

## POLIMORFISMOS DE MARCADORES ASOCIADOS A LA CALIDAD DE LECHE EN POBLACIONES CRIOLLAS Y TRANSFRONTERIZAS<sup>1</sup>

**Axel Villalobos-Cortés<sup>2</sup>; Hilda Castillo<sup>3</sup>; Manuel Murillo<sup>4</sup>; Rita González-Herrera<sup>5</sup>**

### RESUMEN

Los programas de mejoramiento genético de ganado han cambiado gradualmente de métodos tradicionales de selección fenotípica a la selección cuantitativa y genotípica mediante la utilización de marcadores moleculares y la identificación de genes relacionados a rasgos económicamente importantes. El objetivo de este trabajo fue identificar seis polimorfismos de nucleótido simple asociados (SNP) a genes de calidad de leche, DGAT1, CSN1S1, CSN1S2, LALBA, GH1 y ABCG2 en algunas poblaciones criollas y transfronterizas mediante secuenciación NGS. Se tomaron muestras aleatorias de 73 animales de diversos genotipos puros, Criollos (Guaymí, GUY y Guabalá, GUA) transfronterizos (Brahman, BRAH; Holstein, HO y Senepol, SEN) y cruzados (europeo x cebú, EXC e Indefinidos, SRD). El análisis de los SNP se realizó mediante el panel de secuenciación *Truseq Bovine Parentage*. Para calcular la variabilidad genética dentro de cada población, se calcularon los siguientes parámetros: Equilibrio Hardy-Weinberg, Frecuencia alélica y genotípica, heterocigosis observada (Hob) y esperada (He) e Índice de Shannon. Los marcadores GH1, LALBA y ABCG2 resultaron monomórficos. Los marcadores más informativos fueron DGAT1, CSN1S1 y CSN1S2, siendo el marcador DGAT1 el que presentó mayores valores de Hob y He con valores de 0,424 y 0,430, respectivamente, y los valores más bajos para Hob y He se observaron en CSN1S2 con 0,247 y 0,276, respectivamente. Estos resultados apuntan que los marcadores polimórficos encontrados pueden ser de utilidad en los programas de mejoramiento sumando a la selección cuantitativa, sin embargo, se requiere un mayor análisis, incrementando el número de animales y razas. Se logró determinar polimorfismos en los marcadores DGAT1, CSN1S1 y CSN1S2, en los genotipos sometidos al presente estudio, sin embargo, no se observaron alelos fijados en las razas Holstein y Guabalá. La raza Guabalá mostró una fijación del alelo A en ABCG2, situación totalmente contraria en el resto de los genotipos estudiados.

**Palabras clave:** Bioinformática, biotecnología, marcadores moleculares, lechería.

<sup>1</sup> Recepción: 18 de junio de 2020. Aceptación: 29 de abril de 2021. Trabajo realizado en el Proyecto: Conservación y Uso de Bovino Criollo Panameño. Instituto de Innovación Agropecuaria de Panamá (IDIAP).

<sup>2</sup> IDIAP. LABMA, Ciudad del Saber. Ph.D. Conservación y Mejora Animal. e-mail: [villalobos.axel@gmail.com](mailto:villalobos.axel@gmail.com)

<sup>3</sup> IDIAP. LABMA, Ciudad del Saber. M.Sc. Fitomejoramiento.

<sup>4</sup> Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses (IMELCF), Ciudad del Saber. Lic. en Biotecnología Laboratorio Biomolecular.

<sup>5</sup> IDIAP. LABMA, Ciudad del Saber. Lic. en Biotecnología.



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

## POLYMORPHISMS OF MARKERS ASSOCIATED WITH MILK QUALITY IN CREOLE AND CROSS-BORDER POPULATIONS

### ABSTRACT

Genetic breeding programs have gradually changed from traditional phenotypic selection methods to quantitative and genotypic selection using molecular markers and the identification of genes related to economically important traits. The objective of this work was to identify six single nucleotide polymorphisms associated (SNP) with milk quality genes, DGAT1, CSN1S1, CSN1S2, LALBA, GH1 and ABCG2 in some creole and cross-border populations breeds by sequencing (NGS). Random samples were taken from 73 animals of various pure genotypes, Creoles (Guaymi, GUY and Guabala, GUA), Cross-border breeds (Brahman, BRAH; Holstein, HO; Senepol, SEN; Guaymi, GUY and Guabala, GUA) and cross genotypes (European x Zebu, EXC and Indefinite, SRD). SNP analysis was performed using the Truseq Bovine Parentage sequencing panel. To calculate the genetic variability within population, the following parameters were calculated: Hardy-Weinberg equilibrium, Allelic and genotypic frequency, observed heterozygosity (Hob) and expected (He) and Shannon Index. The markers GH1, LALBA and ABCG2 were monomorphic. The most informative markers were DGAT1, CSN1S1 and CSN1S2, with the DGAT1 marker having the highest Hob and He values with values of 0,424 and 0,430, respectively, and the lowest values for Hob and He were observed in CSN1S2 with 0,247 and 0,276, respectively. These results suggest that the polymorphic markers found may be useful in breeding programs, adding to the quantitative selection, however, further analysis is required, increasing the number of animals and breeds. It was possible to determine polymorphisms in the markers DGAT1, CSN1S1 and CSN1S2, in the genotypes submitted to the present study, however, no alleles fixed in the Holstein and Guabala breeds were observed. The Guabala breed showed a fixation of the A allele in ABCG2, a completely opposite situation in the rest of the genotypes studied.

**Key words:** Bioinformatics, biotechnology, molecular markers, milk production.

### INTRODUCCIÓN

El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) es una variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base nucleotídica del genoma (Brookes, 1999; Vignal et al., 2002). Los avances en la secuenciación de ADN de alto rendimiento y la bioinformática ha hecho que el uso de SNP sea más populares (Heaton et al., 2002). Estos se encuentran distribuidos por todo el ADN y pueden localizarse tanto en regiones codificantes como no codificantes (Sachidanandam et al., 2001). En varias especies domésticas, incluido el



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

bovino, están disponibles decenas de miles de marcadores SNP (Matukumalli et al., 2009). La disponibilidad de genotipos de estos SNP permite estimar la composición de la raza de animales individuales utilizando datos genómicos (Frkonja et al., 2012; Hulsegge et al., 2013). Los programas de mejoramiento genético de ganado han cambiado gradualmente de métodos tradicionales de selección fenotípica a la selección genotípica mediante la utilización de marcadores moleculares. La identificación de genes relacionados a rasgos económicamente importantes es el enfoque principal de la genómica del ganado, y una gran cantidad de genes candidatos se han asociado potencialmente con el rendimiento y la calidad de la leche (Rychtářová et al., 2014). Los genes candidatos relacionados con los rasgos de producción de leche, que se heredan poligénicamente, se pueden encontrar en las vías de síntesis y metabolismo de las grasas. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) alfaS1-caseína (CSN1S1), alfaS2-caseína (CSN1S2) y diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1) se ha demostrado que afectan la producción de leche bovina y los rasgos de composición en diferentes poblaciones de ganado (Kucerova et al., 2006; Khatib et al., 2007; Schennink et al., 2007). El gen DGAT1, K232A (rs109234250) genera dos variantes alélicas alelo A alanina en ubicación 232 del polipéptido y alelo K, lisina en la misma posición (Armstrong et al., 2011) Este gen se asocia con incremento en la concentración de ácidos grasos en leche y perfil de ácidos grasos insaturados en bovinos y en caprinos, así como el marmoleo en ganado de carne, principalmente en *Bos taurus* (Demeter et al., 2009; Armstrong et al., 2011). Igualmente, la hormona del crecimiento (GH) afecta directa o indirectamente numerosos aspectos de la lactancia animal, el crecimiento y la reproducción.

Un papel significativo de la GH durante la lactancia queda demostrado por el aumento de 10% a 15% en el rendimiento de la leche que ocurre en las vacas lecheras tratadas con GH recombinante bovina (Bauman, 1999). El polimorfismo más conocido de GH1 es la sustitución de leucina a valina en la posición 127 en el exón 5. Además, Lucy et al. (1993) reportaron las diferentes frecuencias de alelos GH1L y GH1V en las principales razas lecheras, y la correlación de las variantes genéticas con las estimaciones de la producción de leche en las vacas. Por otro lado, muchos estudios individuales en diferentes poblaciones de ganado lechero han propuesto el ABCG2 (ATP-binding cassette G2, por sus siglas en inglés) como el gen candidato para la producción de leche, adyacente al



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Locus de Rasgos Cuantitativos (Quantitative Traits Loci) en el cromosoma 6 bovino, y es un gen candidato por su supuesto papel fisiológico en este rasgo de interés (Wayne y McIntyre, 2002; Khatkar et al., 2004; Yue et al., 2010). Se han identificado varios SNP en el gen ABCG2, de los cuales el más importante es una sustitución de A a C en el exón 14, causando un cambio de aminoácido no conservador (Y581S) de tirosina a serina que puede afectar la función transportadora de este gen (Cohen-Zinder et al., 2005; Olsen et al., 2005). Basado en datos de mapeo previos en ganado rojo noruego, este SNP del ABCG2, fue reportado por primera vez por Olsen et al. (2005). La fracción proteica del suero de la leche bovina se compone principalmente de a-lactalbúmina (a-LA, codificada por LALBA) y b-lactoglobulina (b-LG, codificada por LGB) que representan el 20% y el 50% de las proteínas de suero respectivamente. La a-LA juega un papel importante como componente regulador del complejo de lactosa sintasa al modular la actividad de la 1,4-galactosiltransferasa (Ramakrishnan y Qasba, 2001). Hace varios años que se conocen tres variantes (A, B y C) de la proteína a-LA (Bhattacharya et al., 1963; Bell et al., 1981), pero solo dos, LAA \* A y LAA \* B, tienen sus secuencias codificantes confirmadas a nivel de ADN. Se ha reportado que el gen LALBA bovino, mapeado en el cromosoma 5 también es un gen relacionado a la producción y composición de leche (Penagaricano y Khatib, 2012). El objetivo de este trabajo fue evaluar seis polimorfismos de nucleótido simple asociados a la calidad de leche, DGAT1, CSN1S1, CSN1S2, LALBA, GH1 y ABCG2 en algunos genotipos criollos y transfronterizos mediante secuenciación NGS.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se determinó el polimorfismo y la variabilidad genética de seis marcadores SNP asociados a calidad de leche DGAT1, CSN1S1, CSN1S2, LALBA, GH1 y ABCG2 mediante secuenciación NGS. El polimorfismo del diacilglicerol aciltransferasa 1, DGAT1, (g.1802265A>G) se encuentra ubicado en el cromosoma 14 del genoma bovino, el de las caseínas, alfaS1-caseína CSN1S1 (g. 87157909A>G) y alfaS2-caseína CSN1S2 (g.87266177T>C) en el cromosoma 6, la a-lactalbúmina, LALBA (g.31348380A>C) en el cromosoma 5, la GH1 (g.48768774A>G) en el cromosoma 19 y la ATP-binding cassette G2, ABCG2 (g. 38027010C>A) en el cromosoma 6 (Genome Data Viewer versión 4.7.1).



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Se tomaron muestras aleatorias de 73 animales de diversos genotipos puros, Criollos (Guaymí, GUY y Guabalá, GUA) transfronterizos (Brahman, BRAH; Holstein, HO y Senepol, SEN) y cruzados (europeo x cebú, EXC e Indefinidos, SRD). Se obtuvieron muestras de sangre en finca de productores colaboradores y en fincas ganaderas del IDIAP, utilizando tubos con EDTA de 5ml. La extracción de ADN se llevó a cabo mediante mini columnas por centrifugación utilizando un kit comercial; el rendimiento de ADN obtenido fue no menor a 50 ng, medido a través de un cuantificador fluorométrico. El análisis de los SNP se realizó mediante el panel reducido de secuenciación *Truseq Bovine Parentage*, obtenido a partir de un chip de ADN, BovineSNP50 (Matukumalli et al., 2009). La preparación de librerías se realizó siguiendo el flujo de trabajo del fabricante. Una vez amplificadas y normalizadas las librerías, se verificó la calidad mediante un analizador de fragmentos, resultando en un tamaño esperado entre 200 y 300 bp. Luego se procedió a secuenciarlas utilizando la metodología de amplificación en puente y secuenciación por síntesis en un equipo MISEQ™. Los datos fueron exportados al programa Sequence Genotyper para su procesamiento y análisis. Para evaluar la variabilidad genética dentro de cada población, se calcularon los siguientes parámetros: Equilibrio Hardy-Weinberg, Frecuencia alélica y genotípica, heterocigosis observada (Hob) y esperada (He) e Índice de Shannon mediante el programa Genetix v. 4.02 y Genalex 6.5 (Belkhir et al., 2003; Peakall y Smouse, 2012).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La media de variabilidad genética para los marcadores relacionados a producción de leche se puede observar en el Cuadro 1. Los marcadores GH1, LALBA y ABCG2 resultaron monomórficos dentro de este estudio. Los marcadores que mostraron ser más informativos fueron DGAT1, CSN1S1 y CSN1S2, siendo el marcador DGAT1 el que presentó mayores valores de Hob y He con valores de 0,424 y 0,430 respectivamente y los valores más bajos para Hob y He se observaron en CSN1S2 con 0,247 y 0,276 respectivamente, estos valores son ligeramente distintos a los reportados por Edea et al. (2013) en ganado localmente adaptado en Etiopía quienes reportan valores de Hob mínimos y máximos de 0,363 y 0,415 y He mínimos y máximos de 0,370 y 0,410 respectivamente. Estos valores de diversidad son importantes debido a que permite una estimación de la capacidad de adaptación a las variaciones climáticas (Notter, 1999). En



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

el cuanto a la raza Guaymí, tres marcadores presentaron valores de diversidad altos DGAT1 (Hob =0,412; He=0,438), CSN1S1 (Hob=0,647; He=0,500) y CSN1S2 (Hob =0,412; He=0,327). La Guabalá presentó dos marcadores, DGAT1 (Hob =0,600; He=0,480) y CSN1S1 (Hob =0,300; He=0,255) al igual que la raza Senepol, DGAT1 (Hob =0,600; He=0,420), CSN1S1 (Hob =0,600; He=0,420) lo que permitiría desarrollar programas de mejoramiento en estas poblaciones.

La media general del índice de Shannon en todos los marcadores fue ( $I=0,237$ ), mayor a lo reportado por Pashaei et al. (2009) en la raza Holstein ( $I=0,110$ ) y la raza nativa Mazarandanian de Pakistan ( $0,210$ ). Según la prueba de Chi-cuadrado, las frecuencias genotípicas de DGAT1 y CSN1S1 están fuera del desequilibrio de Hardy Weinberg (HWE) ( $p>0,05$ ), indicando que la presión de selección en ambos marcadores es baja, El marcador CSN1S2 mostró no ser consistente con HWE ( $p<0,05$ ).

**Cuadro 1. Media de Índice de Shannon (I), Heterocigosis observada (Hob) y Heterocigosis esperada (He) y HWE de marcadores asociados a producción de leche.**

Marcador	I	Hob	He	HWE
DGAT1	0,586	0,424	0,430	ns
GH1	0,022	0,010	0,010	...
LALBA	0,000	0,000	0,000	...
ABCG2	0,000	0,000	0,000	...
CSN1S1	0,424	0,342	0,293	ns
CSN1S2	0,390	0,247	0,276	*
Media	0,237	0,171	0,158	*

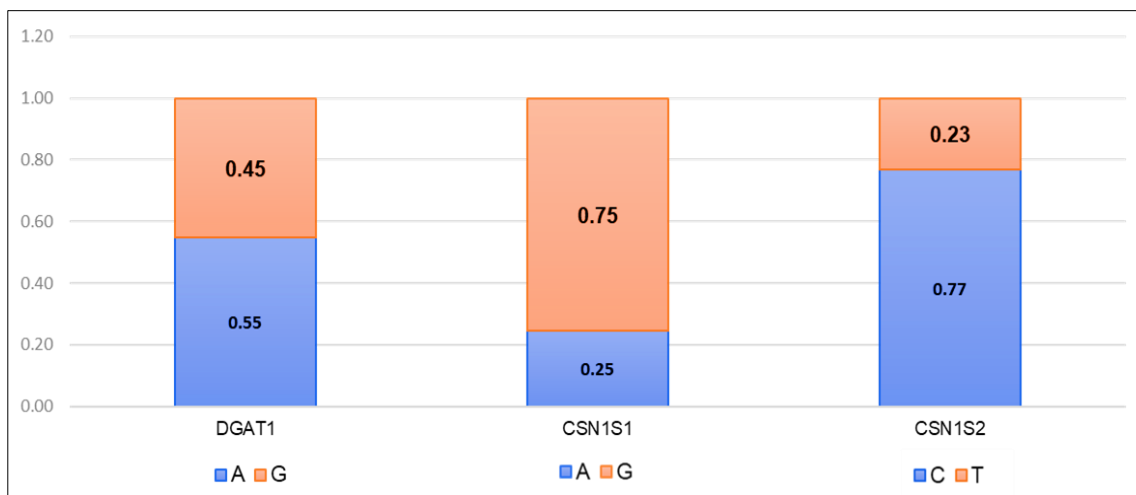
\*: significativa; ns: no significativa

En ninguno de los genotipos se observó polimorfismo, para el LALBA con 100% de presencia del SNP de referencia C. Tampoco se observó en GH1, a excepción de los genotipos SRD, con una frecuencia alélica de A = 0,036 y G = 0,964 y frecuencia genotípica de AA=0,001, AG=0,0694 y GG= 0,929. No se observó polimorfismo para ABCG2 con 100%, de presencia del alelo C en todos los genotipos a excepción de GUA con 100% de alelo A. La raza HO presentó 100% de presencia de alelo G para los marcadores de CSN1S1 y CSN1S2 y la raza GUA con 100% de alelo C en CSN1S2. La Figura 1 muestra las frecuencias génicas globales para los tres marcadores polimórficos DGTA1, CSN1S1 y



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

CSN1S2. En este resultado se observa que las frecuencias más altas son la de los alelos C de CSN1S2, con 0,77 y G de CSN1S1 con 0,75. Para el marcador del DGAT1 el alelo predominante fue A= 0,55.



**Figura 1. Frecuencias génicas globales para los marcadores polimórficos DGTA1, CSN1S1 y CSN1S2.**

Las frecuencias genotípicas globales por marcador fueron, para DGAT1, AA=0,300, AG=0,495 y GG=0,204; CSN1S1, AA=0,061, AG=0,372 y GG=0,568 y CSN1S2, CC=0,588, CT=0,357 y TT=0,054. En cuanto a la frecuencia génica por marcador y población, en el Cuadro 2 se presentan los valores de las frecuencias por genotipo.

**Cuadro 2. Frecuencia alélica y genotípica del SNP DGAT1, CSN1S1 y CSN1S2 de seis distintos genotipos.**

Marcador	DGAT1		CSN1S1		CSN1S2	
	A	G	A	G	C	T
<b>BRAH</b>	<b>0,900</b>	0,100	0,300	0,700	0,567	<b>0,433</b>
<b>HO</b>	0,300	<b>0,700</b>	0,000	<b>1,000</b>	<b>1,000</b>	0,000
<b>SEN</b>	0,300	<b>0,700</b>	0,300	0,700	0,900	0,100
<b>GUY</b>	0,324	0,676	<b>0,500</b>	0,500	0,794	0,206
<b>GUA</b>	0,400	0,600	0,150	0,850	<b>1,000</b>	0,000
<b>E X C</b>	0,500	0,500	0,083	0,917	0,750	0,250
<b>SRD</b>	0,750	0,250	0,107	0,893	0,643	0,357



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

El genotipo con mayor frecuencia de alelo A en DGTA1 fue BRAH A = 0,900 y para G las mayores fueron la HO y SEN con G = 0,700 y de manera recíproca fueron los valores más bajos para los alelos correspondientes. Para el CSN1S1 el genotipo con mayor frecuencia para el alelo A, fue GUY A = 0,500 y para G la mayor fue HO G = 1,000. En el caso de la caseína CSN1S2, HO y GUA fueron las poblaciones con mayores valores de C = 1,000 y BRAH mostró los mayores valores para el alelo T=0,433. Las frecuencias de alelos del gen DGAT1 observados en BRAH son similares a los reportados por Casas et al. (2005) quienes observaron una baja frecuencia del alelo G =0,100, relacionado a incremento de producción de leche, grasa, proteína, contenido de grasa y proteína (Grisart et al. (2004). Contrariamente a lo observado en razas HO, SEN, GUY, GUA (*Bos taurus*) dentro de este estudio, la frecuencia de alelos de G fue alta (0,600 a 0,700) y similar a los valores reportados por Hradecka et al. (2008) y Armstrong et al. (2011) en raza Holstein Alemana y Razas criollas de Uruguay. Las caseínas CSN1S1 y CSN1S2 se encuentran ubicadas en el cromosoma 6 (BTA6) que está relacionado al mayor QTL para la producción de leche en bovino (Olsen et al., 2007). Además, forma parte del 95% de los genes que codifican las proteínas de la leche (Penagaricano y Khatib, 2012). Los valores de frecuencia alélica de CSN1S1 analizados fueron distintos a los reportados por Ardicli et al. (2019) en seis razas bovinas (Borgou, Brown Swiss, Carora, Holstein-Friesian, Reggiana, Somba, y Sudanese Zebu Peucon) con valores de A=0,95 y G=0,05. Igualmente, los valores de frecuencia alélica de CSN1S2 fueron distintos a los reportados en este trabajo con C=0,99 y T=0,01, considerados de bajo polimorfismo. Meier et al. (2019) reportan fijación de alelos con valores de CSN1S1 de A=1,000 y CSN1S2 C=1,000 en la raza "German Black Pied Cattle". Los valores de C para la CSN1S2 se encuentran fijos al igual que la HO y la GUA, seguidos por la SEN C=0,900 y GUY C=0,794. En BRAH resultaron mucho menor C=0,567. Estos resultados apuntan que los marcadores polimórficos encontrados pueden ser de utilidad en los programas de mejoramiento sumando a la selección cuantitativa, sin embargo, se requiere un mayor análisis, incrementando el número de animales y razas.

## CONCLUSIONES

- Se determinó el polimorfismo en los marcadores DGAT1, CSN1S1 y CSN1S2, en los genotipos sometidos al presente estudio, sin embargo, se observó fijación de alelos en las razas Holstein y Guabalá. No se observó polimorfismo en los marcadores GH1,



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



LALBA y ABCG2 en ninguno de los genotipos puros ni cruzados. La raza Guabalá mostró una fijación del alelo A en ABCG2, situación totalmente contraria en el resto de los genotipos estudiados.

### REFERENCIAS

- Armstrong, E.F., Peñagaricano, R., Artigas, L., De Soto, C., Corbi, S., Llambí, G., Rincón, G., y Postiglioni, A. (2011). Marcadores moleculares asociados al veteado de la carne en bovinos Criollos uruguayos. *Arch. Zootec.* 60(231), 707–716.
- Bauman, D.E. (1999). Bovine somatotropin and lactation: from basic science to commercial application. *Domest. Anim. Endocrinol.* 17, 101–116.
- Belkhir, K., Borsa, P., Chikhi, L., Raufaste, N., y Bonhomme, F. (2003). Genetix: 4.05 Logiciel sous Windows™ pour la genetique des populations., In U. d. Montpellier, (ed.), 4.05 ed. Laboratoire Genoma Populations, Interactions, Adaptations, Montpellier, France.
- Bell, K., Hopper, K.E., y McKenzie, H.A. (1981). Bovine alphas<sub>1</sub>-caseins, beta-caseins and kappa-caseins of Bali (Banteng) cattle, *Bos (Bos) javanicus*. *Australian Journal of Biological Sciences* 34, 149–59.
- Bhattacharya, S.D., Sen, A., Roychoudhury, A.K., y Sinha, N.K. (1963). Inherited alpha-lactalbumin and beta-lactoglobulin polymorphism in Indian zebu cattle - comparison of zebu and buffalo alpha-lactalbumins. *Nature* 197, 797–9.
- Brookes, A.J. (1999). The essence of SNPs. *Gene* 234(2), 177-186.
- Cohen-Zinder, M., Seroussi, E., Larkin, D.M., Loo, J.J., Everts-van der Wind, A., Lee, J.H., Drackley, J.K., Band, M.R., Hernandez, A.G., Shani, M., Lewin, H.A., Weller, J.I., y Ron, M. (2005). Identification of a missense mutation in the bovine ABCG2 gene with a major effect on the QTL on chromosome 6 affecting milk yield and composition in Holstein cattle. *Genome Res.* 15 (7), 936-944.



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

- Demeter, R.M., Schopen, G.C.B., Oude Lansink, A.G.J.M., Meuwissen, M.P.M., y van Arendonk, J.A.M. (2009). Effects of milk fat composition, DGAT1, and SCD1 on fertility traits in Dutch Holstein cattle. *J. Dairy Sci.* 92(11), 5720–5729.
- Edea, Z., Dadi, H., Kim S.W., Dessie, T., Lee, T., Kim, H., Kim, J.J., y Kim, K.S. (2013). Genetic diversity, population structure and relationships in indigenous cattle populations of Ethiopia and Korean Hanwoo breeds using SNP markers. *Front. Genet.* 4, 35. doi:10.3389/fgene.2013.00035.
- Frkonja, A., Gredler, B., Schnyder, U., Curik, I., y Sölkner, J. (2012). Prediction of breed composition in an admixed cattle population. *Animal Genet.* 43, 696–703.
- Heaton, M.P., Harhay, G.P., Bennett, G.L., Stone, R.T., Grosse, W.M., Casas, E., Keele, J.W., Smith, T.P., Chitko-McKown, C.G., y Laegreid, W.W. (2002). Selection and use of SNP markers for animal identification and paternity analysis in U.S. beef cattle. *Mamm Genome* 13, 272-281.
- Hulsegge, B., Calus, M.P.L., Windig, J.J., Hoving-Bolink, A.H., Maurice-van Eijndhoven, M.H.T., y Hiemstra, S.J. (2013). Selection of SNP from 50 K and 777 K arrays to predict breed of origin in cattle. *J. Animal Sci.* 91, 5128–5134.
- 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.
- Khatib, H., Rosa, G., Weigel, K., Schiavini, F., Santus, E., y Bagnato, A. (2007). Additional support for an association between OLR1 and milk fat traits in cattle. *Animal Genetics* 38, 308-310. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2007.01584.x>
- Kucerova, J., Matejicek, A., Jandurova, O., Sorensen, P., Nemcova, E., Stipkova, M., Kott, T., Bouska, J., y Frelich, J. (2006). Milk protein genes CSN1S1, CSN2, CSN3, LGB and their relation to genetic values of milk production parameters in Czech Fleckvieh. *Czech Journal of Animal Science* 51, 241-247. <https://doi.org/10.17221/3935-CJAS>



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

- Lucy, M.C., Hauser, S.D., Eppard, P.J., Krivi, G.G., Clark, J.H., Bauman, D.E., y Collier, R.J. (1993). Variants of somatotropin in cattle: gene frequencies in major dairy breeds and associated milk production. *Domest. Anim. Endocrinol.* 10, 325–333.
- Matukumalli, L.K., Lawley, C.T., Schnabel, R.D., Taylor, J.F., Allan, M.F., Heaton, M.P., O'Connell, J., Moore, S.S., Smith, T.P.L., Sonstegard, T.S., y Van Tassell, C.P. (2009). Development and characterization of a high density SNP genotyping assay for cattle. *PLoS ONE* 4 (4), e5350.
- Notter, D.R. (1999). The importance of genetic diversity in livestock populations of the future. *J. Anim.Sci.* 80,1776–1785
- Olsen, H.G., Lien, S., Gautier, M., Nilsen, H., Roseth, A., Berg, P.R., Sundsaasen, K.K., Svendsen, M., y Meuwissen, T.H.E. (2005). Mapping of a milk production quantitative trait locus to a 420-kb region on bovine chromosome 6. *Genetics.* 169, 275.
- Olsen, H.G., Nilsen, H., Hayes, B., Berg, P.R., Svendsen, M., Lien, S., y Meuwissen, T. (2007). Genetic support for a quantitative trait nucleotide in the ABCG2 gene affecting milk composition of dairy cattle. *BMC Genet.* 8, 32-40.
- Pashaei, S., Azari, M.A., Hasani, S., Khanahmadi, A., y Rostamzadeh, J. (2009). Genetic diversity in Mazandaranian native cattle: A comparison with Holstein cattle, using ISSR marker. *Pakistan Journal of Biological Science.* 12(9), 717-721.
- Peakall, R., y Smouse, P.E. (2012). GenAIEx 6.5: genetic analysis in Excel. Population genetic software for teaching and research-an update. *Bioinformatics* 28, 2537-2539.
- Penagaricano, F., y Khatib, H. (2012). Association of milk protein genes with fertilization rate and early embryonic development in Holstein dairy cattle. *J. Dairy Res.* 79, 47-52.



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

- Ramakrishnan, B., y Qasba, P.K. (2001). Crystal structure of lactose synthase reveals a large conformational change in its catalytic component, the b1,4-galactosyltransferase-I. *Journal of Molecular Biology* 310, 205–18.
- Rychtářová, J., Sztankóová, Z., Kyselová, J., Zink, V., Štípková, M., Vacek, M., y Štolc, L. (2014). Effect of DGAT1, BTN1A1, OLR1, and STAT1 genes on milk production and reproduction traits in the Czech Fleckvieh breed. *Czech Journal of Animal Science* 59, 45-53. <https://doi.org/10.17221/7228-CJAS>
- Sachidanandam, R.D., Weissman, S.C., Schmidt, J.M., Kakol, L.D., Stein, G., Marth, S., Sherry, J.C., Mullikin, B.J., y Mortimore Willey, D.L. (2001). A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 409(6822), 928-933.
- Schennink, A., Stoop, W.M., Visker, M.W., Heck, J.M., Bovenhuis, H., Poel, J.J., Van Valenberg, H.J., y Van Arendonk, J.A. (2007). DGAT1 underlies large genetic variation in milk-fat composition of dairy cows. *Animal Genetics* 38, 467-473. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2007.01635.x>
- Vignal, A., Milan, D., San Cristobal, M., y Eggen, A. (2002). A review on SNP and other molecular markers and their use in animal genetics. *Genet Sel Evol* 43, 275-305.
- Wayne, M.L., y McIntyre, L.M. (2002). Combining mapping and arraying: an approach to candidate gene identification. *Proc Nat Acad Sci.* 99, 14903.
- Yue, W., Fang, X., Zhang, C., Pang, Y., Xu, H., Gu, C., Shao, R., Lei, C., y Chen, H. (2010). Two novel SNPs of the ABCG2 gene and its associations with milk traits in Chinese Holsteins. *Mol Biol Rep.* 38, 2927-2932.

### AGRADECIMIENTO

Al Instituto de Innovación Agropecuaria de Panamá (IDIAP), la Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SENACYT), al igual que al Sistema Nacional de Investigación (SNI), por el financiamiento del presente trabajo.



Este trabajo está licenciado bajo una [licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).