

# LOS PASOS DE LA GENÉTICA ANIMAL EN EL SIGLO XXI

Palabras clave: variabilidad genética -procesos moleculares - interacción ambiental.  
Key words: genetic variability – molecular processes – environmental interaction.

La historia de la domesticación de las especies que ayudaron a nuestra supervivencia, cuenta con genetistas y mejoradores que no conocían de genes ni de las leyes básicas que los regían. Sin embargo ellos practicaron el *arte* que caracteriza a los mejoradores para modificar la estructura de las poblaciones. Muchos pasos significativos se fueron dando a través de la simple observación del fenotipo como lo realizado por uno de los criadores ingleses más afamados del siglo XVIII. Robert Bakewell (1725 – 1795) fue reconocido en Inglaterra como uno de los criadores más exitosos al definir razas en ovinos, bovinos y equinos. Este conocimiento de la variación fenotípica que resultaba heredable permitió un significativo avance en muchos biotipos aún hoy utilizados en la producción animal. Actualmente la genética molecular abre un panorama muy distinto para los mejoradores animales. Los marcadores moleculares son imprescindibles herramientas para ellos y ahora los llamados QTLs (*Quantitative Traits Loci*) revalorizaron la variación genética de los caracteres cuantitativos. Sin embargo, a pesar de las aproximaciones a los genes brindadas por metodologías moleculares, la atención debería ser aplicada a las interacciones de los genes entre sí, cuando el genoma es interferido con genes de la propia especie o de otras especies o géneros y sobre todo a las interacciones de los genes con el ambiente. Debido entonces a la importancia del ambiente sobre la expresión fenotípica deberíamos hablar ahora del epigenoma en vez del genoma de la especie animal que estamos estudiando.

## Liliana Amelia Picardi

Cátedra de Genética - Facultad Ciencias Agrarias  
– Universidad Nacional de Rosario- CIUNR- II-  
CAR (CONICET- UNR)

E-mail: lpicardi@unr.edu.ar

Animal breeding history has been plenty of so-called breeders who knew nothing about genes and their basic rules. Most of them had only developed a sense of observation: they looked at animal phenotypes and put into practice the *art of breeding*. Robert Bakewell (1725 — 1795) was recognized as one of the best known breeders in the 18th Century in England who, through observation of animal characteristics, could define breeds in sheep, cattle and horses. This knowledge of phenotype variation which proved to be inheritable led to significant advances in the establishment of many biotypes that even today are used in animal production. Nowadays molecular genetics has given to animal breeders a very different new panorama. Molecular markers and the now-called QTLs (*Quantitative Traits Loci*) have become necessary tools to an approximation to the genes responsible of the character under study. QTLs have revitalized the genetic variation of the quantitative traits. Nevertheless, much attention must be given to exploring different kinds of new interactions between the genome and the environmental effects that finally may affect the phenotypic variation of a population. These new interactions are present when genes from different species or genus are introduced in a genome due to the molecular genetics methodologies and in consequence they could affect the genetics-environmental covariance. Animal breeders must consider that now they are working with a new animal epigenome rather than an animal genome when they begin to study traits for a selection programme.

La evolución de los animales domésticos, que dieron sustento y organización a las comunidades humanas primitivas fue debida a la existencia de una gran variabilidad genética. Esta evolución pudo darse, esencialmente, por las interacciones entre esta variabilidad genética y aquellos ambientes que el hombre modificó en su paso decisivo para construir la sociedad humana. A lo largo de nuestra historia para convi-

vir con especies domesticadas, que ayudaron a nuestra supervivencia, hubo genetistas y mejoradores que no conocían ni los genes ni las leyes de la herencia pero practicaban el *arte* que caracteriza a los mejoradores.

Esta historia de los primitivos mejoradores la ilustra Bianchi (2014), citando el trabajo de Langenauer (1969), en que hace referencia al

Antiguo Testamento y la historia de Jacob. Para poder independizarse de su suegro Laban y cumplir con el trato que éste le fijara, Jacob hace uso de los conocimientos que tenía sobre el pelaje con caracteres dominantes y recesivos en ovejas y cabras. Este trato, para que Jacob pudiera llevarse a su familia, consistía en devolver en siete años una cierta cantidad de ovejas negras y cabras moteadas. Laban, astutamente, ha-

bía eliminado todos estos animales al hacer el trato. Pero Jacob ya había usado la metodología de la observación y sabía que las frecuencias de estos pelajes iban igualmente a presentarse. Con observación y constancia Jacob modificó estas poblaciones en su frecuencia de animales para su beneficio y así desligarse de Laban.

Muchos pasos significativos se fueron dando a través de la simple observación del fenotipo con los criadores ingleses del siglo XVIII. Robert Bakewell (1725 – 1795) fue reconocido en Inglaterra como uno de los criadores más exitosos al definir razas en ovinos, bovinos y equinos y su conocimiento sobre el efecto de la selección artificial. Por sus logros fue incluso mencionado por Darwin.

Desde los conceptos darwinianos sobre las variaciones heredables (Darwin, 1859), que conforman las poblaciones que han evolucionado según los cambios ambientales y su posterior adaptación, hasta la construcción de las teorías neodarwinistas con genetistas de la talla de Dobzhansky (1937), Eldredge y Gould (1972) y Gould (2002) podemos también incorporar el reconocimiento que Domingo Sarmiento (1881) hizo a los criadores argentinos: “Hay en nuestro país centenares de estancieros, criadores de ovejas y de otros animales (.....), que leen de corrido a Darwin con sus puntos y comas, cuando trata de la variación por la selección natural, pues ellos la hacen artificial, escogiendo los reproductores. Por lo demás, se les da un ardite de que descendan a su vez los patrones de otra cruce y de otra selección (.....). Le hemos dado, pues, ciencia, y fama a Darwin, con los fósiles y las crías argentinas; y siguiendo sus indicaciones, se enriquecen nuestros estancieros. Me parece que hay mo-

tivo suficiente para que seamos los Argentinos partidarios de la doctrina del transformismo, pues que nosotros transformamos una variedad de ovejas en otra. Hemos constituido una nueva especie: la oveja argentina, porque da plata y porque es argentina”

Llegado el siglo XX, con el redescubrimiento de las Leyes Fundamentales de la Herencia de Mendel (1866) (que fueran también producto de una observación meticulosa y que aún siguen inamovibles y permiten los exitosos planes de mejora en las poblaciones animales y vegetales) irrumpen los modelos estadísticos para interpretar la variación genética. Sir Ronald Fisher (1930) define que “*el incremento en la aptitud media (fitness) en un instante dado (o en una generación) es igual a la variancia genética aditiva en ese instante*”. Este concepto de la variancia genética aditiva encierra la definición dada de selección, variación heredable en *fitness* ( $w$ , aptitud). Esta variabilidad debida a la diferente acción aditiva de los genes sigue siendo el *desideratum* de todo mejorador. Un resultado general del Teorema Fundamental de la Selección Natural (TFSN) es que *la acción de la selección natural agota la variancia aditiva y en el equilibrio ésta se anulará,  $\Delta_w = 0$   $\sigma^2_{A(w)} = 0$ . Si se supone que la mayoría de las poblaciones se encuentran en equilibrio no habrá en general una heredabilidad para la aptitud*. Según el TFSN los caracteres más correlacionados con la aptitud total tendrán menor heredabilidad que aquellos menos relacionados con ella. Este teorema ha llevado a que caracteres de importancia, tal como la fertilidad femenina, generalmente no ha sido incluida por los genetistas en los programas de mejora animal. Los tradicionales programas de mejora prestan su atención en la selección de los progenitores machos por su

efecto multiplicador en las poblaciones bajo estudio. Sin embargo el éxito de la población es contar con hembras que tengan éxito en la procreación ya que es un hecho conocido para todo criador que hembra que no procrea no es útil en la población. Debido a que el TFSN, que estableció que la selección natural ha agotado a aquellos caracteres involucrados en la aptitud, tal como la fertilidad femenina, ésta por ende no sería un carácter para seleccionar. Sin embargo, en todo carácter complejo, la genética cuantitativa permite desglosar la variación de los fenotipos en componentes que expresan distintos grados de variabilidad y que con su aplicación permitirían lograr respuestas significativas (Picardi et al, 1977). Con los trabajos de Jay Lush (1943) nace el concepto de heredabilidad ( $h^2$ ) y la obsesión por su captura. Para todo mejorador la expresión del carácter que le interesa tiene una variación fenotípica ( $\sigma^2_p$ ) observable en la población que puede ser segregada en estas componentes  $\sigma^2_F = \text{Variación Genética } (\sigma^2_G) + \text{Variación ambiental } (\sigma^2_A) + 2 \text{ Covariancia GA o Interacción GxA}$  donde la variación genética puede a su vez ser desglosada como  $\sigma^2_G = \text{Variancia Aditiva } (\sigma^2_A) + \text{Variancia de la Dominancia } (\sigma^2_D) + \text{Variancia Epistática o de la Interacción entre los loci involucrados } (\sigma^2_E \text{ ó } \sigma^2_I)$  (Falconer y Mackay, 1996). En algunas ocasiones las poblaciones no presentan variaciones aditivas detectables, tal como postulaba Ronald Fisher, pero algunas veces puede suceder que en largos procesos selectivos, por efecto de la rotura de bloques génicos, puede producirse una apertura de variancia genética utilizable para encontrar una respuesta al carácter (Picardi et al, 1977). Estos procesos pueden ir asociados a la observación de marcadores fenotípicos los que ayudan a detectar esta nueva variabilidad genética (Picardi et al, 1991). Las respuestas exitosas en los

programas de mejora son generalmente producto de la observación y conocimiento del carácter bajo estudio.

Ahora con el advenimiento de la genética molecular se han dado aún mayores pasos para cuantificar la variabilidad genética de la cual depende un carácter llegando entonces a la era de los marcadores moleculares como herramientas indiscutibles para acercarnos a los genes de interés. Estos marcadores de distinto tipo (basados en proteínas o en ADN) son los indicadores de cuanta variabilidad es posible encontrar asociada al carácter de interés. Definimos entonces ahora a los QTLs (*Quantitative Traits Loci*) como aquellos segmentos de cromosomas que están afectando al carácter, que no necesariamente comprende un solo locus (Ben H.L., 1998). Esencialmente se basa en el desequilibrio de los alelos del locus marcador y los alelos del locus ligados al QTL. Estudios de Mapeo de QTLs detectan un promedio de 3 a 5 QTLs por cada carácter bajo estudio (Kearsey y Farquhar, 1998). Si se supone que los estudios de mapeo involucran aproximadamente 3 caracteres podemos suponer que al menos 10.000 asociaciones carácter-marcador, en diferentes especies, son informados en la literatura y el número sigue creciendo (Wiggans et al, 2016). Cuando en un programa de mejoramiento de cualquier especie se introduce por cruzamientos dirigidos el QTL en cuestión con la ayuda del marcador, se está estableciendo una nueva interacción entre genes y por ende también con el ambiente. En la definición clásica ahora tenemos que considerar también una Interacción QTLs x Ambiente, QTLs x QTLs, y sobre todo deberíamos también considerar la interacción del marcador en el contexto genético incorporado. Los genes no son elementos independientes unos de otros.

Otro de los gigantescos pasos de la Genética ha sido la transformación de plantas y animales con genes de otras especies, géneros y hasta reinos diferentes. Así entraron a los programas de mejoramiento los individuos transgénicos. Se entiende por individuo transgénico a todo organismo en cuyas células se ha introducido un fragmento de ADN exógeno, o sea un ADN que no se encuentra normalmente en ese organismo. Un ratón transgénico, por ejemplo, es aquel al cual se le ha inyectado ADN en un óvulo fertilizado que se reimplanta a una madre adoptiva. El animal que nace tiene no sólo su propio ADN, sino también el fragmento de ADN exógeno que se reinyectó en la etapa de fertilización del óvulo (Palmiter et al, 1982, Hammer et al, 1985). Se debe ahora considerar que hay una nueva interacción, no existente nunca antes, de ese transgen con la dotación genética de su huésped. De hecho la transgénesis ha vulnerado la acción de la selección natural que separó las poblaciones durante millones de años.

Otro hecho que se ha instalado en los programas de mejora animal es el del trasplante embrionario. Este proceso implica la fertilización *in vitro* de óvulos de la/s mejor/es hembra/s seleccionadas de la población con el semen del mejor reproductor. Estos cigotos cultivados *in vitro* son luego implantados en las llamadas madres de segunda clase que paren animales con la constitución genética de aquellos progenitores de *pedigree* selecto. De esta manera en una sola generación se obtienen animales de genotipo excepcional (Gengler y Druet, 2006). Sin embargo recordando la ecuación fundamental de las componentes de la variancia fenotípica la interacción genética ha aumentado ya que el ambiente intrauterino es distinto al de la madre donadora así como la

condición de la lactancia depende ahora de la madre de segunda clase. El fenotipo observable de este animal de la nueva generación expresa ahora un mayor efecto de distintas condiciones ambientales sobre su genotipo y puede dificultar así el proceso de selección.

Para comprender aún más como las distintas tecnologías que nos ha brindado la genética molecular interfieren en la variación fenotípica y sus componentes también debería analizarse el gran paso dado en la clonación de las distintas especies animales. Como bien lo indica esta tecnología clonar es repetir el mismo genotipo (Wilmut et al, 1997, Lambe y Simm, 2014). La puesta en práctica de estas técnicas vulnera la reproducción cruzada. El proceso de la evolución de este tipo de reproducción, que ha llevado millones de años, y que ha permitido la presencia de mayor variabilidad genética en las poblaciones, no es valorado. Más aún esta repetición del mismo genotipo en una población, sin variabilidad genética entre los individuos de la población, es el éxito. Según nuestra ecuación de variancias particionadas en componentes si no hay Variancia Genética no habrá Covariancia Genético-Ambiental y por lo tanto no será posible evaluar la variabilidad genética y su interacción con el ambiente. Por otro lado si el proceso de clonación se produce en genotipos femeninos hay que considerar que de los dos cromosomas X uno se activa al azar y es posible entonces que en las células somáticas los embriones clonados reciben un cromosoma X activo y otro X inactivo de las células somáticas originales. Por este mecanismo perfectamente descrito por Lyon (1961) uno de los dos **cromosomas X** en cada **célula somática** femenina será **genéticamente** inactivo dando origen al **corpúsculo de Barr**. En los mamíferos se requiere el silenciamiento

miento al azar de la transcripción de uno de los dos cromosomas X durante el desarrollo de los blastocitos ya que en la reproducción natural ambos cromosomas X están activos en un cigoto hembra. Esta reprogramación incompleta puede generar marcas epigenéticas anormales en el ganado clonado afectando así la expresión genética (Xue et al, 2002). Sin embargo, llegamos a este siglo con una vuelta de tuerca y el regreso a antiguos biólogos e incipientes genetistas, que sin conocer de genes ya habían observado pautas de la herencia de caracteres tales como la herencia de caracteres adquiridos que ahora nombramos como epigénesis. Entonces: ¿las preguntas sobre la variación genética y las interacciones con el ambiente deben cambiar?

Waddington (1953) advirtió que no habría que excluir al proceso del desarrollo u ontogenia en el análisis de la Síntesis Evolutiva moderna y tampoco la adaptación no genética regulada por el entorno, y no por el genotipo, ya que las acumulaciones de pequeñas mutaciones en grupos locales no explicarían las bifurcaciones de grandes grupos taxonómicos ni las diferentes tasas de evolución que observamos en el registro paleontológico. Por eso define al Epigenotipo para referirse al proceso del desarrollo que tienen los seres vivos. Es interesante destacar que Ernest Haeckel (1905-1975) presentó un diagrama de comparación de patrones de desarrollo desde los peces hasta el hombre con las grandes similitudes en los patrones iniciales de la vida de tan diferentes individuos. Waddington acuñó también otros conceptos fundamentales, como la canalización genética, que es la que hace referencia a la capacidad de un organismo para producir el mismo fenotipo en varios medios distintos. En definitiva, en una amplia definición, la epigenética se

refiere al estudio de aquellos factores no genéticos que intervienen en el desarrollo de un organismo. Entonces podríamos hablar ahora del Epigenoma de los animales y no de sus genomas.

Otro hecho estudiado en la producción animal es el llamado *imprinting*, que ha sido perfectamente detallado en ovinos con el gene «callipyge» (*beautiful buttock*). Este gene mayor cambia su expresión en los descendientes según se herede de la línea paterna o materna (Cockett et al, 1996; Freking et al, 2002)

Tenemos también ahora definiciones muy variadas de que es un gene. Según el ENCODE (*Encyclopedia of DNA Elements, 2012*) un gene es «a DNA segment that contributes to phenotype/function» o considerado como una metáfora computacional: *Genes as “subroutines” in the genomic operating system*. De cualquier manera para cualquier mejorador los genes son su banco de trabajo y ahora tiene el problema de comprender que no son elementos independientes entre si y quizás, lo que sería más importante, que sus expresiones son totalmente dependientes del ambiente. Como vemos cotidianamente no hay nada más variable que la componente ambiental dueña de la Covariancia Genético-Ambiental de nuestra ecuación.

## ■ BIBLIOGRAFIA

Ben, Hui Liu. (1998). *Statistical Genomics: Linkage, Mapping and QTLs Analysis* – CRC Press Book.

Bianchi, N.O. (2014). *Genética y arte*. – 1era edición. - La Plata E-Book.

Cockett, N.E. et al. (1996). Polar overdominance at the ovine callipyge locus. *Science*, 273: 236-238.

Darwin, C. (1859). *The Origin of Species by means of natural selection*. London- John Murray.

Dobzhansky, T. (1937). *Genetics and the origin of the species* - Columbia University Biological Series (vol. 11) Columbia University Press.

Eldredge, N., Gould, S.J. (1972). Punctuated equilibria: an alternative to phyletic gradualism. In: Schopf, Th.J.M. (Ed.) *Models in paleobiology*. Freeman Cooper and Co. pp 82-115.

Falconer, D.S., Mackay, T. F. (1996). *Introduction to Quantitative Genetics* – Longman Press.

Fisher, R. (1930). *The Genetical Theory of Natural Selection*. The Clarendon Press.

Freking, B.A. et al. (2002). Identification of the single base change causing the callipyge muscle hypertrophy phenotype, the only known example of polar overdominance in mammals. *Genome Res.* 12, 1496-1506.

Gengler, N. Druet, T. (2006). Impact of Biotechnology on Animal Breeding. In: *Biotechnology in Husbandry*. 33-45.

Gould, S.J. (2002). *The Structure of Evolutionary Theory*- Belknap Press.

Hammer, R., Pursel, G. et al. (1985). Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection. *Nature*.315: 680 – 683.

Kearsey, M.J., Farquhar, A.G. (1998). QTL analysis in plants; where are we now? *Heredity* 80: 137-142.

Langenauer, A. (1969). *Genetic Investigation of a Biblical Myth*.



- J.Hered, 60: 192-228.
- Lambe, N., Simm, G. (2014). Animal Breeding and Genetics- Encyclopedia of Meat Science. 2<sup>nd</sup> Edition *Editors-in-Chief: Carrick Devine and Michael Dikeman* Elsevier. Ltd.
- Lush, J. (1943). Animal Breeding Plans. The Iowa State College Press- Ames Iowa.
- Lyon M.F. (1961). Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus* L.) Nature 190: 372 – 373.
- Mendel, Gregor. (1866). Versuche über Pflanzenhybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, Bd. IV für das Jahr 1865, Abhandlungen, 3-47.
- Palmiter, RD., Brinster, RL., Hammer, RE. (1982). Dramatic growth of mice that develop from eggs micro injected with metallothionein-growth hormone fusion genes. Nature 5893: 611-615
- Picardi, L.A., Font, M.T., Rabasa, S.L. (1977). Efecto de la selección de peso y fertilidad femenina en una población endocriada de ratones- Mendeliana 2: 47-55.
- Picardi, L.A., Domenichini M., Rabasa S.L. (1991). Relación inversa entre la respuesta a la selección de fertilidad y la riqueza genética de ratones con distintos niveles de endocría. Mendeliana IX: 109-118.
- Sarmiento, D. (1881). Conferencia de Domingo Sarmiento sobre Darwin en el Círculo Médico. Buenos Aires Mayo 30 de 1881. Biblioteca Virtual Universal.
- Wiggans, GR., Cooper, T., VanRaden, PM., VanTassell, CP., Bickhart, D., Sonstegard, T. (2016). Increasing the number of single nucleotide polymorphisms used in genomic evaluation of dairy cattle. J. Dairy Sci. 99: 4504-4511.
- Wilmut, I., Schnieke, A.E., McWhir, J., Kind, AJ. et al. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature (6619): 810–813
- Waddington, C. (1953). Genetic assimilation of an acquired character. Evolution 7: 118-126.
- Xue, F., Tian, XC., Du, F., Kubota, C. et al. (2002). Aberrant patterns of X chromosome inactivation in bovine clones. Nature Genetics. 31: 216-220.

## El 98 por ciento de los doctores formados por el CONICET tiene empleo

Según un informe dado a conocer por este organismo científico acerca de la inserción de doctores, sólo un 1 por ciento de estos ex-becarios no tiene trabajo o no poseen ocupación declarada y un 10 por ciento posee remuneraciones inferiores a un estipendio de una beca doctoral.

Asimismo, proyecta que el 89 por ciento de los encuestados tiene una situación favorable en su actividad profesional, pero sobre todo asegura que más del 98 por ciento de los científicos salidos del CONICET consigue trabajo.

Los datos surgidos del estudio "Análisis de la inserción laboral de los ex-becarios Doctorales financiados por CONICET", realizado por la Gerencia de Recursos Humanos del organismo, involucró 934 casos sobre una población de 6.080 ex-becarios entre los años 1998 y el 2011.

Al respecto, en el mismo se considera que del número de ex-becarios consultados, el 52 por ciento (485 casos), continúa en el CONICET en la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico.

De los que no ingresaron en el organismo pero trabajan en el país, sobre 341 casos, el 48 por ciento se encuentra empleado en universidades de gestión pública y un 5 por ciento en privadas; el 18 por ciento en empresas, un 6 por ciento en organismos de Ciencia y Técnica (CyT), un 12 por ciento en la gestión pública y el resto en instituciones y organismos del Estado.

En tanto, en el extranjero, sobre 94 casos, el 90 por ciento trabaja en universidades, el 7 por ciento en empresas y el 2 por ciento es autónomo.

El mismo informe traduce que la demanda del sector privado sobre la

incorporación de doctores no es aún la esperada, pero está creciendo. La inserción en el Estado, si se suma a las universidades nacionales y ministerios, se constituye en el mayor ámbito de actividad.

Frente a ello, a los fines de avanzar en la inserción en el ámbito publico-privado el CONICET realiza actividades políticas de articulación con otros organismos de CyT, es decir, universidades, empresas, a través de la Unión Industrial Argentina (UIA), y en particular con YPF que requiere personal altamente capacitado en diferentes áreas de investigación.

Desde el CONICET se espera que en la medida que la producción argentina requiera más innovación, crecerá la demanda de doctores. Para cuando llegue ese momento el país deberá tener los recursos humanos preparados para dar respuestas. Es por ello se piensa en doctores para el país y no solamente doctores para el CONICET.

Programa +VALOR.DOC

### Sumar doctores al desarrollo del país

*A través de esta iniciativa nacional, impulsada por el CONICET y organismos del Estado, se amplían las posibilidades de inserción laboral de profesionales con formación doctoral*

El programa +VALOR.DOC bajo el lema "Sumando Doctores al Desarrollo de la Argentina", busca vincular los recursos humanos con las necesidades y oportunidades de desarrollo del país y fomentar la incorporación de doctores a la estructura productiva, educativa, administrativa y de servicios.

A partir de una base de datos y herramientas informáticas, se aportan recursos humanos altamente calificados a la industria, los servicios y la gestión pública. Mediante una página Web, los doctores cargan sus curriculum vitae para que puedan contactarlos por perfil de formación y, de esta manera, generarse los vínculos necesarios.

Con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, este programa tiene como objetivo reforzar las capacidades científico-tecnológicas de las empresas, potenciar la gestión y complementar las acciones de vinculación entre el sector que promueve el conocimiento y el productivo.

+VALOR.DOC es una propuesta interinstitucional que promueve y facilita la inserción laboral de doctores que por sus conocimientos impactan positivamente en la sociedad.

Para conocer más sobre el programa [www.masVALORDoc.conicet.gov.ar](http://www.masVALORDoc.conicet.gov.ar).

