

¿QUÉ ES LA IMPRONTA GENÉTICA?

A. Postiglioni¹, C. B. García², G. Rincón¹ y M. V. Arruga². 2010. PV ALBEITAR 27/2010.

¹Área de Genética, Facultad de Veterinaria, Universidad de La República, Uruguay.

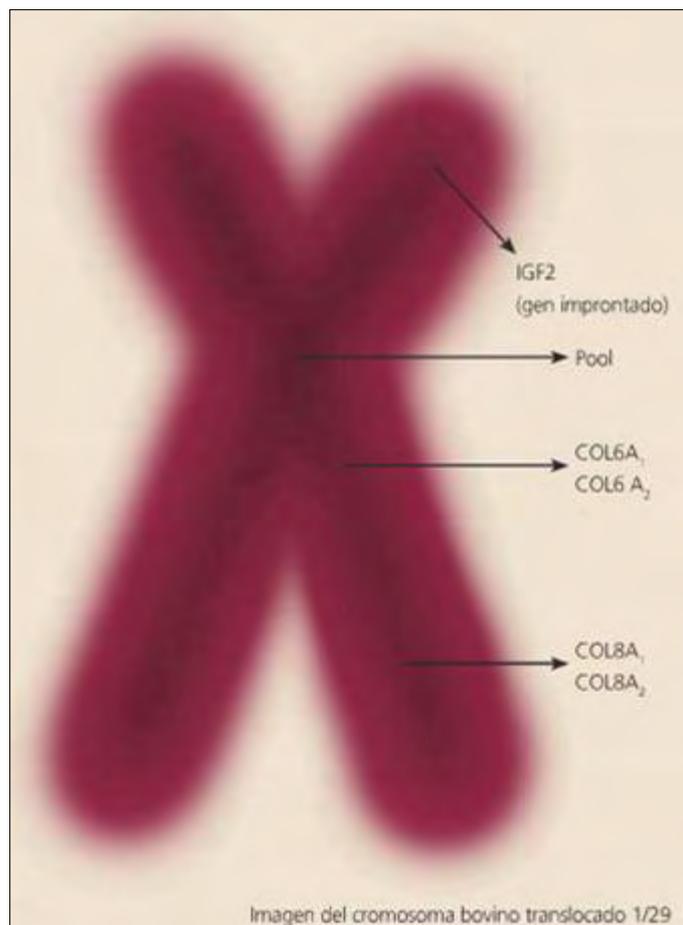
²Laboratorio de Citogenética y Genética Molecular, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Genética en general](#)

INTRODUCCIÓN

¿Por qué la herencia mendeliana no siempre brinda respuestas convincentes a los efectos fenotípicos de rasgos hereditarios de interés en reproducción, producción y salud animal? ¿Cómo se ve afectado el genoma del ganado doméstico con los cambios ambientales? Algunos de los caracteres de importancia económica pueden ver modificada su valoración genética.



Los animales domésticos de interés productivo (bovinos, ovinos, cerdos) presentan múltiples características de importancia económica, cuya herencia será diferente de acuerdo a la línea parental de la cual provengan (materna o paterna). Ésta es toda una novedad, pues se trata de herencia no-mendeliana y ocurre a través de diversos mecanismos:

- ◆ por los cromosomas sexuales;
- ◆ por la herencia materna (ADN mitocondrial);
- ◆ por genes autosómicos con expresión uniparental (genome imprinting).

Este último mecanismo corresponde a un efecto epigenético que resulta en cambios o “marcas cromosómicas” (silenciamiento alélico) que se establecen en la gametogénesis y que resultan en una herencia no-mendeliana (evaluación fenotípica). La mayoría de los genes así improntados tienen relación con el crecimiento y el desarrollo, donde el ambiente tiene un importante papel en la regulación del imprinting genómico. Las marcas cromosómicas determinan la expresión de un solo alelo de un cierto locus dependiendo del sexo del progenitor que transmitió dicho alelo. Generalmente aquellas características reproductivas en las que el ambiente tiene una gran influencia, de baja heredabilidad, son las más afectadas por estos mecanismos. La reciente secuenciación del

genoma bovino jerarquiza aquellas familias de genes involucrados en la reproducción que se expresan en la placenta de los rumiantes y que presentan segmentos duplicados. Estas familias codifican para proteínas intracelulares, glicoproteínas ubicadas, por ejemplo, en el cromosoma BTA29, otras relacionadas a las membranas trofoblásticas, interferón, etc. (www.sciencemag.org, 24 de abril de 2009).

¿POR QUÉ OCURRE? ¿QUÉ BENEFICIOS IMPLICA EN CADA SEXO?

La teoría más aceptada para explicar la aparición de la impronta en la evolución es la lucha o el conflicto entre sexos (Haig, 1993). La impronta se habría desarrollado como un mecanismo para dirimir una lucha de poderes en la expresión entre los genes paternos (promotores del crecimiento y de que su descendencia sea favorecida respecto a la de otros padres) y los genes maternos (que actúan como represores de crecimiento y pretenden ser equitativos entre toda la prole). Un sistema controlado en gran medida por fenómenos de impronta es el hipotálamo, que integra procesos fisiológicos necesarios para la supervivencia y la reproducción. Varios genes (PEG3, MEST/PEG1 y NECDIN4) están sometidos a expresión monoalélica exclusivamente paterna, regulada por la impronta, y son fundamentales para el desarrollo de los centros hipotalámicos.

Los seres vivos y especialmente aquéllos con reproducción sexual, heredamos dos copias de cada gen autosómico, una copia que proviene de la madre y otra copia que proviene del padre. Ambas copias son funcionales para la mayoría de los genes pero... en algunos, una copia es silenciada, mientras la otra es funcional. Se conjuga un antagonismo o asimetría epigenética entre el genoma materno y paterno después de la fecundación, es decir, existe una dependencia de efectos según el origen parental.

Estos genes se consideran improntados porque una copia del gen (alelo) está epigenéticamente marcada o improntada en el ovocito o en el espermatozoide. Por ello, la expresión alélica del gen improntado va a depender si proviene del padre o de la madre de la generación previa. Luego, ya en el embrión, su comportamiento va a depender del estado de desarrollo, del tejido en el que tenga que expresarse, es decir, del ambiente intra o extracelular al que se encuentre integrado. Los genes improntados que intervienen en redes de eventos epigenéticos pueden causar diferentes patologías, ya que presentan una función haploide. Los cambios epigenómicos que alteran sus funciones pueden provocar desastres potenciales en los efectos de la salud. Se manifiestan con frecuencia en el desarrollo temprano, como desórdenes neurológicos, y como cáncer cuando aparece tarde en la vida.



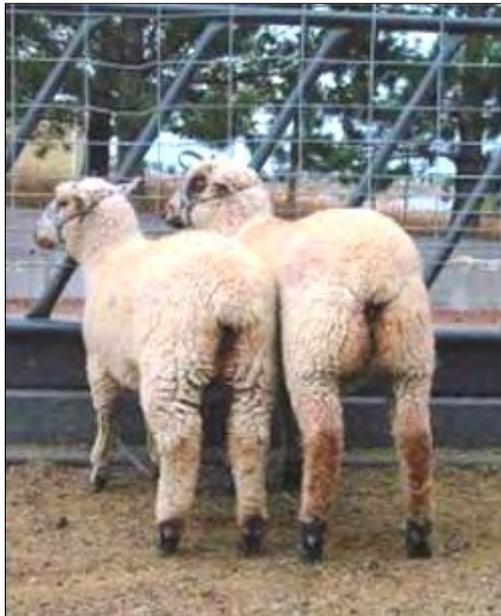
En bovinos de las razas Charolais, Piamontesa y Belgian Blue, es conocida la doble musculatura de los músculos traseros (Foto: Albéitar).

Uno de los genes con impronta más conocidos en mamíferos y en animales domésticos (bovinos, ovinos, cerdos) es el IGF2 (insuline-like growth factor), con efectos en el crecimiento y en el desarrollo. Este gen se expresa por la línea paterna, mientras está reprimido en la línea materna. Los genes con impronta tienen un papel importante en la expresión de la placenta y el desarrollo del cerebro, por lo que están relacionados con cambios en el desarrollo y en el comportamiento.

EJEMPLOS EN ANIMALES DOMÉSTICOS

En ovinos de las razas Texel, Dorset y Suffolk se conoce una mutación Callipyge (CLPG1), que provoca hipertrofia en los músculos traseros y que, por lo tanto, es de interés económico. Esta mutación corresponde a una transición de A (adenina) por G (guanina) en el OAR18. Su expresión ocurre en genotipos heterocigotos, pero la transmisión de la mutación debe realizarse por línea paterna: +M/CLPGP (M=materno; P=paterno) ya que los

otros genotipos: +M/+P; CLPGM/CLPGP; CLPGM/+P expresan fenotipo normal. Hoy se sabe que esta mutación se encuentra en la región de una serie de genes improntados que se expresan por vía paterna (DLK1 y PEG11), exhibiendo una sobre-expresión en estos, mientras que minimiza la expresión de genes maternos (GTL2; antiPEG11; MLG8).



Mutación Callipyge (CLPG1), que provoca hipertrofia muscular en los músculos traseros en varias razas ovinas (Foto: Área de Genética).

Por otro lado, en bovinos de las razas Charolais, Piamontesa y Belgian Blue, es conocida la doble musculatura de los músculos traseros. Se presenta en homocigosis y se debe a la pérdida de función del gen de la miostatina, con una mutación recesiva en el locus mh del BTA2. En ratones, la ausencia, por delección, de la doble dosis del gen de la miostatina desarrolla una extrema musculatura. Este gen actúa como regulador negativo del crecimiento del músculo esquelético, ya que impide el crecimiento muscular cuando éste alcanza un tamaño determinado. Los bovinos con doble musculatura (mh/mh) son homocigotos para la pérdida de función de la miostatina, probablemente asociado a genes improntados.

El gen improntado IGF2 se encuentra en el ganado vacuno en el cromosoma BTA29, que junto al BTA1 están involucrados en la translocación Robertsoniana conocida como rob (1;29). Nuestras experiencias, relacionadas con la impronta, se centralizan en este reordenamiento cromosómico, que produce pérdidas económicas y productivas en bovinos de carne y leche. Los animales portadores poseen un fenotipo normal, pero producen subfertilidad debido a la pérdida temprana de embriones. Este efecto negativo sobre los criterios de fertilidad (intervalo interparto, tasa de retorno al servicio), actúa de forma diferente según el sexo del portador de esta translocación.

¿QUÉ METODOLOGÍA SE USA PARA IDENTIFICAR GENES IMPRONTADOS?

Una de las metodologías que más se están utilizando hoy son aquellas que permiten identificar metilaciones en el ADN. Ésta ocurre en residuos de citoquinas, que especialmente se producen en lugares con altos contenidos de CG (guanina-citosina), tales como las islas CpG. Estas islas las podemos encontrar en regiones promotoras de genes o formando parte de sus exones, lo que afecta su regulación transcripcional. La metilación del ADN sirve para localizar genes improntados, secuencias génicas silenciadas como ocurre con genes específicos de tejido, secuencias silenciadas que monitorean determinadas enfermedades o secuencias génicas cuya expresión depende de cambios ambientales.

CÓMO DIFERENCIAR LA METILACIÓN EN LAS CITOQUINAS

El grado de metilación en las secuencias de ADN, específicas de tejido, se analiza utilizando el bisulfito de sodio (NaHSO₃). Al incubar el ADN genómico en NaHSO₃ obtenemos una conversión de las citoquinas no-metiladas en uracilo, que luego en la PCR se detectan como timina, mientras que las citoquinas protegidas por la 5-metilcitoquina no presentan ningún cambio: así se logran diferenciar las citoquinas metiladas de las no-metiladas, para luego amplificar por PCR cada uno de los fragmentos, basados en el diseño de cebadores (primers) específicos. Esta metodología se conoce como “bisulfito PCR (BSP)”.

Pasos a seguir en la técnica del bisulfito PCR

UNO: Desnaturalización del ADN.

DOS: Tratamiento con NaHSO₃.

TRES: Amplificación por PCR del ADN convertido (utilizar primers específicos para el alelo metilado y el no metilado).

CUATRO: Observación de resultados: secuenciación, PCR a tiempo real, genes de poliacrilamida, pirosecuenciación, etc.

Con esta sencilla metodología y partiendo de las secuencias de ADN genómico específicas de los tejidos a someter en la conversión, podremos obtener información de los aspectos epigenéticos de genes cuya expresión puede verse afectada por la metilación de sus citoquinas debidas a efectos de impronta o a cambios ambientales. En consecuencia se podría modificar la valoración de algunas características de importancia económica para la producción, reproducción y salud animal que estuvieran ligadas a estos genes.

Volver a: [Genética en general](#)