

POLIMORFISMOS* DEL

GEN

DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO BOVINA Y SU ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS DE PRODUCCIÓN

Por M.V.Z. Luis Alberto Meza-García, ex alumno de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UAT, Tamaulipas, estudiante del tercer semestre de la maestría en Biotecnología Genómica, Centro de Biotecnología Genómica del Instituto Politécnico Nacional (IPN), con sede en Reynosa, Tam.

Autor responsable: lmezag0800@ipn.mx

RESUMEN

La hormona de crecimiento (GH) es secretada de la glándula pituitaria y tiene dos mecanismos de acción caracterizados que afectan los procesos fisiológicos, ejerciendo efectos que influyen en la expresión de rasgos de interés productivo.

Actualmente, una de las estrategias para apoyar la mejora genética animal se basa en el uso de pruebas de ADN (ácido desoxirribonucleico) que permitan identificar variaciones en la secuencia nucleotídica (también llamadas polimorfismos) de genes que tengan efectos como los que muestra el gen GH.

En este trabajo se resumen los estudios realizados para la identificación y asociación de polimorfismos en el gen GH bovina, incluida su aplicación como marcadores genéticos para detectar animales portadores de alelos (formas alternas de un gen) deseables, apoyando las técnicas clásicas de mejoramiento genético, permitiendo una selección más dirigida (MAS).

PALABRAS CLAVE

Biología de la hormona de crecimiento, selección genética dirigida.

INTRODUCCIÓN

"La biotecnología se define como la tecnología basada en la biología" (Eenennaam, 2006).



Desde este contexto podemos decir que el ser humano ha aplicado la biotecnología desde hace muchos años; por ejemplo, la selección de animales basada en el fenotipo (características detectables en los organismos), y en el siglo pasado la introducción de técnicas como la inseminación artificial, la transferencia de embriones y la crioconservación, entre otras. Todas estas técnicas han tenido un objetivo en común: la mejora genética de los recursos pecuarios para incrementar la eficiencia en la producción y que aunadas a las buenas prácticas de manejo, permitirán el logro de una mayor competitividad en un mercado cada vez más exigente debido al aumento de la demanda en los alimentos de la población mundial. El uso de marcadores genéticos es una tecnología reciente, basada en la iden-

tificación de las variaciones en la secuencia nucleotídica (alelos) de un gen de interés. Las técnicas usadas para la detección de tales variaciones están basadas en la hibridación y en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Dichos marcadores se han propuesto como una alternativa para apoyar las estrategias de mejoramiento genético en los animales de producción. Un gen es una secuencia de ADN formada por bases púricas (adenina [A], guanina [G] y pirimidínicas (citosina [C] y timina [T]) que codifica para una proteína o fenotipo. En el ganado bovino se han identificado y validado marcadores moleculares que tienen asociación a diferentes rasgos productivos. El gen de la hormona de crecimiento, es uno de los genes candidatos a marcador genético. En él se han realizado estudios para determinar el grado de asociación de sus polimorfismos con diferentes características productivas en bovinos.

BIOLOGÍA Y ESTRUCTURA DE LA PROTEÍNA GH BOVINA

La GH es una hormona sintetizada y secretada del interior de la glándula pituitaria. La secreción de GH es regulada por dos péptidos hipotalámicos que actúan estimulando (hormona liberadora de la hormona de crecimiento



**La biotecnología
es usada para el
mejoramiento
genético en
los animales
de interés
productivo**

* De acuerdo a la raíz
etimológica griega
poly = a muchas,
morfos = forma, significa
muchas formas.

[GHRH]) o inhibiendo (somatostatina) respectivamente, la liberación de GH de la glándula pituitaria. Además una tercera hormona aún no identificada estimula la liberación de GH usando una ruta diferente a la GHRH (Etherton y Bauman, 1998).

La proteína de GH está formada por 190 ó 191 aminoácidos que contienen alanina o fenilalanina respectivamente, en el extremo terminal, debido a un proceso alternativo del precursor de la hormona (Zakizadeh et al., 2006). Además, existe una variante de leucina por valina en la posición 127 y de treonina por metionina en la 172 (Chikuni et al., 1994). Esta hormona tiene un peso aproximado de 22 kilodalton (kDa). Sus efectos se rigen por dos mecanismos de acción: uno somatogénico y otro metabólico. El primero estimula la proliferación de las células por medio del factor de crecimiento similar a insulina (IGFI) y el segundo, afecta la absorción de lípidos, aminoácidos y carbohidratos principalmente. Ambos se involucran en procesos fisiológicos de interés productivo como crecimiento (Zakizadeh et al., 2006), lactación (Yao et al., 1996) y características reproductivas (Unanian et al., 2002), así como también a la respuesta inmune (Blalock, 1994), entre otros. Se ha observado que altas concentraciones de GH provocan incremento eficiente de peso, disminución de grasa muscular y mayor producción de leche, entre otras (Etherton y Bauman, 1998; Sorensen et al., 2002).



EL GEN DE GH, SUS POLIMORFISMOS Y ASOCIACIÓN A CARACTERÍSTICAS DE PRODUCCIÓN

El gen GH es relativamente pequeño pero con una gran variedad de efectos en el organismo, lo que ha motivado y facilitado su estudio. Se encuentra ubicado en el cromosoma 19, tiene una longitud aproximada de 2856 pb (pares de bases) (Gordon et al., 1983) y está constituido por cinco exones (región de un gen eucariota que codifica para una secuencia de aminoácidos) y cuatro intrones de diferente longitud (regiones no codificantes de un gen) (Figura 1).

Son al menos siete los polimorfismos reportados en el gen de la GH bovina; sin embargo, la mayoría se encuentran en zonas no codificantes. Yao et al., (1996) escanearon casi la totalidad del gen de GH

(excepto 157 pb en el intrón 2) y localizaron seis cambios en la secuencia, que constan de una repetición de TGC entre las posiciones 125 y 142 de la región promotora; dos transiciones (cambio de purina por purina o pirimidina por pirimidina) de C-T en las posiciones 1527 y 1692 del intrón tres; otra transición de C-T en la posición 2017 del intrón cuatro; una transversión (cambio de purina por pirimidina o viceversa) en la posición 2141 de C-G (el alelo C codifica para leucina y G para valina en la secuencia aminoacídica) y otra transversión de C-A en la posición 2291. Se ha encontrado un cambio en la posición 2637 pero no ha sido bien caracterizado (Figura 1); así mismo existen reportes de seis polimorfismos en la región flanqueante 5 y uno más en el intrón 1 (Hecht y Geldermann, 1996).

La detección de estos polimorfismos se ha llevado a cabo por secuenciación directa, polimorfismos de conformación de secuencia simple (SSCP), discriminación alélica (PCR-Q) y una de las técnicas más empleada: la de polimorfismos en longitud de los fragmentos de restricción (PCR-RFLP's). Usando la enzima de restricción (enzimas que digieren regiones específicas del ADN) Msp I se detecta el cambio en la posición 1527, Alu I para la posición 2141, Dde I en la posición 2291 y Hae III probablemente en la posición 2637. Sólo en estos cuatro RFLP's se ha encontrado asociación a rasgos productivos, siendo localizado en la

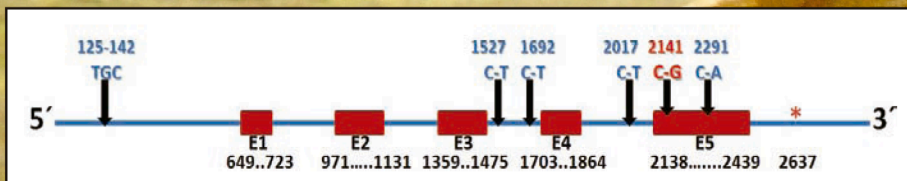


FIGURA 1. Estructura del gen de GH bovino, incluidos sus polimorfismos, en rojo el que causa el cambio Leu/Val en la posición 127 y respectivas ubicaciones encontradas por Yao et al. (1996), además de un polimorfismo al parecer en la posición 2637* detectado con la enzima Hae III en un estudio realizado por Unanian et al., (2002).

TGC; T-timina, G-guanina y C- citosina.
CT; C-citosina y T-timina.
CG; C-citosina y G-guanina.
CA; C-citosina y A-adenina.

La aplicación de las diferentes técnicas moleculares para identificar las variantes alélicas del gen de GH permitirá efficientar la producción

posición 2141 el más estudiado por producir el cambio aminoacídico (Leu/Val) en la posición 127 de la proteína.

Sin embargo, se ha reportado que los polimorfismos del gen GH (Yao et al., 1996; Unanian et al., 2002; Zakizageh, et al., 2006 y Barendse et al., 2006) se han asociado a características productivas y reproductivas (Cuadro 1).

Además, se ha mostrado que altas concentraciones de GH en plasma están asociadas a mayor producción de leche, disminución de grasa en la canal, mayor crecimiento, entre otros (Sorensen et al. 2002).

CONCLUSIÓN

La aplicación de las diferentes técnicas moleculares para identificar las variantes alélicas del gen de GH, ha mostrado ser una herramienta importante para la identificación de animales portadores de alelos asociados a diferentes características de interés. Sin embargo, la serie de efectos que GH ejerce sobre los rasgos productivos y reproductivos y los contrastes que existen entre estudios de asociación similares, sugiere que se deben realizar estudios de asociación en diferentes razas y regiones para establecer marcadores genéticos caracterizados que puedan apoyar a los métodos clásicos de la mejora genética. Esto permitirá una selección más dirigida y temprana de los animales portadores de alelos de interés productivo en la mejora genética, de tal manera que se reduzcan tiempo, esfuerzo y costos, incrementando a su vez la eficiencia de producción. ||

CUADRO 1. ASOCIACIÓN DE DIFERENTES RASGOS PRODUCTIVOS Y REPRODUCTIVOS A LOS POLIMORFISMOS DEL GEN DE GH EN DIFERENTES RAZAS DE GANADO.

POSICIÓN DEL POLIMORFISMO	RAZA(S)	RASGO(S) EVALUADO(S)	AUTORES
1527	• Holstein • Nelore	• Producción de leche, contenido de proteína y grasa en leche. • Circunferencia escrotal a los 16 meses de edad y crecimiento testicular a los 15-16 meses de edad.	• Yao et al. (1996). • Unanian et al. (2002).
2141	• Danish Red, Holstein y Jersey • Simmental y Angus	• Concentración de GH en plasma. • Marmoleo y acumulación de grasa en la grupa.	• Sorensen et al. (2002). • Barendse et al. (2006).
2291	• Holstein	• Producción de leche, contenido de proteína y grasa en leche.	• Yao et al. (1996).
2637	• Nelore	• Concentración de testosterona en sangre.	• Unanian et al. (2002).

La información mostrada está ordenada con base en la asociación encontrada entre los rasgos y los polimorfismos en las diferentes razas con sus respectivos autores.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barendse, W., Bunch, R.J., Harrison, B.E. y Thomas, M.B. (2006). "The growth hormone 1 GH1:c.457C>G mutation is associated with intramuscular and rump fat distribution in a large sample of Australian feedlot cattle", en *Animal Genetics*. 37(3): 211-214.
- Blalock, J.E. (1994). "The syntax of immuno-neuroendocrine communication", en *Immunology Today*. 15(11): 504-511.
- Chikuni, K., Nagatsuma, T. y Tabata, T. (1994). "Genetic variants of the growth hormone gene in Japanese cattle", en *Animal Science and Technology*. 65: 340-346.
- Enennaam, A.V. (2006). "DNA-Based Technologies", en *The National Beef Cattle Evaluation Consortium Beef Sire Selection Manual*. NBCECB. 66-73.
- Eiherton, T. D., y Bauman, D.E. (1998). "Biology of somatotropin in growth and lactation of domestic animals, en *Physiological Reviews*. 78:745-761.
- Gordon, D.F., Quick, D.P. Erwin, C.R. Donelson, J.E. y Maurer, R.A. (1983). "Nucleotide sequence of the bovine growth hormone chromosomal gene", en *Molecular and Cellular Endocrinology*. 33(1): 81-95.
- Hecht, C. y Gelderman, H. (1996) "Variants within the 5' flanking region and the intron I of the bovine growth hormone gene" en *Animal Genetics*. 27 (5) 329-332.
- Sorensen, P., Grochowska, R., Holm, L., Henryon, M. y Lovendal, P. (2002). "Polymorphism in the bovine growth hormone gene affects endocrine release in dairy calves", en *Journal of Dairy Science*. 85(7): 1887-1893.
- Unanian, M.M., Chaves-Barreto, C., Torres-Cordeiro, C.M., Ribeiro-Freitas, A. y Josahkian, L.A. (2002). "Possible associations between bGH gene polymorphism and reproductive traits", en *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 45(3): 293-299.
- Yao, J., Aggrey, S.E., Zadwourny, D., Hayes, J.F. y Kühnley, U. (1996). "Sequence Variations in the Bovine Growth Hormone Gene Characterized by Single-Strand Conformation Polymorphism (SSCP) Analysis and Their Association with Milk Production Traits in Holsteins", en *Genetics*. 144(4): 1809-1816.
- Zakizadeh, S. et al. (2006). "Analysis of Bovine Growth Gene Polymorphisms in Three Iranian Native Breeds and Holstein Cattle by RFLP-PCR" en *Biotechnology*. 5(3): 385-390.