se necesita tener el genoma secuenciado. Nosotros estamos participando en la secuenciación del genoma de salmón con otros países y por lo tanto el 2011 lo vamos a tener disponible, y para ello tendremos que buscar los SNP's de salmón del Atlántico. El descubrimiento de SNP's se hace a través de la secuencia, que se encuentra almacenada en grandes bases de datos disponibles en Internet, se hace una búsqueda en la que participan ingenieros y matemáticos utilizando softwares que estudian las secuencias. Este tipo de investigación se denomina estudio "*in silico*". Luego hay que validar la presencia de tales SNP's en las poblaciones de interés, preparar estos paneles enormes en cantidad y calidad suficiente de SNP's para genotipar las poblaciones y hacer estudios de cómo cada uno de estos SNP's pueden o no contribuir al carácter. Entonces la pregunta que nos hacemos es si realmente hemos avanzado en revelar la arquitectura de los caracteres complejos. Yo considero que sí hemos avanzado mucho, pero nos queda aún una brutalidad por entender lo que viene. Eso es todo.