



EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE CONKAL

**ANÁLISIS DE HOMOCIGOSIDAD DEL ADN EN OVEJAS
PELIBUEY PROLÍFICAS**

REPOSITORIO

Que presenta

Lilia Estefanía Cahuich Tzuc

Como requisito parcial para obtener el grado de:

Maestra en Ciencias en Producción Pecuaria Tropical

Director de tesis:

Dr. Roberto Zamora Bustillos

Conkal, Yucatán, México

Diciembre, 2021



TecNM



Conkal, Yucatán, México a 14 de diciembre de 2021

El comité de tesis del candidato a grado: Lilia Estefanía Cahuich Tzuc, constituido por los CC. Dr. Roberto Zamora Bustillos, Dr. Wilber Hernández Montiel, Dr. Julio Ramon Porfirio Ugalde y Dr. Juan José Baeza Rodríguez habiéndose reunido con el fin de evaluar el contenido teórico-metodológico y de verificar la estructura y formato de la tesis titulada: **Análisis de homocigosidad del ADN en ovejas Pelibuey prolíficas** que presenta como requisito parcial para obtener el grado de Maestra en Ciencias en Producción Pecuaria Tropical, según lo establece el Capítulo 2, inciso 2.13.3, de los Lineamientos para la Operación de los Estudios de Posgrado en el Sistema Nacional de Institutos Tecnológicos, dictaminaron su aprobación para que pueda ser presentada en el examen de grado correspondiente.

ATENTAMENTE

Dr. Roberto Zamora Bustillos
Director de Tesis

Dr. Wilber Hernández Montiel
Codirector de Tesis

Dr. Julio Porfirio Ramón Ugalde
Asesor de Tesis

Dr. Juan José Baeza Rodríguez
Asesor de Tesis



Conkal, Yucatán, México a 14 de diciembre de 2021.

DECLARATORIA DE PROPIEDAD

Declaro que la información contenida en las secciones de materiales y métodos, resultados y discusión de este documento, es producto del trabajo de investigación realizado durante mi estudio de posgrado y con base en los términos de la Ley Federal del Derecho de Autor y la Ley de la Propiedad Industrial le pertenece patrimonialmente al Instituto Tecnológico de Conkal. En virtud de lo manifestado reconozco que los productos intelectuales o desarrollos tecnológicos que se deriven de lo correspondiente a dicha información son propiedad de la citada institución educativa.

LILIA ESTEFANIA CAHUICH TZUC

ÍNDICE

ÍNDICE DE CUADROS	8
ÍNDICE DE FIGURAS	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN GENERAL	1
1.1. INTRODUCCIÓN	1
1.2. ANTECEDENTES	4
1.2.1. Producción ovina en México y en el mundo	4
1.2.2. Características relacionadas con el comportamiento productivo.....	4
1.2.3. Características reproductivas en las ovejas.....	5
1.2.4. Prolificidad y los procesos de la foliculogénesis en ovejas	8
1.2.5. Factores transformantes B (<i>TGFβ</i>)	9
1.2.6. Genes ligados a los procesos reproductivos	10
1.2.7. Receptor de proteína morfogenética ósea 1B (<i>BMPR-1B</i>)	11
1.2.8. Proteína morfogenética ósea 15 (<i>BMP15</i>).....	12
1.2.9. Factor de diferenciación del crecimiento (<i>GDF9</i>).....	13
1.2.10. Activina e Inhibina	14
1.2.11. Receptor de la prolactina (<i>PRLR</i>)	15
1.2.12. Genes candidatos asociados a la prolificidad en ovejas	17
1.2.13. Uso de herramientas genómicas para la identificación de genes de prolificidad	18
1.2.14. Tecnología de chip de ADN: Estudio de asociación del genoma completo (Genoma-Wide Analysis, GWAS)	19
1.2.15. Corridas de homocigosidad (ROH)	22
1.2.16. Desequilibrio del ligamento (LD).....	23
1.3. HIPOTESIS	25
1.4. OBJETIVOS	25
1.4.1. Objetivo general	25
1.4.2. Objetivos específicos	25
1.5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	26
1.6. LITERATURA CITADA	28



CAPÍTULO II. ANÁLISIS DE CORRIDAS DE HOMOCIGOSIDAD E IDENTIFICACIÓN DE GENES OVEJAS PELIBUEY PROLÍFICAS 47

ÍNDICE DE CUADROS

Capítulo I

Cuadro 1-1.	Parámetros productivos más representativos observados en estudios realizados en diferentes partes de México.....	6
Cuadro 1-2.	Características reproductivas en la oveja Pelibuey	8

Capítulo II

Cuadro 2-1.	Resumen de la muestra, el tamaño de la muestra y la distribución física de cuatro poblaciones de oveja Pelibuey.....	41
Cuadro 2-2.	Heterocigoto esperado, observado y F_{IS} en ovejas Pelibuey.....	45
Cuadro 2-3.	Tamaño efectivo estimado en 54 generaciones en ovejas Pelibuey.....	46
Cuadro 2-4.	Resumen del número de corridas de homocigosidad (ROH) en diferentes casos.....	47
Cuadro 2-5.	Regiones genómicas y genes identificados asociados a la prolificidad...	49
Cuadro 2-6	Gen oncológico (GO) y enciclopedia de genes y genomas (KEGG) pathway, del análisis de enriquecimiento ($P < 0.01$) basado en genes de ROH.....	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Capítulo II

Figura 2-1.	Densidad de marcadores en los 27 cromosomas de la oveja Pelibuey....	44
Figura 2-2.	Identificación de características genómicas.....	45
Figura 2-3.	Gráfico de Manhattan de las frecuencias (%) de SNPs en las corridas de homocigosidad en ovejas Pelibuey Prolificidad.....	48
Figura 2-4	Gráfico de Manhattan de las frecuencias (%) de SNPs en las corridas de homocigosidad en ovejas Pelibuey No- prolíficas.....	48

RESUMEN

Las ovejas son un importante recurso genético que a lo largo del tiempo ha sido modificado su acervo genético, en donde la selección natural por la interacción del ambiente y la selección artificial han dado como resultado múltiples rasgos sobresalientes como la resistencia, adaptabilidad y la prolificidad. Particularmente la oveja Pelibuey es una raza que presenta buenos atributos como es la rusticidad, la excelente capacidad materna, la resistencia a los parásitos; Además presenta comportamientos reproductivos a lo largo del año, baja estacionalidad reproductiva y niveles de prolificidad en promedio de 1.5 crías por parto. En la actualidad existe herramientas biotecnológicas como la tecnología de chip de ADN, basada en el estudio de asociación del genoma completo (Genome-Wide Analysis Studio, GWAS), lo que permite identificar una cantidad considerable de marcadores en todo el genoma de los animales, como los SNPs (Polimorfismos de un solo nucleótido), porque pueden tener efecto sobre los rasgos productivos de importancia. El objetivo del presente estudio fue identificar corridas de homocigosidad (ROH), coeficiente de consanguinidad (F) y el tamaño efectivo de la población (N_e) en ovejas Pelibuey que tuvieron dos crías en el parto usando Illumina OvineSNP50 BeadChip, se pudo observar que hubo una disminución de N_e de 535 a 192 en las primeras generaciones, también se identificaron 2,194 SNPs en ROH en el grupo de las ovejas Prolíficas y 2,185 SNPs en ROH en el grupo de las No-prolíficas. Se identificaron SNPs asociados con la característica de la prolificidad cerca de los genes (*LINGO2*, *FLRT2*, *ADRB3*), asociados a la regulación positiva de la asamblea de la sinapsis los genes (*DGKG*, *DGKE*, *DGKB* y *DGKI*) que estos asociados a la transducción de señales intracelulares via con via de señalización del receptor acoplado a C-proteína G-activadora de proteína quinasa. Estos resultados muestran genes los cuales pueden actuar como mediadores de señales, así como una actividad en el desarrollo embrionario, estos resultados pueden contribuir a la identificación de rutas metabólicas asociadas con la prolificidad en la oveja Pelibuey.

ABSTRACT

Sheep are an important genetic resource whose gene pool has been modified over time, where natural selection by the interaction of the environment and artificial selection have resulted in multiple outstanding traits such as resistance, adaptability and prolificacy. In particular, the Pelibuey sheep is a breed that has good attributes such as rusticity, excellent maternal capacity, resistance to parasites; It also presents reproductive behaviors throughout the year, low reproductive seasonality and prolificacy levels on average of 1.5 offspring per parturition. Currently there are biotechnological tools such as DNA chip technology, based on the study of the association of the whole genome (Genome-Wide Analysis Studio, GWAS), which allows to identify a considerable number of markers in the entire genome of animals, such as SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), because they can have an effect on important productive traits. The objective of the present study was to identify homozygosity runs (ROH), inbreeding coefficient (F) and the effective population size (N_e) in Pelibuey ewes that had two calves at parturition using Illumina OvineSNP50 BeadChip, it could be observed that there was a decrease in N_e from 535 to 192 in the first generations, 2,194 SNPs were also identified in ROH in the Prolific sheep group and 2,185 SNPs in ROH in the Non-prolific group. SNPs associated with the characteristic of prolificacy were identified near the genes (*LINGO2*, *FLRT2*, and *ADRB3*), associated with the positive regulation of the assembly of the synapse genes (*DGKG*, *DGKE*, *DGKB* and *DGKI*) that these associated with transduction. intracellular signaling via the C-protein G-activator protein kinase-coupled receptor signaling pathway. These results show genes which can act as signal mediators, as well as an activity in embryonic development, these results can contribute to the identification of metabolic pathways associated with prolificacy in Pelibuey sheep.



CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. INTRODUCCIÓN

Las ovejas (*Ovis aries*), son una especie productiva de la cual el hombre, ha obtenido alimento y vestido a partir de los productos que se obtienen de ella tales como: carne, lana, leche y pieles (Teletchea, 2019). Las ovejas fueron domesticadas hace aproximadamente 9000 años y desde entonces se han convertido en un importante animal de granja (Chessa *et al.*, 2009). Su temperamento es considerado tranquilo, asustadizo y siempre esta alerta, su rusticidad compite con la cabra en cuanto al medio de alimentación y pueden vivir entre 18 o 20 años, pero su vida en producción dura hasta los 8 o 9 años (Nacimba, 2018).

El tamaño de camada (prolificidad), se define como el porcentaje de corderos nacidos a término de hembras expuestas a los carneros. Este índice se considera de mucha importancia económica (Duguma *et al.*, 2002), ya que es conocido como el de mayor potencial productivo y económico, logrando un incremento rápido y sustancial en el número de corderos para el destete, al mismo tiempo reducir los costos de producción. Sin embargo, este parámetro puede estar determinado por la raza, las condiciones nutricionales, el peso corporal, clima, la época del empadre, la edad de las ovejas y la sincronización mediante hormonal (Aguerreberre, 1981). En diversos estudios en ovejas (Mulsant *et al.*, 2001, Hanrahan *et al.*, 2004, Abdoli *et al.*, 2016), se han reportado mutaciones tipo polimorfismo de nucleótido único (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs), en los genes de la Proteína Morfogénica Ósea 15 (*BMP15*), la Proteína Morfogénica Ósea, ligada al receptor 1B (*BMPR-1B*), y el Factor de Diferenciación del Crecimiento 9 (*GDF9*), cada uno con aumento sobre la tasa de ovulación (Mulsant *et al.*, 2001, Hanrahan *et al.*, 2004, Abdoli *et al.*, 2016).

La oveja Pelibuey es una de las razas predominante en México, ya que su adaptación a las diferentes regiones geográficas, no presenta estacionalidad reproductiva y su capacidad de transformar los recursos forrajeros en carne (Aguilar-Martinez *et al.*, 2017), y la capacidad de presentar una producción a lo largo del año la hace una oveja ideal para ser incluida en los diferentes sistemas de producción (Arroyo, 2011). Estas características la han



hecho atractiva para realizar cruzamientos con razas especializadas utilizando el vigor híbrido, pero al mismo tiempo ponen el riesgo el acervo genético, por la disminución de la variabilidad genética y la presencia de endogamia dentro de los rebaños (McHugo *et al.*, 2019). La aplicación de tecnologías genómicas, como el genotipado de alto rendimiento y el análisis bioinformático, han facilitado la evaluación de la endogamia genómica, proporcionando los niveles de consanguinidad en relación con las poblaciones de referencia en un número específico de generaciones (Curik *et al.*, 2014).

Las corridas de homocigosidad (ROHs), son estructuras de haplotipos heredados por los padres, estas extensiones en el ADN pueden determinar la estructura y evolución de una población (Purfield *et al.*, 2012, Magi *et al.*, 2020). Los ROH son segmentos homocigotos contiguos del genoma, que pueden ofrecer información de la historia, la estructura, los eventos demográficos y la diversidad genética general de la población (Ceballos *et al.*, 2018). Así también, un número medio más bajo de ROH y valores de coeficiente de consanguinidad reflejan la mezcla y el flujo de genes (Mastrangelo *et al.*, 2021).

La presencia de la consanguinidad (endogamia), puede indicarse por la presencia de ROH largo; cuanto más largo es el ROH, es más probable que se produzca una endogamia reciente dentro de un árbol genealógico, ya que hay oportunidades limitadas de que en la recombinación se fragmenten estos segmentos de haplotipos (Li *et al.*, 2019). Los ROH se pueden utilizar como un estimador de los niveles de endogamia en el genoma completo, además la distribución de patrones de los ROH en el genoma puede informar sobre regiones genómicas que probablemente han sido sometidas a la selección, ya sea reciente o antigua (Purfield *et al.*, 2017).

Una alternativa es el análisis de conjuntos de genes basado en el análisis de asociación del genoma completo (Genome-Wide Association Analyses, GWAS), para utilizar información genómica para evaluar el coeficiente de consanguinidad y sus efectos sobre las regiones homocigotas asociadas a la prolificidad en diferentes razas de ovinos (Tao *et al.*, 2021).



Los análisis cuantitativos permiten la identificación de los rasgos y su heredabilidad sobre los animales que expresa un mayor potencial, que pueden ser utilizados en programas de mejoramiento genético y así aumentar y mejorar parámetros económicos (Purfield *et al.*, 2017). Las regiones genómicas que son sometidas a selecciones tienen rachas de homocigosidad tales como diversidad de nucleótidos reducidos, las rachas de loci homocigotos, la presencia de longitudes continuas de genotipos homocigotos en un animal puede atribuirse a que los ROH, nos dan información sobre la descendencia de un animal así como su población en conjunto (Li *et al.*, 2019). Los ROHs pueden calcular coeficientes de consanguinidad genómica, haciendo posible la evaluación de la endogamia a través de datos genómicos y en paralelo incorporar a la información de pedigrí (Tao *et al.*, 2021).

Por lo anterior el objetivo del presente trabajo fue identificar regiones genómicas en ROH que han sido sometidas a selección, utilizando el genotipado de SNP de densidad media para identificar genes asociados con el rasgo de prolificidad en ovejas Pelibuey prolíficas.



1.2. ANTECEDENTES

1.2.1. Producción ovina en México y en el mundo

Los países con mayor producción de ovinos en el ámbito internacional son: China (2.476.138 t), Australia (729,736 t), Nueva Zelanda (462,575 t), Turquía (361,785 t), Argelia (336,724 t), Irán (315,231 t), Reino Unido (289,320 t), India (230,098 t), Rusia (206,925 t) y Uzbekistán (184,397 t) siendo los países con mayor producción de cordero en el año de 2019 (Nation Master, 2019). Desde 2014, la producción de cordero en México aumentó 1.9% año con año, mientras que, en el año 2019, el país ocupó el puesto 34 entre otros países en producción de cordero con 64,031 t (SIAP, 2021), esto representó un incremento de alrededor del 1,7% en comparación con el volumen de producción reportado un año anterior. Siendo los principales estados que cuentan con la mayor producción de ovinos en México se encuentran Hidalgo, Estado de México, Veracruz, Oaxaca, Zacateca y Puebla, siendo estos los que ofrecen la mayor producción de carne en canal (SIAP, 2021).

El consumo de carne de ovino en México, en comparación con otros países es bajo, sin embargo, la producción es insuficiente para cubrir la demanda interna por lo que se recurrido a la importación de carne congelada (Hernández *et al.*, 2014).

1.2.2. Características relacionadas con el comportamiento productivo

Los animales que conforman el ganado ovino son buenos productores de leche y carne, pero también lo son como proveedores de lana que se emplea en la industria textil. Los ovinos son pequeños rumiantes con capacidad de transformar proteínas y energía de los forrajes en carne, permitiendo un nivel deseable de producción (Sáenz-García, 2007), en condiciones heterogéneas de producción (Aguilar-Martínez *et al.* 2017). En el trópico de México la cría de ovejas de pelo (Pelibuey, Blackbelly y Katahdin), siendo estos las principales razas empleadas para la producción (Macías-Cruz *et al.*, 2012). Entre los parámetros productivos se incluyen: peso al nacimiento, peso al nacer, peso al destete peso de la camada al destete, ganancia de peso diaria de peso al destete y postdestete (González-Garduño *et al.*, 2010).



El peso al destete está influenciado principalmente por la edad en la que este ocurre (generalmente entre los 60 y 90 días) y van de los 11 a los 16 kg. Las ganancias de peso durante la lactancia y después del destete se muestra variable, dependiendo del manejo tanto de la cría como la de la madre. Los índices de mortalidad son variados entre las unidades productivas y están determinados principalmente por el sistema de producción, siendo en los extensivos donde ocurren las mayores pérdidas con respecto a los intensivos (Aguilar-Martinez *et al.*, 2017).

Cuadro 1-1. Parámetros productivos más representativos observados en estudios realizados en diferentes partes de México.

Variable	Valencia et al. 1974	Segura, 1996	Alvarado, 2005	Hinojosa-Cuéllar et al. 2015	Quiroz et al. 2012
Peso al nacer (kg)	2.8	3.45	-	2.84	2.55
Peso al destete (kg)	16.14	11.49	-	14.96	12.77
GDP durante la lactancia (g)	148.22	89.33	-	139.4	170.33
GDP postdestete (g)	157.66	-	-	-	199.25
Tasa de corderos nacidos	-	1.14	1.55	-	-
Tasa de corderos destetados	-	0.99	1.22	-	-
Mortalidad (%)	-	15.1	7-14	-	-

GDP: Ganancia diaria de peso.

1.2.3. Características reproductivas en las ovejas

Las razas de pelo están cobrando gran importancia en México, pues se han ido adaptando a las diferentes condiciones ambientales, la estacionalidad está muy marcada en los ovinos, pues permite mejorar los índices productivos y reproductivos de los animales por lo tanto el seleccionar los genotipos de mayor calidad y productividad, permitiendo acortar



el intervalo entre los partos y la obtención de más crías por hembras (González-Garduño *et al.*, 2010).

Particularmente la raza Pelibuey es un pequeño rumiante, tienen una gran adaptación a los diferentes tipos de clima por lo tanto está distribuida en la mayor parte del territorio mexicano. Presentan un tamaño pequeño a mediano, pudiendo presentar un peso vivo entre 35 y 80 kilos (Aguilar-Martínez *et al.*, 2017).

Entre los parámetros reproductivos en las ovejas se pueden encontrar: la edad de presentación de la pubertad, la oveja Pelibuey alcanza la pubertad entre los 6 y 8 meses de edad, cuando se manejan en condiciones intensivas (Roldán-Roldán *et al.*, 2016), una de las características de la oveja Pelibuey es que son consideradas continuas (oveja que presenta ovulación en abril durante tres años consecutivos, corresponde al anestro profundo, recién destetada y aislada del macho), lo que quiere decir que pueden ciclar durante todo el año (Arroyo *et al.*, 2007, Roldán-Roldán *et al.*, 2016). La edad al primer parto, prolificidad, duración de la gestación tienen un periodo que tiene una duración de aproximadamente de cinco meses (Hinojosa-Cuéllar *et al.*, 2015), es importante una atención adecuada y un buen manejo de la oveja para así poder obtener ovejas sanas (Gamez-Vazquez y Cervantes-Becerra, 2014), intervalo entre partos, es uno de los parámetros productivos más comúnmente utilizados como indicador de la eficiencia productiva de una explotación y se define como el número medio de días que transcurre entre un parto y el siguiente. Una de las características principales de la oveja Pelibuey es su fertilidad con valores mayores al 80% (Hinojosa-Cuéllar *et al.*, 2015, Aguilar-Martínez *et al.*, 2017). Abortos, estos son definidos como el nacimiento o expulsión de un cordero muerto antes de la fecha estimada del parto, estos son categorizados en tempranos (antes de los 60 días), medios (entre los 60 y 120 días) y los tardíos (120 a 145 días), al igual que básicamente son por dos tipos de causas: infecciosas y no infecciosas (Benavides, 2009).

Las hembras ovinas son animales que presentan varios estros (celos), en las diferentes estaciones del año cuando predominan las horas de oscuridad por sobre las horas de luz, esto ocasiona que su actividad reproductiva ovárica se presente en su máxima expresión de



fertilidad en verano y otoño con la manifestación de varios celos (Indap, 2008). Esta estacionalidad reproductiva, en algunas razas como Merino, Dorset u otras, no están tan marcadas por lo que permite que la reproducción sea en diferentes épocas del año (Aguilar-Martinez *et al.*, 2017)

Los ovinos presentan dos etapas fisiológicas que están bien definidas, una de estas fases, es la fase de anestro estacional que son los días largos, con ausencia de ciclos estrales regulares, receptividad sexual y la ovulación, en el macho cesa la espermatogénesis y la libido. La otra fase fisiológica que es conocida como la época reproductiva ósea los días cortos, esta fase se caracteriza por la recurrencia estral, la conducta de estro y la ovulación de la hembra, en el macho se restablece la espermatogénesis y el deseo sexual (Arroyo, 2011).

El fotoperiodo puede ser considerado como un factor que regula estos factores y la oveja posee un sistema neurofisiológico que es capaz de transformar la señal luminosa en una señal hormonal a través de la síntesis de melatonina y es por eso que detecta las variaciones anuales en la duración del fotoperiodo (Arroyo, 2011).

Cuadro 1-2. Características reproductivas en la oveja Pelibuey.

Variables	Galina et al. 1996	Segura et al. 1996	Magaña-Monforte et al. 2019	Roldán-Roldán et al. 2016
Edad a la pubertad (días)	-	-	-	230-239
Peso a la pubertad (kg)	-	24.3	-	-
Edad al primer parto (días)	447	-	477	-
Fertilidad	92	80.4	-	-
Prolificidad	1.55	1.23	1.41	-
Intervalo de partos (días)	254	-	255.9	-



La temperatura es un factor que influye fuertemente en la actividad reproductiva en los ovinos, pues temperaturas superiores a 31°C pueden provocar anestro o infertilidad estacional, de igual manera la disponibilidad de alimento también juega un rol fundamental pues de esto depende que las ovejas estén optimas a la monta, puede determinar menor fertilidad y prolificidad cuando el alimento es escaso y también retrasar el inicio de la actividad reproductiva (Indap, 2008). En los ovinos la fertilidad y prolificidad asciende con la edad, llegando a su máxima expresión a los tres años, luego se mantiene por unos dos años para luego empezar a disminuir (Indap, 2008).

Particularmente la ovejas Pelibuey alcanzan la pubertad aproximadamente a los 230 días, cuando exhiben un peso corporal de 25 kg (Segura *et al.*, 1996, Roldán-Roldán *et al.*, 2016, Aguilar-Martinez *et al.*, 2017). En el cuadro 1-2, se observa la comparación de algunas características reproductivas reportadas en estudios donde la oveja Pelibuey tiene un alto índice de fertilidad en comparación a otras razas de ovejas, en el caso de la prolificidad se observa que los valores varían entre 1.2 y 1.5, pero se debe tener en cuenta que con un buen manejo este índice puede llegar a incrementar.

1.2.4. Prolificidad y los procesos de la foliculogénesis en ovejas

La eficiencia reproductiva o el número de corderos destetados por año, es un parámetro de importancia dentro de los sistemas de producción ovina. Un elevado porcentaje de destete significa un adecuado número de corderas para aplicar una selección rigurosa en planes de mejoramiento genético (Buratovich, 2010).

La prolificidad está definida como el número de corderos nacidos por oveja parida, se considera la prolificidad como una característica importante en la reproducción, pues tiene un impacto productivo y económico porque es fácil lograr incrementos rápidos y sustanciales en el número de corderos, sin que se tenga que subir los costos de producción (Chavez, 2011). Se ha reportado, que el tamaño de la camada está asociada a los procesos reproductivos como: la tasa de ovulación (Viñoles, 2011). El desarrollo folicular (foliculogénesis) es un proceso



sensible a la nutrición, y está determinado por la tasa ovulatoria en el ovino, su proceso es lento y dura más de 120 días (Viñoles, 2011). En las etapas finales de desarrollo, cuando los folículos se vuelven más sensibles a las gonadotropinas, su crecimiento ocurre en ondas de desarrollo folicular. Un grupo de folículos es estimulado para crecer gracias a un aumento en las concentraciones de Hormona folículo estimulante (FSH), de donde se selecciona un folículo, mientras se desarrolla segrega esteroides que inhiben el crecimiento de los demás folículos del grupo (Viñoles, 2011).

La maduración de los folículos depende de un cambio dependiente de FSH a Hormona luteinizante (LH), los folículos responden a aumentos en sus niveles de energía través de diferentes vías metabólicas, que aumentan la sensibilidad de la FSH y permiten que aumente la cuota ovulatoria. En el ciclo estral, se desarrollan 2 a 4 ondas de crecimiento folicular (Viñoles, 2011). La variación en el número de ondas depende en parte de la condición corporal de las ovejas. Una condición corporal más elevada se asocia con un mayor número de ondas foliculares y una mayor tasa ovulatoria. Cuando aumenta la tasa ovulatoria, los folículos no necesariamente ovulan de la última onda del ciclo, sino que la codominancia puede involucrar la penúltima onda del ciclo. Esto deja en evidencia que el fenómeno de dominancia no es tan estricto en la oveja, y esa flexibilidad es la que permite manipular más fácilmente la tasa ovulatoria (Viñoles, 2011).

1.2.5. Factores transformantes B ($TGF\beta$)

Los factores de crecimiento son polipéptidos y proteínas semejantes a las hormonas, que actúan predominantemente en forma paracrina y autocrina, y participan en la promoción de la actividad miogénica necesaria para la proliferación y remodelación del tejido local. Su mecanismo de acción consiste en provocar respuestas celulares mediante la unión a receptores específicos en la superficie celular en su tejido blanco (Matiller *et al.*, 2014).

Estudios recientes han demostrado que los factores de crecimiento también regulan diversas proteínas en el ciclo celular y pueden tener un efecto directo o indirecto sobre la proliferación celular. La superfamilia del $TGF\beta$ es una agrupación muy grande de proteínas multifuncionales que afectan diversos procesos celulares que van desde la regulación de la



diferenciación y proliferación celular, hasta procesos fisiológicos complejos como la inflamación y la cicatrización de tejidos (Matiller *et al.*, 2014).

También existe evidencia donde se implica a los miembros de la superfamilia *TGFβ* como reguladores del desarrollo folicular ovárico en mamíferos y se ha determinado la progresión a través de los sucesivos estudios de desarrollo folicular que requiere una comunicación bidireccional entre el ovocito y las células de la granulosa al igual que las células tecas (Eppig 2001), y que en este cambio de información participa la superfamilia del *TGFβ* (Pfeffer *et al.*, 2007, Webb *et al.*, 2007, Matiller *et al.*, 2014).

Los ovarios desempeñan dos funciones principales, la producción de ovocitos y la secreción de hormonas, ambas se relacionan estrechamente entre sí, con una eficiencia reproductiva en bovinos (Matiller *et al.*, 2014). Los folículos son unidades funcionales del ovario y cada uno se compone de un ovocito rodeado por una o más capas de células somáticas (Matiller *et al.*, 2014).

La superfamilia se compone de: *TGFβ1*, *TGFβ2*, *TGFβ3*, *BMP* (Bono Morphogenetic Protein), *AMH* (Anti-Mullerian Hormone) y Activina/Inhibina. A partir de sus características estructurales, han sido clasificadas en otras subfamilias: -Subfamilia *TGFβ*: comprende *TGFβ1*, *TGFβ2* y *TGFβ3*, - subfamilia *BMP*: con más de 20 miembros, subfamilia *GDF*: con al menos 9 miembros, subfamilia Activina/Inhibina: incluye activinas A, AB, B e inhibinas A y B (Matiller *et al.*, 2014).

1.2.6. Genes ligados a los procesos reproductivos

La incorporación de un gen asociado a la a los rasgos de importancia económica, mejora la selección asistida por marcadores conduciendo a una mayor ganancia genética (Davis, 2005, Chaparro, 2019).

Piper y Bindon en (1980), presentaron un trabajo de la transmisión de la prolificidad que observaron en un rebaño de Merinos Boorola, concluyeron que la elevadísima prolificidad de esos animales podría deberse en parte a la acción de un gen mayor que afectaba la tasa de ovulación.



Las mutaciones que incrementan la tasa de ovulación y afectan en la fecundidad de las ovejas se han encontrado en los genes *GDF9* (Growth Differentiation Factor 9), *BMP15* (Bone Morphogenetic Protein 15), *BMPR1B* (Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 1b) y *FSHR* (Hormona Receptor Folículo Estimulante) (Chaparro, 2019).

1.2.7. Receptor de proteína morfogenética ósea 1B (*BMPR-1B*)

Después de años de investigación se identificó la mutación en el gen que codifica el receptor tipo 1B de la *BMPR-1B* que se localiza en el cromosoma 6 ovino (Laviña, 2012). Hay tres genes que codifican el receptor tipo 1B de *BMPR1B*, el gen de transformación del crecimiento, al que se le denomina proteína morfogenética del hueso 15 (*BMP15*) y el gen de diferenciación de crecimiento (*GDF9*), estos tres pertenecen a la misma vía metabólica de control de ovulación (Laviña, 2012).

El gen *BMP15* y *GDF9* son de la familia de los TGF β (Factores de transformación del crecimiento β) y el gen *BMPR-1B* es el que codifica precisamente un receptor de TGF β . El gen *BMPR-1B* se localiza en el cromosoma 6 y en el que se conoce la mutación Boorola, el gen *BMP15* esté ligado al cromosoma X y se han localizado en diferentes variantes implicadas en incrementos de prolificidad en razas como Inverdale, Hanna, Belclare, Cambridge y Lacaune. El *GDF9* se localiza en el cromosoma 5, existiendo en la raza ovina Galway gracias a una mutación del mismo que se asocia igualmente a incrementos de la prolificidad (Hanrahan *et al.*, 2004, Laviña, 2012).

El gen *BMPR-1B* fue el primer gen mayor descubierto (Wilson *et al.*, 2001) este gen corresponde una mutación en un único nucleótido, su efecto es aditivo sobre la tasa de ovulación, cada copia sucesiva del gen aumenta la tasa de ovulación en aproximadamente 1.5 óvulos de media, pero solamente entre 1 y 0.5 corderos al nacimientos (Wilson *et al.*, 2001, Laviña, 2012), tiene como secuencia codificante 10 exones (Mulsant *et al.*, 2001). En Merino Boorola de arles se introdujo el gen por introgresión, la prolificidad superior de las hembras heterocigotas, comparadas con las que no llevan el gen resulto en aumento de 0.6 corderos visos por parto a setenta días, lo que dio como resultado un 40% más de peso de cordero comercializado por oveja, a pesar de que los pesos individuales de los corderos son



más bajos. Esta mutación de FecB en *BMPR-1B* se basa en la transición de A > G en el nucleótido 746 en el marco de lectura abierto y se asocia con el fenotipo de hiperprolífico en la oveja Boorola (Mulsant *et al.*, 2001). Después de varios estudios esta mutación se mostró en otras razas de ovejas en todo el mundo.

1.2.8. Proteína morfogenética ósea 15 (*BMP15*)

El gen *BMP15* está ligado al cromosoma X, en la modulación de la ovulación y este se demostró por primera vez en la raza Inverdale (FecX¹), se encuentra en la región recombinante del cromosoma X, por lo que está ligado al sexo, entonces los machos (XY) y solo pueden presentar una copia del gen, mientras que las hembras (XX) presentan dos, y pueden por lo tanto portar las variantes de *BMP15* en homocigosis o heterocigosis (Laviña, 2012). Esto condiciona el modo de herencia y el efecto de las mutaciones del gen, al estar situado en el cromosoma X, un macho mutado transmite la mutación a todas sus hijas, pero a ninguno de sus hijos; mientras que en una hembra heterocigota pasa su mutación a la mitad de sus descendientes.

Las principales mutaciones o polimorfismos que incrementan la tasa de ovulación y afectan la fecundidad se ubican en el gen *BMP15* (razas Inverdale, Hanna, Belclare, Cambridge y Lacaune). También se le conoce como inverdale (FecX¹), fue uno de los primeros genes reportados con efecto mayor sobre la tasa de ovulación en ovejas (Galloway *et al.*, 2000, McNatty *et al.*, 2003, Palomera y Morales, 2014). El locus FecX¹ se encuentra localizado en una región a 10 centimorgans (cM) del centro del cromosoma X. la secuenciación del gen ovino muestra ser similar a la del humano (~80 %), ratón (~76 %) y rata (~75 %), siendo de una longitud de 1,179 pb contenida en dos exones (Montgomery *et al.*, 2001).

La proteína *BMP15* actúa a través de una cascada de proteínas señalizadores (vía Smad), que son responsables de un enorme rango de comportamientos fisiológicos a nivel celular, incluyendo el desarrollo y maduración de ovocitos (Shimasaki *et al.*, 1999, Xu *et al.*, 2010, Palomera y Morales, 2014). Los efectos biológicos de los *BMPs* son mediados por receptores celulares de superficie específicos tipo I y II, estructuralmente similares; ambos



poseen actividad serina/treonina cinasa intrínseca, cuya estimulación inicia cascadas de señalización intracelular que regulan eventos transcripcionales esenciales para la proliferación y la diferenciación celular (Pangas *et al.*, 2008).

Los cambios nucleotídicos en el gen *BMP15* producen un incremento de al menos 1.0 en la tasa ovulatoria y 0.6 en el tamaño de camada (Galloway *et al.*, 2000, Montgomery *et al.*, 2014) asociado a una mayor sensibilidad de los folículos a la FSH, sin embargo la *BMP-15* se expresa en el ovocito de varias especies y es un gen candidato para el fenotipo asociado con el tamaño de camada en ovejas (Montgomery *et al.*, 2001, Davis, 2005).

1.2.9. Factor de diferenciación del crecimiento (*GDF9*)

El gen *GDF9* esta mutación fue encontrada por primera vez en una familia de ovejas prolíficas Belclare y luego en la raza Cambridge (Hanrahan *et al.*, 2004) este gen se localiza en el cromosoma 5 y es una mutación en su secuencia origina la sustitución de un aminoácido con efectos sobre la prolificidad. Este gen como el gen *BMP15* codifica una proteína expresada en el ovario, de forma particular en los folículos. En estado heterocigoto, la mutación de este gen proporciona un aumento de la tasa de ovulación, pero en homocigosis se observa una esterilidad funcional. Este gen se localiza en el cromosoma 5 de la oveja y contiene 2 exones (Bodensteiner *et al.*, 1999, López-Ramírez *et al.*, 2014), este gen se extiende a través de una región genómica de aproximadamente 2,5 kb y contiene dos exones que codifican un propeptido de 453 aminoácidos separados por un único intrón de 1126 pares de bases (López-ramírez *et al.*, 2014). Se han notificado SNPs en el gen *GDF9* (G1 a G8) en ovejas cambrigde y belclare (Hanrahan *et al.*, 2004).

El gen Laucaune fue encontrado en una población seleccionada desde 1.976 para prolificidad, el progreso genético rápido, la aparición de tamaños de camada muy altos, la estimación de la heredabilidad (h^2), demasiado elevada para este carácter ($h^2=0.4$), las anomalías de transmisión entre los valores genéticos de unos machos y los hijos, fueron dudas que incitaron a diseñar en una granja experimental un protocolo específico para la detección de un gen mayor (Lecerf *et al.*, 2002, Laviña, 2012).



El gen *FecX2^w* es un gen que aumenta la tasa de ovulación en 0.39 óvulos y el tamaño de la camada en 0.25 corderos, su particularidad es su tipo de transmisión completo (Davis, 2005, Laviña, 2012), pues como el *BMP15* se encuentra en el cromosoma X, significa que un macho lo transmite a todas sus crías hembras, pero a ninguno de sus crías machos, otra peculiaridad de este gen es que está sometido a una impronta materna, lo que quiere decir que la expresión de este gen esta desactivada cuando se hereda de la madre y esta activada cuando se hereda del padre, pero esta impronta es particular pues su abolición se produce únicamente cuando un macho hereda el gen de una hembra silenciosa.

El gen receptor de la Hormona Folículo-Estimulante (*FSHR*), juega un papel que es importante en el desarrollo folicular en mamíferos (Heckert *et al.*, 1992). Es un receptor que transmite la información biológica para el crecimiento del folículo-estimulante a las crías. La FSH es regulada a través de la granulosa (Griswold *et al.*, 1995). Estudios han demostrado la existencia de polimorfismos de nucleótido simple en la región 5' del gen *FSHR*, en ovejas con alta y baja prolificidad, siendo las heterocigotas las que tienen una alta probabilidad de tener más crías (Chu *et al.*, 2012).

Se ha encontrado mutaciones del gen *FSHR* que actúan directamente sobre los niveles de FSH y que en consecuencia afectan la fase folicular teniendo efectos significativos en el tamaño de camada (Pan *et al.*, 2014).

1.2.10. Activina e Inhibina

Las inhibinas son glicoproteínas dimericas cuyas subunidades están unidas por un enlace disulfuro al igual que las actinas que son proteínas filamentosas del protosoma celular que son las encargadas de otorgar su forma a la célula y así fijar las proteínas a la membrana, participar en los movimientos celulares y al igual que es asociada a la miosina. La subunidad β está presente en ambas proteínas, pero la molécula de inhibina está formada, además, por una subunidad α . La subunidad α es única, pero de la subunidad β existen dos formas: βA y βB . Es así que existen dos isoformas de inhibina de acuerdo a la subunidad β que posea: la inhibina A ($\alpha\beta A$) y la inhibina B ($\alpha\beta B$). La Activina es un dinero compuesto por las mismas subunidades β que la inhibina. Existen tres isoformas de acuerdo a las 2 subunidades β que



se asocien: la Activina A ($\beta A \beta A$), la Activina B ($\beta B \beta B$) y la Activina AB ($\beta A \beta B$) (Bleach *et al.*, 2001, Matiller *et al.*, 2014).

La foliculostatina también se une a la inhibina, pero su afinidad es mucho menos y no neutraliza sus efectos biológicos (Knight & Glistler, 2001; Matiller, 2014). Se han identificados cinco isoformas de foliculostatina las cuales presentan distinta afinidad de unión a la Activina (Glistler *et al.*, 2006). La actina, inhibina y foliculostatina son sintetizadas por las células de la granulosa, pero ejercen no solo un efecto autocrino sino también paracrino sobre las células de la teca y el ovocito. Estas acciones incluyen la modulación del crecimiento folicular, respuesta a las gonadotropinas, esteroidogénesis, maduración del ovocito, ovulación y función del cuerpo lúteo (Knight y Glistler, 2001).

1.2.11. Receptor de la prolactina (*PRLR*)

El gen receptor de prolactina, también conocido como *PRLR*, se ubica en el cromosoma 16 porcino y ovino. La hormona de la prolactina actúa en muchos procesos endocrinos esenciales para la reproducción, en su acción interviene el receptor (*PRLR*), este gen pertenece al miembro de la familia del receptor la hormona de crecimiento (Palomera *et al.*, 2014). En diversas investigaciones se ha encontrado que este gen tiene un efecto mayor sobre la prolificidad en ovejas cola corta (Palomera *et al.*, 2014).

La fertilidad está relacionada directamente con el peso vivo, los cambios de peso y la condición corporal (músculo, grasa muscular y grasa subcutánea). La disminución en el porcentaje de concepción, en el periodo de la lactancia de las vacas se ha determinado que el factor responsable de los trastornos reproductivos (Aguilar, 2012).

La disponibilidad de energía está directamente relacionado con el patrón de pulsatilidad normal de LH (Smith, 2010). Generalmente, los animales en producción tienden a un déficit de energía, que pueden alcanzar, la adaptación al medio ambiente, la cantidad y calidad de alimento (Campos *et al.*, 2004, Galvis *et al.*, 2005, Aguilar, 2012). En una situación de déficit energético los animales sufren alteraciones metabólicas que consiste básicamente en la activación de la glucogénesis (Campos *et al.*, 2004, Aguilar, 2012). Las Proteínas Morfogénicas Oseas (BMP) desempeñan un papel clave en el mantenimiento de



la viabilidad y el crecimiento folicular. Después de la formación de los folículos se vuelven progresivamente dependientes de las gonadotropinas y los factores de crecimiento locales actúan para inhibir o potenciar la acción de estas hormonas (Fortune, 2003). La evidencia indica que las interacciones paracrinas mediadas por factores de crecimiento entre ovocitos y células somáticas son cruciales para asegurar el perfecto desarrollo de estos tipos de células a lo largo de la foliculogénesis (Eppig, 2001, Matzuk *et al.*, 2002, Lima *et al.*, 2010).

La proteína *BMP-15*, también conocida como factor de crecimiento y diferenciación 9B(GDF-9B), corresponde a uno de los 35 miembros de la superfamilia *TGF- β* que está compuesta por la hormona anti-Mulleriana (AMH) y los constituyentes con las subfamilias de TGF- Activina/inhibina, GDF, GDNF y BMP, esta última formada por aproximadamente 20 miembros (*BMP-1,-2,-3,-4,-6,-7 y-15*) (Matiller *et al.*, 2014).

En ovejas, se detectaron proteínas y ARNm para *BMP-15* para *ALK-6* y *BMPR-II* tanto en células de granulosa como en ovocitos de folículos preantrales (Souza *et al.*, 2002, Lima *et al.*, 2010). De manera similar, se verificó la expresión de ARNm, para estos dos receptores en cabras en ovocitos y células de la granulosa de folículos antrales (Silva *et al.*, 2004, Lima *et al.*, 2010), lo que sugiere un papel importante de *BMP-15* en la regulación y función, dos tipos de células durante el desarrollo folicular.

Durante su acción biológica en la célula, *BMP-15* se une principalmente al receptor *ALK-6* y luego promueve el reclutamiento del receptor *BMPR-II* al complejo preformado (Moore *et al.*, 2003). Este último receptor, por tanto, induce la fosforilación de *ALK-6* ya previamente unido a la proteína, determinando la fosforilación de moléculas de señalización intracelular denominadas SMS. Estas moléculas, clasificadas como SMS 1, 5 y 8, interactúan con otra molécula (Smad 4), resultando en la formación de un complejo de señalización que se transloca al núcleo para regular la transcripción de genes diana y así determinar la acción de las proteínas (Moore *et al.*, 2003, Lima *et al.*, 2010). Estudios realizados en roedores caracterizaron a *BMP-15* como un potente estimulador de la proliferación de células de la granulosa, demostrando una intensa capacidad para incrementar la incorporación de



timidina-H3 y la cantidad de células foliculares *in vitro* (Otsuka *et al.*, 2000, Lima *et al.*, 2010).

La leptina es una hormona de 146 aminoácidos, secretada al torrente sanguíneo por los adipocitos blancos. Ha sido implicada en diferentes funciones fisiológicas y asociada con algunas características productivas y reproductivas en animales domésticos (Laguna *et al.*, 2007). Al ser leptina una hormona secretada por el tejido adiposo, la concentración de esta en sangre mayor cuanto mayor sea la proporción de grasa corporal. Se sugirió que la leptina es un predictor de peso corporal, circunferencia escrotal y concentración de testosterona en suero y el cual provee las bases para investigar la interacción entre el crecimiento y reproducción en ganado (Laguna *et al.*, 2007).

1.2.12. Genes candidatos asociados a la prolificidad en ovejas

Se han encontrado nuevos genes que pueden ser candidatos a la prolificidad como el CA5A, que se expresó en la raza Pelibuey pues regula en el F1, es gen CA5A es un miembro de la familia de la anhidrasa carbónica de metaloenzimas que contiene zinc, cuya función es catalizar la conversión reversible de dióxido de carbono en bicarbonato. La enzima mitocondrial CA5A juega un papel importante en el suministro de bicarbonato (HCO_3^-) a muchas otras enzimas de la mitocondria (Pokharel *et al.*, 2020).

En un estudio se demostró que el gen CA5A se expresa en los ovarios de la raza de oveja Pelibuey (Hernández-Montiel *et al.*, 2020) donde se pudo reflejar que pudieron darse a luz a dos corderos por parto en comparación con los animales que dieron un cordero. Entonces parece tener una función importante al menos hasta la etapa de reproducción previa a la implantación, es por eso que el nivel de expresión en los cruces del F1 en el Cuerpo Lúteo siguió el patrón en el ovario es, por eso que el gen CA5A es hereditario y potencialmente un gen que se va a expresar por lo que se necesitan más experimentos para demostrar que se asocian a una alta prolificidad (Pokharel *et al.*, 2020).

De igual manera el gen *MTMR2*, es un miembro de la familia de las miotubularinas de las fosfatasa lipídica de inositol, un gran subgrupo de proteína-tirosina fosfatasa que se conserva desde la levadura hasta los seres humanos (Franklin *et al.*, 2011). En seres humanos



este gen está ligado a la enfermedad neuromuscular periférica de Charcot-Marie Tooth tipo 1B, pero recientemente se le ha ubicado en el genoma del ovino ligado en un análisis de prolificidad, siendo un gen de interés para ser investigado.

El gen *DLG1*, es una proteína que se encuentra en el genoma de la oveja, White en el 2012, investigo el lentivirus (OvLV) en ovejas Rambouillet, Polpay y Columbia, y lo relaciono con el SNP DLGAP1, en gen *DLG1* y se cree que funciona manteniendo *DLG1* en su lugar en las uniones celulares (Kim *et al.*, 1997, White *et al.*, 2012). El gen *DLG1*, es un fuerte regulador negativo de la infectividad del VIH-1 de modo que el agotamiento de *DLG1* aumenta la infectividad del VIH-1 entre 5 y 6 veces. Se concluyo que en ovejas las variantes alélicas de *DLG1* pueden interferir físicamente con el posicionamiento y/o función de *DLG1* (White *et al.*, 2012). Pero al igual que el gen *MTMR2*, este gen también se le relaciono con el tamaño de camadas en ovejas Pelibuey (Hernández-Montiel *et al.*, 2020), es por eso que es un gen de interés para ser investigado.

El gen *TRPM6*, es miembro de la superfamilia de canales del potencial transitorio del receptor (TRP), que se identificaron como regulador crítico de la homeostasis del magnesio. En ratones se demostró que desempeña un papel fundamental en el desarrollo embrionario, pues se vio que al carecer de *TRPM6* mostro altas tasas de pérdida embrionaria (Cuffe *et al.*, 2015), recientemente este gen ha aparecido en ovejas Pelibuey (Hernández-Montiel *et al.*, 2020), demostrando que puede ser que esté relacionado con el número de camada numerosa en ovejas, es por eso que debe ser considerado un gen de interés a investigar.

1.2.13. Uso de herramientas genómicas para la identificación de genes de prolificidad

Actualmente se ha avanzado en el estudio de genética molecular, pues es posible la búsqueda de genes candidatos que controlan rasgos reproductivos. La selección asistida por marcadores (MAS) utiliza secuencias de ADN que están asociadas con un rasgo específico, lo cual permite complementar los datos fenotípicos utilizados para la selección, basándose en una evaluación molecular directa (Eydivandi *et al.*, 2021). Para el desarrollo de marcadores genéticos se utilizan SNP's, ya que proporcionan informaciones precisas acerca de la variación alélica en un locus. Dado a estos avances se ha implementado esquemas para



el mejoramiento genético como una estrategia para fortalecer caracteres productivos dentro de los rebaños, haciendo estrategias se ha visto un incremento en la producción, pero también ha afectado la originalidad de las razas como un resultado de la introgresión genética.

Existen herramientas para la identificación de genes, así como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) asociada con la técnica de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), permite de manera rápida, simple y exacta la genotipificación de SNPs.

Las estrategias basadas en PCR han impulsado enormes esfuerzos científicos como la identificación del genoma humano (Garibyan y Avashia, 2013). Esta técnica requiere de enzimas de restricción que reconocen secuencias nucleotídicas específicas, permitiendo discriminar las diferentes variaciones alélicas de interés, esta técnica se desarrolló en el año 1983 cuando Kary Mullis desarrollo la técnica de amplificación del ADN (PCR), esta ha servido como una gran herramienta que permite diagnosticar y tipificar las especies. La PCR puede generar un millón de copias a partir de una sola molécula, así cuantifica cantidades muy pequeñas de secuencias específicas de ácidos nucleicos, pues utiliza la enzima del ADN polimerasa y los nucleótidos individuales (Garibyan y Avashia, 2013).

También existe otra técnica de PCR y es la PCR-RFLP's (reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo de la longitud del fragmento de la restricción). Esta técnica se enfoca en el tamaño de los sitios de restricción con endonucleasas midiendo las diferencias del tamaño de los sitios de restricción, reconocidos por las enzimas de restricción (Pourzand, 1993).

En ovejas se ha utilizado en diferentes características de interés productivo, esta técnica también se utiliza para la identificación de SNPs asociados a la prolificidad en genes del factor transformante β (Paz *et al.*, 2014).

1.2.14. Tecnología de chip de ADN: Estudio de asociación del genoma completo (Genoma-Wide Analysis, GWAS)

Uno de los objetivos principales para mejorar la producción del hato en América latina es con la identificación y mejoramiento genético de los animales con características importantes económicamente, a través de la selección con herramientas biotecnológicas combinadas con el mejoramiento genético tradicional. Estas herramientas involucran



tecnologías de secuenciación de ADN, lo que permite identificar una cantidad considerable de marcadores en los genes de los animales, como los SNPs (Polimorfismos de un solo nucleótido), porque pueden tener efecto sobre los rasgos productivos de importancia (Martínez-Niño *et al.*, 2012, Cardona *et al.*, 2020).

El estudio de asociación genoma completo (GWAS), es una metodología que ha empezado a aplicarse en ovinos hace poco tiempo, pues originalmente en medicina y genómica de humanos, esta herramienta utiliza información de miles de SNP distribuidos a lo largo de todo el genoma y valora los efectos para seleccionar e identificar regiones o loci que se involucran en las variaciones de características cuantitativas (QTL) (Zhang *et al.*, 2013), puede ser usada para conocer las interacciones existentes entre genes, la modificación de estas y para detectar haplotipos de alto riesgo o combinaciones de múltiples SNP de dentro de un único gen (Sevilla, 2007). El uso de GWAS se está usando para el campo de producción animal, pues es una herramienta útil para la identificación de genes o regiones genómicas que causan la variación genética en los rasgos más importantes de interés productivo (Guðmundsdóttir, 2015, Pasandideh *et al.*, 2018, Cardona *et al.*, 2020).

En ovinos, el análisis GWAS va evolucionando muy rápido tanto en ecotipos domésticos como en silvestres, debido a la colaboración y beneficios como la estructuración del genoma de la oveja doméstica, estos se encuentran en diferentes bases de datos públicos como el NCBI, ENSEMBL y UCS (de Simoni *et al.*, 2017), en estas bases de datos se pueden encontrar diferentes versiones del genoma de la oveja doméstica Ovis_aries_1.0 (2010), Oar_v3.1 (2012) y Oar_v4.0 (2015), estos datos facilitan el uso de los GWAS en la comunidad científica en sus diferentes campos (Miller *et al.*, 2011).

El mejoramiento genético tradicional sigue siendo la herramienta más usada en la mayoría de las especies en América Latina, se basan en la identificación y la selección de los individuos por sus características fenotípicas. Estos estudios se han centrado en encontrar genes relaciones con el crecimiento y genes de interés adquisitivo como la producción de carne, es por eso que estos marcadores son utilizados para definir genes que son candidatos y donde se localizan aquellos nucleótidos que influyen en la variación fenotípica y descubrir



mecanismos moleculares que dirigen la expresión de características complejas en ovinos como el color del pelaje, presencia o ausencia de cuernos o prolificidad, entre otros (Zhang *et al.*, 2013).

Los primeros estudios del análisis GWAS en ovinos se realizaron para la identificación de la estructura genética de los polimorfismos asociados a la presencia o ausencia y tipo de cuernos en fenotipos silvestres de ovejas, al analizar el genoma (36.000 SNPs), el principal gen candidato para el carácter de cuernos es el gen *RXFP2* (Relaxin Family Peptide Receptor 2), un gen autosómico con implicación conocida en la determinación de las características sexuales primarias en humanos y ratones (Johnston *et al.*, 2011). Sin embargo, (Zhao *et al.*, 2011), realizaron un GWAS para encontrar mutaciones causales en el (Johnston et genoma de la oveja Corriedale con raquitismo y obtuvieron que la mutación R145X en el gen *DMP1* (Fosfoproteína ácida de matriz de dentina 1) el cual es responsable de la aparición de cuernos con algún defecto visible, siendo heredable esta patología.

En la actualidad existen casas comerciales como Illumina y Affymetrix, asociados con Sheep Genomics Consortium, así como otras en el mundo que desarrollaron diferentes matrices de genotipado. Illumina cuenta con Ovine Infinium® HD SNP BeadChip, Ovine SNP50 BeadChip, OvineLD BeadChip con sondas dirigidas a 606.000, 54.241 y 15.000 SNPs y cobertura alta, media y baja, respectivamente. Affymetrix con Axiom™ Ovine Genotyping Array de densidad media y cobertura de 54.236 SNP50. En la actualidad el chip más utilizado en ovinos es el OvineSNP50, el cual se diseñó con más de 3.000 muestras pertenecientes a 75 razas de ovejas (Cardona *et al.*, 2020).

La característica de la prolificidad es de gran importancia económica y ha sido estudiada en los últimos años, por ejemplo, en Chile se estudió el tamaño de camada a través de los genes *BMP15* y *GDF9* en ovejas Criolla Araucana, y en el gen *GDF9* se encontraron ocho SNPs, siete de ellos ya habían sido documentados y uno nuevo llamado FecGA. Al igual que se estudiaron los polimorfismos de los genes *BMPR1B*, *BMP15*, *GDF9* en tres razas de ovejas criollas Chilota, Araucana y Austral y encontraron que el alelo FecG1 se



relacionó con el tamaño de la camada, en las tres razas (Paz *et al.*, 2014, Cardona *et al.*, 2020).

En México se estudió la prolificidad en ovejas Pelibuey con ovejas multíparas contra ovejas uníparas utilizando Beadchip OvineSNP50, se identificaron un total de 57 marcadores de SNP putativos y encontraron siete genes candidatos que pueden estar asociados con el tamaño de camada de los que fueron: *CLSTN2*, *MTMR2*, *DLG1*, *CGA*, *ABCG5*, *TRPM6* y *HTRIE*. También identificó que contienen tres loci de rasgos cuantitativos (QTL) para una reproducción estacional, producción de leche y peso corporal, con estos resultados se identificaron SNPs asociados a los genes que pueden estar involucrados en los procesos reproductivos relacionados a la prolificidad (Hernández-Montiel *et al.*, 2020).

1.2.15. Corridas de homocigosidad (ROH)

La identificación y caracterización de ROH nos puede demostrar información sobre como una población ha ido evolucionando a lo largo del tiempo y de cómo su historia, su estructura y su demografía han cambiado, estos eventos poblacionales pueden afectar los patrones de homocigosidad en el genoma y ROH puede revelarlos (Bosse *et al.*, 2012, Herrero-Medrano *et al.*, 2013, Peripolli *et al.*, 2017). Las series de homocigosidad (ROH) son segmentos homocigotos continuos de la secuencia del ADN (Gibson *et al.*, 2006, Peripolli *et al.*, 2017) y estos se han estado aplicando para cuantificar la autocigosidad individual, me refiero con esto que la autocigosidad ocurre cuando los padres tienen ancestros en común y pasan segmentos cromosómicos a su descendencia de ambos padres (Wright, 1922, Peripolli *et al.*, 2017), es por eso que el resultado son segmentos homocigotos en el genoma de la descendencia que han ascender a ROH. Este es el resultado de fenómenos poblacionales como la deriva genética, el cuello de botella de la población, la endogamia y la selección artificial intensiva (Falconer y Mackay, 1996).

Los ROH puede identificar los niveles de consanguinidad y las relaciones genéticas entre los individuos, proporcionando información para estimar el verdadero nivel de autocigosidad, ya sea a un nivel individual o poblacional. Las matrices de SNP, se han propuesto para poder escanear el genoma en busca de ROH para que se puedan identificar



haplotipos que son idénticos por descendencia (Gibson *et al.*, 2006), es por eso que las matrices pueden proporcionar la información sobre la variación del tamaño de la población.

La intensa selección de animales, ha alertado a la comunidad científica, pues está en busca de estrategias para preservar las poblaciones (Herrero-Medrano *et al.*, 2013), al igual que vigilar y caracterizar la autocigosidad para así mantener la diversidad genética en los programas de cría de animales a largo plazo (Rodríguez *et al.*, 2013, Bosse *et al.*, 2015, Peripolli *et al.*, 2017).

El estudio de ROH ha demostrado ser una importante herramienta en el diseño de sistemas de apareamiento para minimizar la tasa de consanguinidad (Toro y Varona, 2010, Biscarini *et al.*, 2015, Peripolli *et al.*, 2016), además que se le relaciona igual a la identificación de enfermedades que pueden surgir, gracias al mapeo de alelos recesivos, ya que ROH tiene un mayor riesgo de portar alelos recesivos deletéreos de fragmentos cromosómicos que son idénticos por descendencia, lo que reduce la viabilidad del organismo (Rodríguez *et al.*, 2013, Bosse *et al.*, 2015).

Los primeros estudios de ROH, en el área animal fue realizado en bovinos por Ferencakovic (2011) y Ferencakovic *et al.* (2011), con el paso del tiempo surgieron varios estudios sobre ROH en ganado (Purfield *et al.*, 2012, Bjelland *et al.*, 2013, Ferenčaković *et al.*, 2013), en cerdos se utilizó para resaltar la influencia de las relaciones de población, histórica demográfica y los efectos de la endogamia (Bosse *et al.*, 2012, Herrero-Medrano *et al.*, 2013, Peripolli *et al.*, 2016), en caballos, hicieron el análisis ROH para revelar firmas de selección (Khanshour, 2013, Metzger *et al.*, 2015) y en ovejas se utilizó ROH para la información sobre la historia y estructura de la población y la homocigosidad (Beynon *et al.*, 2015), siendo estos algunos ejemplos de cómo el análisis ROH arroja mucha información valiosa

1.2.16. Desequilibrio del ligamento (LD)

El desequilibrio del ligamento (LD), es un complemento del análisis ROH, pues la extensión del desequilibrio del ligamento en todo el genoma también puede ayudarnos a



estimar los tamaños de población efectivos pasados y las tasas de recombinación en una población.

El LD es una asociación no aleatoria en toda la población de diferentes alelos del loci (Nsengimana *et al.*, 2004) y la exploración de este parámetro genético entre genes de interés y los marcadores neutrales ha sido propuesta para la identificación de genes relacionados a las características reproductivas (Huttley *et al.*, 1999). El LD facilita una asignación de los mapas de asociación y nos permite entender la resolución de los mapas de ligamento al igual que permite la comparación entre las poblaciones, por lo que son útiles para detectar barridos selectivos u otros eventos de interés evolutivo(Khatkar *et al.*, 2006).

Hidalgo et al. (2021), evaluó los antecedentes genéticos y la depresión endogámica en el ganado Romosiano mexicano utilizando la información genómica y el pedigrí, la consanguinidad se estimó utilizando pedigrí e información genómica basada en la matriz de relaciones genómicas y carreras de homocigosidad, también evaluó el desequilibrio de ligamento mediante la correlación entre los pares de loci, llegaron a la conclusión de que hubo un aumento de consanguinidad a un 1% , disminuyo el peso al nacer en 0,103 kg y el peso al destete en 0,685. Por lo consiguiente también se dedujo, que creen que como estrategia la contribución genética en condiciones óptimas para maximizar la respuesta de selección y manejar la variación genética a largo plazo y la endogamia puede conducir a un programa de cría sostenible para la raza de ganado Romosianuano mexicano.

1.3. HIPOTESIS

Las corridas de homocigosidad (ROH) presentes en la oveja Pelibuey, hace posible identificar el estado de homocigosis de los genes que están asociados a la prolificidad, proporcionando un aumento de camada en ovejas Pelibuey.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. Objetivo general

Identificar genes en estado de homocigosis asociados con la tasa de ovulación y rutas metabólicas ligadas a los procesos reproductivos en ovejas Pelibuey prolíficas.

1.4.2. Objetivos específicos

- Identificar locis homocigotos (Runs of homozygosity) en el genoma de ovejas Pelibuey.
- Identificación de genes asociados a los procesos reproductivos utilizando un análisis de enriquecimientos y la identificación de rutas metabólicas ligadas a los procesos reproductivos en ovejas Pelibuey.

1.5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

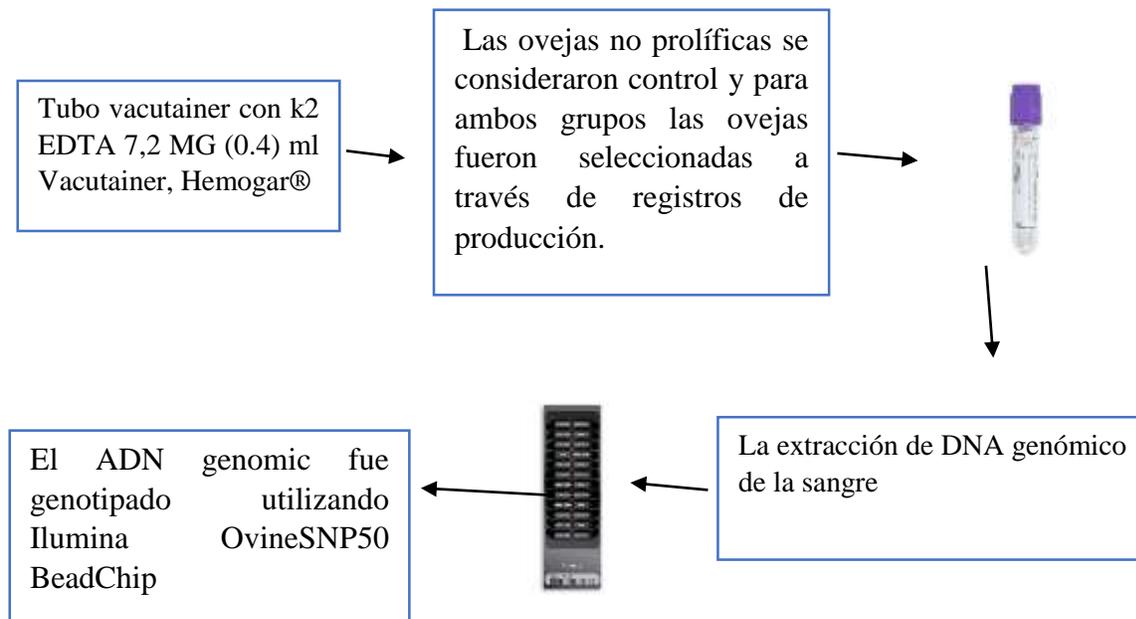
En el estudio se consultaron registros con más de tres partos consecutivos de tres rebaños de ovinos Pelibuey, se les sacaron muestras de sangre y se obtuvieron 24 muestras de ovejas multíparas y 24 muestras de ovejas uníparas.

De las 24 muestras de sangre de ovejas multíparas 14 fueron de la finca ‘El rodeo’ ubicado en la ciudad de Villahermosa Tabasco, las otras 14 muestras de sangre fueron de la finca ‘San Alberti’ ubicado en la Hacienda Poxilá, en el municipio de Umán, Yucatán, México.

Las 24 muestras de sangre de oveja multíparas de la finca el ‘cortijo’, ubicado en el municipio de campeche, Campeche, México. La toma de muestras de sangre, se realizó mediante un tubo vacutainer de tapa lila con EDTA (0.5M) (Vacutainer Hemogar), se obtuvo de forma directa en la vena yugular, obtenido de 6 a 10 ml de cada oveja. Y posteriormente la muestra se conservó a -4°C hasta el día de la extracción de DNA.

La extracción de DNA genómico de la sangre, se extrajo con el kit Quick. -DNA™ Miniprep (Zymo -Research). El DNA que se obtuvo fue purificado con el kit DNA (Clean&concentrator™) y se verificó la integridad mediante un NanoDroop Lite (Thermo Scientific). Posteriormente, se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 1%, para comprobar la integridad de DNA.

Posteriormente se realizó el genotipado de los dos grupos experimentales (M, n=24= y (u, n=24). Se preparó las librerías usando el kit Ampliseq para Illumina (custom DNA panel), de acuerdo a las indicaciones del fabricante. Inicialmente se preparó mediante el genotipado masivo con la plataforma OvineSNP50 Beadchip de Illumina (Nebraska, california) en el equipo HiScan System (Illumina). Combinando cuatro tipos de perlas, usando los oligonucleótidos (~ 800,000 / cuentas) de longitud total).



Etapa 2. Se realizó los análisis de Runs of Homozygosity (ROH) de las 24 muestras de ovejas múltiparas y uníparas en raza Pelibuey, para esto se utilizó en programa de PLINK v 1.9 (Purcell *et al.*, 2007) y el software DetecRUNS v (Biscarini *et al.*, 2019).

Se utilizó el genoma de referencia *Ovis aries* v3.1, para la identificación de los genes cercanos al SNP, de acuerdo a la posición de los SNPs en el cromosoma en la plataforma en línea Genome Data Viewer del NCBI usando el genoma de referencia *Ovis aries* v3.1. De igual forma se obtuvieron las funciones biológicas de cada gen se utilizó el software DAVID (Huang *et al.*, 2007), mientras que las rutas metabólicas en la que él gen participan fueron identificadas con el software KEGG PATHWAY (Du *et al.*, 2014).

1.6. LITERATURA CITADA

- Abdoli, R.; Zamani, P.; Mirhoseini, S.Z.; Ghavi Hossein-Zadeh, N.; Nadri, S. 2016. A review on prolificacy genes in sheep. *Reproduction in domestic animals* 51: 631–637.
- Abedel-Majed, M.A.; Romereim, S.M.; Davis, J.S.; Cupp, A.S. 2019. Perturbations in Lineage Specification of Granulosa and Theca Cells May Alter Corpus Luteum Formation and Function. *Frontiers in Endocrinology* 10: 1–16.
- Abied, A.; Bagadi, A.; Bordbar, F.; Pu, Y.; Augustino, S.M.A. 2020. Signature of Selection in Five Chinese Native Sheep. *Genes* 11: 1–16.
- Aguerreberre, J.I.A. 1981. Manejo de la Reproducción en el ovino. *Ciencia Veterinaria* 3: 434–462.
- Aguilar-Martinez, C.U.; Berruecos-Villalobos, J.M.; Espinoza-Gutiérrez, B.; Segura-Correa, J.C.; Valencia-Méndez, J.; Roldán-Roldán, A. 2017. Origen, historia y situación actual de la oveja pelibuey en México. *Tropical and Subtropical Agroecosystems* 20: 429–439.
- Aguilar, A. 2012. *Perfiles metabólicos energético en ganado lechero*. Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia, 1–91p.
- Alvarado, A.M.A. 2005. Efecto de la época de monta sobre la productividad de ovejas Pelibuey bajo dos sistemas de alimentación en Colima, México. *Archivos de medicina veterinaria* 54: 51–62.
- An, X.; Ma, H.; Han, P.; Zhu, C.; Cao, B.; Bai, Y. 2018. Genome-wide differences in DNA methylation changes in caprine ovaries between oestrous and dioestrous phases. *Journal of Animal Science and Biotechnology* 9: 1–8.
- Arroyo, J. 2011. Estacionalidad reproductiva de la oveja en México. *Tropical and Subtropical Agroecosystems* 14: 829–845.
- Arroyo, L.J.; Gallegos-Sánchez, J.; Villa-Godoy, A.; Berruecos, J.M.; Perera, G.; Valencia, J. 2007. Reproductive activity of Pelibuey and Suffolk ewes at 19° north latitude. *Animal Reproduction Science* 102: 24–30.

- Barbato, M.; Orozco-terWengel, P.; Tapio, M.; Bruford, M.W. 2015. SNeP: A tool to estimate trends in recent effective population size trajectories using genome-wide SNP data. *Frontiers in Genetics* 6: 1–6.
- Benavides, O.E. 2009. Principales enfermedades que afectan la producción ovina en el trópico. *Spei Domus* 5: 32–36.
- Beynon, S.E.; Slavov, G.T.; Farré, M.; Sunduimijid, B.; Waddams, K.; Davies, B. 2015. Population structure and history of the Welsh sheep breeds determined by whole genome genotyping Population structure and history of the Welsh sheep breeds determined by whole genome genotyping. *BMC Genetics*.
- Bibikova, M.; Le, J.; Barnes, B.; Saedinia-Melnyk, S.; Zhou, L.; Shen, R.; et al. 2009. Genome-wide DNA methylation profiling using Infinium® assay. *Epigenomics* 1: 177–200.
- Biscarini, F.; Cozzi, P.; Gaspa, G.; Marras, G. 2019. Detect Runs of Homozygosity and Runs of Heterozygosity in Diploid Genomes. *American Journal of Human Genetics* 81: 559–575.
- Biscarini, F.; Nicolazzi, E.; Alessandra, S.; Boettcher, P.; Gandini, G. 2015. Challenges and opportunities in genetic improvement of local livestock breeds. *Frontiers in Genetics* 5: 1–16.
- Bjelland, D.W.; Weigel, K.A.; Vukasinovic, N.; Nkrumah, J.D. 2013. Evaluation of inbreeding depression in Holstein cattle using whole-genome SNP markers and alternative measures of genomic inbreeding. *Journal of Dairy Science* 96: 4697–4706.
- Bleach, E.C.L.; Glencross, R.G.; Feist, S.A.; Groome, N.P.; Knight, P.G. 2001. Plasma inhibin A in heifers: Relationship with follicle dynamics, gonadotropins, and steroids during the estrous cycle and after treatment with bovine follicular fluid. *Biology of Reproduction* 64: 743–752.
- Bodensteiner, K.J.; Clay, C.M.; Moeller, C.L.; Sawyer, H.R. 1999. Molecular Cloning of the

- Ovine Growth / Differentiation Factor-9 Gene and Expression of Growth / Differentiation Factor-9 in Ovine and Bovine Ovaries 1. 386: 381–386.
- Bosse, M.; Megens, H.J.; Madsen, O.; Paudel, Y.; Frantz, L.A.F.; Schook, L.B.; et al. 2012. Regions of Homozygosity in the Porcine Genome: Consequence of Demography and the Recombination Landscape. *PLoS Genetics* 8: 1–15.
- Bosse, M.; Megens, H.J.; Madsen, O.; Crooijmans, R.P.M.A.; Ryder, O.A.; Austerlitz, F.; et al. 2015. Using genome-wide measures of coancestry to maintain diversity and fitness in endangered and domestic pig populations. *Genome Research* 25: 970–981.
- Brubaker, D.; Liu, Y.; Wang, J.; Tan, H.; Zhang, G.; Jacobsson, B.; et al. 2016. Finding lost genes in GWAS via integrative-omics analysis reveals novel sub-networks associated with preterm birth. *Human Molecular Genetics* 25: 5254–5264.
- Buratovich, O. 2010. Eficiencia reproductiva en ovinos: Factores que afectan. Parte I: La alimentación. *Sitio Argentino de Producción Animal*: 1–4.
- Campos, R.; Carreño, E.S.; González, F.D. 2004. Perfil metabólico de vacas nativas colombianas. *Orinoquia* 8: 32–41.
- Cardona, T.K.M.; López, Á.D.C.; Álvarez, F.L.A. 2020. Estudios de asociación genómica en ovinos de América Latina. Revisión. *Rev Mex Cienc Pecu* 11: 859–883.
- Ceballos, F.C.; Hazelhurst, S.; Ramsay, M. 2018. Runs of Homozygosity in sub-Saharan African populations provide insights into a complex demographic and health history Francisco. *BioRxiv* 3.
- Chaparro, R.A.E. 2019. *ANÁLISIS DE LAS FRECUENCIAS ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS DE LOS POLIMORFISMOS PRESENTES EN LOS GENES BMP15 Y GDF9 RELACIONADOS CON LA PROLIFICIDAD EN OVINOS DE PELO (Ovis aries)*. Universidad del Papaloapan, 86p.
- Chavez, A.G. 2011. *Evaluación del comportamiento productivo y reproductivo de las razas pelibuey, kathadyn y dorper bajo condiciones de estabulación en la región comarca*

lagunera en coahuila. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO, 1–57p.

- Chessa, B.; Pereira, F.; Arnaud, F.; Amorim, A.; Goyache, F.; Mainland, I.; et al. 2009. Revealing the history of sheep domestication using retrovirus integrations. *Science* 324: 532–536.
- Chhotaray, S.; Panigrahi, M.; Pal, D.; Ahmad, S.F.; Bhanuprakash, V.; Kumar, H.; et al. 2021. Genome-wide estimation of inbreeding coefficient, effective population size and haplotype blocks in Vrindavani crossbred cattle strain of India. *Biological Rhythm Research* 52: 666–679.
- Chu, M.X.; Guo, X.H.; Feng, C.J.; Li, Y.; Huang, D.W.; Feng, T.; et al. 2012. Polymorphism of 5' regulatory region of ovine FSHR gene and its association with litter size in Small Tail Han sheep. *Molecular Biology Reports* 39: 3721–3725.
- Cicvaric, A.; Yang, J.; Bulat, T.; Zambon, A.; Dominguez-Rodriguez, M.; Kühn, R.; et al. 2018. Enhanced synaptic plasticity and spatial memory in female but not male FLRT2-haplodeficient mice. *Scientific Reports* 8: 1–13.
- Cuffe, J.S.M.; Steane, S.; Moritz, K.M.; Paravicini, T.M. 2015. Differential mRNA Expression and Glucocorticoid-Mediated Regulation of TRPM6 and TRPM7 in the Heart and Kidney throughout Murine Pregnancy and Development. *Revista Argentina de Produccion Animal*: 1–17.
- Curik, I.; Ferenčaković, M.; Sölkner, J. 2014. Inbreeding and runs of homozygosity: A possible solution to an old problem. *Livestock Science* 166: 26–34.
- Davis, G.H. 2005. Major genes affecting ovulation rate in sheep. *Genetics Selection Evolution* 37: 11–24.
- Diamond, J. 2002. Evolution, consequences and future of plant and animal domestication. *Nature* 418: 700–707.
- Du, J.; Yuan, Z.; Ma, Z.; Song, J.; Xie, X.; Chen, Y. 2014. Molecular BioSystems KEGG-

- PATH: Kyoto encyclopedia of genes and genomes-based pathway analysis using a path. *Molecular BioSystems* 10: 2441–2447.
- Duguma, G.; Schoeman, S.J.; Cloete, S.W.P.; Jordaan, G.F. 2002. Genetic and environmental parameters for ewe productivity in Merinos. *South African Journal of Animal Sciences* 32: 154–159.
- Eppig, J.J. 2001. Review Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction*: 829–838.
- Escaramís, G.; Docampo, E.; Rabionet, R. 2015. A decade of structural variants: Description, history and methods to detect structural variation. *Briefings in Functional Genomics* 14: 305–314.
- Eydivandi, S.; Roudbar, M.A.; Karimi, M.O.; Sahana, G. 2021. Genomic scans for selective sweeps through haplotype homozygosity and allelic fixation in 14 indigenous sheep breeds from Middle East and South Asia. *Scientific Reports* 11.
- Falconer, D.S.; Mackay, T.F.C. 1996. *Introduction to Quantitative Genetics*. In: Ltd, L.G. (Ed.) Vol. 12.(Fourth Ed ed. England, 464p.
- Fan, T.; Hu, Y.; Xin, J.; Zhao, M.; Wang, J. 2020. Analyzing the genes and pathways related to major depressive disorder via a systems biology approach. *Brain and Behavior* 10: 1–16.
- Fang, Y.; Hao, X.; Xu, Z.; Sun, H.; Zhao, Q.; Cao, R.; et al. 2021. Genome-Wide Detection of Runs of Homozygosity in Laiwu Pigs Revealed by Sequencing Data. *Frontiers in Genetics* 12: 1–11.
- Ferencakovic., J.S.I.C.B.G.M. 2011. Runs of Homozygosity Reveal Genome- wide Autozygosity in the Austrian Fleckvieh Cattle. *Agriculturae Conspectus Scientificus* 76: 325–328.
- Ferencakovic, M.; Hamzic, E.; Gredler, B.; Curik, I.; Sölkner, J. 2011. Runs of homozygosity reveal genomewide autozygosity in the Austrian Fleckvieh cattle. *Agriculturae*

Conspectus Scientificus 76: 325–328.

- Ferenčaković, M.; Hamzić, E.; Gredler, B.; Solberg, T.R.; Klemetsdal, G.; Curik, I.; et al. 2013. Estimates of autozygosity derived from runs of homozygosity: Empirical evidence from selected cattle populations. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 130: 286–293.
- Franklin, N.E.; Taylor, G.S.; Vacratsis, P.O. 2011. Endosomal targeting of the phosphoinositide 3-phosphatase MTMR2 is regulated by an N-terminal phosphorylation site. *Journal of Biological Chemistry* 286: 15841–15853.
- Galina, M.A.; Morales, R.; Silva, E.; López, B. 1996. Reproductive performance of Pelibuey and Blackbelly sheep under tropical management systems in Mexico. *Small Ruminant Research* 22: 31–37.
- Galloway, S.M.; McNatty, K.P.; Cambridge, L.M.; Laitinen, M.P.E.; Juengel, J.L.; Jokiranta, T.S.; et al. 2000. Mutations in an oocyte-derived growth factor gene (BMP15) cause increased ovulation rate and infertility in a dosage-sensitive manner. *Nature Genetics* 25: 279–283.
- Galvis, R.; Múnera, E.; Marín, Á. 2005. Relación entre el mérito genético para la producción de leche y el desempeño metabólico y reproductivo en la vaca de alta producción. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 18: 228–239.
- Gamez-Vazquez, H.; Cervantes-Becerra, J.. 2014. Practicas de manejo de la hembra gestante ovina. *Inifap* 1: 1–2.
- Garibyan, L.; Avashia, N. 2013. Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction (PCR). *J Invest Dermatol* 133: 1–8.
- Gibson, J.; Morton, N.E.; Collins, A. 2006. Extended tracts of homozygosity in outbred human populations. *Human Molecular Genetics* 15: 789–795.
- Glister, C.; Groome, N.P.; Knight, P.G. 2006. Bovine follicle development is associated with divergent changes in activin-A, inhibin-A and follistatin and the relative abundance of

- different follistatin isoforms in follicular fluid. *Journal of Endocrinology* 188: 215–225.
- Gonda, X.; Eszlari, N.; Torok, D.; Gal, Z.; Bokor, J.; Millinghoffer, A.; et al. 2021. Genetic underpinnings of affective temperaments: a pilot GWAS investigation identifies a new genome-wide significant SNP for anxious temperament in ADGRB3 gene. *Translational Psychiatry* 11: 1–15.
- González-Garduño, R.; Torres-Hernández, G.; Arece-García, J. 2010. Comportamiento productivo y reproductivo de ovinos Pelibuey en un sistema de pariciones aceleradas con tres épocas de empadre al año. *Zootecnia Tropical* 28: 51–56.
- Gootwine, E. 2020. Invited review: Opportunities for genetic improvement toward higher prolificacy in sheep. *Small Ruminant Research* 186: 106090.
- Griswold, M.D.; Heckert, L.; Linder, C. 1995. The molecular biology of the FSH receptor. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 53: 215–218.
- Groeneveld, L.F.; Lenstra, J.A.; Eding, H.; Toro, M.A.; Scherf, B.; Pilling, D.; et al. 2010. Genetic diversity in farm animals - A review. *Animal Genetics* 41: 6–31.
- Guðmundsdóttir, Ó.Ó. 2015. *Genome-wide association study of muscle traits in Icelandic sheep*. Agricultural University of Iceland, 76p.
- Gutiérrez, J.; Rubio, M.S.; Méndez, R.D. 2005. Effects of crossbreeding Mexican Pelibuey sheep with Rambouillet and Suffolk on carcass traits. *Meat Science* 70: 1–5.
- Hanrahan, J.P.; Gregan, S.M.; Mulsant, P.; Mullen, M.; Davis, G.H.; Powell, R.; et al. 2004. Mutations in the Genes for Oocyte-Derived Growth Factors GDF9 and BMP15 Are Associated with Both Increased Ovulation Rate and Sterility in Cambridge and Belclare Sheep (*Ovis aries*). *Biology of Reproduction* 70: 900–909.
- He, S.; Di, J.; Han, B.; Chen, L.; Liu, M.; Li, W. 2020. Genome-wide scan for runs of homozygosity identifies candidate genes related to economically important traits in Chinese merino. *Animals* 10: 1–13.

- Heckert, L.L.; Daley, I.J.; Griswold, M.D. 1992. Structural organization of the follicle-stimulating hormone receptor gene. *Molecular Endocrinology* 6: 70–80.
- Hendricks, D.T.; Taylor, R.; Reed, M.; Birrer, M.J. 1997. FHIT Gene Expression in Human Ovarian, Endometrial, and Cervical Cancer Cell Lines. *CANCER RESEARCH* 57: 2112–2115.
- Hernández-Montiel, W.; Martínez-Núñez, M.A.; Ramón-Ugalde, J.P.; Román-Ponce, S.I.; Calderón-Chagoya, R.; Zamora-Bustillos, R. 2020. Genome-Wide Association Study Reveals Candidate Genes for Litter Size Traits in Pelibuey Sheep. *Animals* 10: 1–17.
- Hernández, C.I.; Ávila, R.M.; Valencia, H.E.; Araujo, A.L. 2014. Análisis De Inversión Para La Producción De Ovinos En El Municipio De Tzucacab, Yucatán, México. *Revista Mexicana de Agronegocios* 34: 677–687.
- Herrero-Medrano, J.M.; Megens, H.J.; Groenen, M.A.M.; Ramis, G.; Bosse, M.; Pérez-Enciso, M.; et al. 2013. Conservation genomic analysis of domestic and wild pig populations from the Iberian Peninsula. *BMC Genetics* 14: 1–13.
- Hidalgo, J.; Cesarani, A.; Garcia, A.; Sumreddee, P.; Larios, N.; Mancin, E.; et al. 2021. Genetic background and inbreeding depression in romosinuano cattle breed in Mexico. *Animals* 11: 1–20.
- Hinojosa-Cuéllar, J.A.; Oliva-Hernández, J.; Torres-Hernández, G.; Segura-Correa, J.C.; González-Garduño, R. 2015. Productivity of F1 Pelibuey x Blackbelly ewes and crosses with Dorper and Katahdin in a production system in the humid tropic of Tabasco, México. *Archivos de Medicina Veterinaria* 47: 167–174.
- Huang, D.W.; Sherman, B.T.; Tan, Q.; Kir, J.; Liu, D.; Bryant, D.; et al. 2007. DAVID Bioinformatics Resources : expanded annotation database and novel algorithms to better extract biology from large gene lists. *Nucleic Acids Research* 35: 169–175.
- Huttley, G.A.; Smith, M.W.; Carrington, M.; Brien, S.J.O. 1999. A Scan for Linkage Disequilibrium Across the Human Genome. *Genetics Society of America*.

- Indap. 2008. Manual de producción ovina. : 1–93.
- Jansson, T. 2014. Genes involved in ovulation rate and litter size in sheep. *Bachelor Thesis – Animal Science 2*: 1–14.
- Jiang, R.; Cheng, J.; Cao, X.K.; Ma, Y.L.; Chaogetu, B.; Huang, Y.Z.; et al. 2019. Copy number variation of the SHE gene in sheep and its association with economic traits. *Animals* 9.
- Johnston, S.E.; McEwan, J.C.; Pickering, N.K.; Kijas, J.W.; Beraldi, D.; Pilkington, J.G.; et al. 2011. Genome-wide association mapping identifies the genetic basis of discrete and quantitative variation in sexual weaponry in a wild sheep population. *Molecular Ecology* 20: 2555–2566.
- Jose Laguna, Enrique Piña, Federico Martinez Montes, Juan pablo Pardo Vanquez, H.R.R. 2007. Bioquímica de Laguna. .
- Khanshour, A.M. 2013. Genetic Diversity Poputation Structure Of the Arabian Horse Populations from Syria an other Countries. .
- Khatkar, M.S.; Collins, A.; Cavanagh, J.A.L.; Hawken, R.J.; Hobbs, M.; Zenger, K.R.; et al. 2006. A First-Generation Metric Linkage Disequilibrium Map of Bovine Chromosome 6. *Genetics Society of America* 85: 79–85.
- Killeen, A.P.; Morris, D.G.; Kenny, D.A.; Mullen, M.P.; Diskin, M.G.; Waters, S.M. 2014. Global gene expression in endometrium of high and low fertility heifers during the mid-luteal phase of the estrous cycle. *BMC Genomics* 15.
- Kim, E.; Naisbitt, S.; Hsueh, Y.P.; Rao, A.; Rothschild, A.; Craig, A.M.; et al. 1997. GKAP, a novel synaptic protein that interacts with the guanylate kinase- like domain of the PSD-95/SAP90 family of channel clustering molecules. *Journal of Cell Biology* 136: 669–678.
- Knight, P.G.; Glister, C. 2001. Review Potential local regulatory functions of inhibins , activins and follistatin in the ovary. : 503–512.

- La, Y.; Liu, Q.; Zhang, L.; Chu, M. 2019. Single nucleotide polymorphisms in SLC5A1, CCNA1, and ABCC1 and the association with litter size in small-tail han sheep. *Animals* 9: 1–15.
- Laviña, A. 2012. *Identificación de la delección FecXR del gen ovino BMP15 en la Raza rasa Aragonesa: Su implicación en la mejora genética de la prolificidad y su difusión en la cabaña ganadera*. Universidad de Zaragoza, 1–114p.
- Lecerf, F.; Mulsant, P.; Elsen, J.M.; Bodin, L. 2002. Localisation and mapping of a major gene controlling ovulation rate in Lacaune sheep. *7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production* 30: 753–756.
- Li, Y.; Liu, H.; Yu, Q.; Liu, H.; Huang, T.; Zhao, S.; et al. 2019. Growth Hormone Promotes in vitro Maturation of Human Oocytes. *Frontiers in Endocrinology* 10: 1–8.
- Lima, I.M.T.; Celestino, J.J.H.; Figueiredo, J.R.; Rodrigues, A.P.R. 2010. Papel de la proteína morfogenética ósea 15 (BMP-15) y el ligando kit (KL) en la regulación de foliculogénesis de mamíferos mamífero desarrollo folicular y fertilidad de especies de mamíferos , incluidos ovejas y ratones (Driancourt et al ., 2000 ; Ga. 15: 3–20.
- López-ramírez, R.B.; Magaña-sevilla, H.F.; Zamora-, R.; Ramón-ugalde, J.P.; González-mendoza, D. 2014. Analysis of the 3 ' end regions of the GDF9 and BMPR1B genes in Blackbelly sheep from Yucatán , Mexico. 41: 123–128.
- López-Ramírez, R.B.; Magaña-Sevilla, H.F.; Zamora-Bustillos, R.; Ramón-Ugalde, J.P.; González-Mendoza, D. 2014. Análisis de la región 3' terminal de los genes GDF9 y BMPR1B en ovejas Blackbelly de Yucatán, México. *Ciencia e Investigacion Agraria* 41: 123–128.
- Lu, X.; Abdalla, I.M.; Nazar, M.; Fan, Y.; Zhang, Z.; Wu, X.; et al. 2021. Genome-wide association study on reproduction-related body-shape traits of chinese holstein cows. *Animals* 11: 1–17.
- Luigi-Sierra, M.G.; Cardoso, T.F.; Martínez, A.; Pons, A.; Bermejo, L.A.; Jordana, J.; et al.

2019. Low genome-wide homozygosity in 11 Spanish ovine breeds. *Animal Genetics* 50: 501–511.
- Macías-Cruz, U.; Álvarez-Valenzuela, F.D.; Olguín-Arredondo, H.A.; Molina-Ramírez, L.; Avendaño-Reyes, L. 2012. Pelibuey ewes synchronized with progestagens and mated with rams from Dorper and Katahdin breeds under feedlot conditions: Ewe production and lamb growth during the pre-weaning period. *Archivos de medicina veterinaria* 44: 29–37.
- Magaña-Monforte, J.G.; Tec-Canché, J.E.; Aké-López, R.; Montes-Pérez, R.C.; Segura-Correa, J.C. 2019. GENETIC PARAMETERS AND SELECTION INDEXES FOR SOME PRODUCTIVE AND REPRODUCTIVE CHARACTERISTICS IN PELIBUEY EWES IN SOUTHEASTERN MEXICO. *Journal of Chemical Information and Modeling* 53: 1689–1699.
- Magi, A.; Giangregorio, T.; Semeraro, R.; Carangelo, G.; Palombo, F.; Romeo, G.; et al. 2020. AUDACITY: A comprehensive approach for the detection and classification of Runs of Homozygosity in medical and population genomics. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 18: 1956–1967.
- Martínez-Niño, C.A.; Manrique-Perdomo, C.; Elzo, M.A. 2012. Cattle genetic evaluation: A historical perception. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 25: 293–311.
- Mastrangelo, S.; Tolone, M.; Sardina, M.T.; Sottile, G.; Sutura, A.M.; Gerlando, R. Di; et al. 2017. Genome - wide scan for runs of homozygosity identifies potential candidate genes associated with local adaptation in Valle del Belice sheep. *Genetics Selection Evolution*: 1–10.
- Mastrangelo, S.; Ben Jemaa, S.; Sottile, G.; Casu, S.; Portolano, B.; Ciani, E.; et al. 2019. Combined approaches to identify genomic regions involved in phenotypic differentiation between low divergent breeds: Application in Sardinian sheep populations. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 136: 526–534.
- Mastrangelo, S.; Di Gerlando, R.; Sardina, M.T.; Sutura, A.M.; Moscarelli, A.; Tolone, M.;

- et al. 2021. Genome-wide patterns of homozygosity reveal the conservation status in five italian goat populations. *Animals* 11: 1–11.
- Matiller, V.; Diaz., P.U.; Stangaferro., M.L.; F.M.Rodriguez.; Ortega., H.H.; Rey., F.; et al. 2014. ROL DE LA SUPERFAMILIA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE B EN EL OVARIO Y SU RELACIÓN CON LA PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD QUÍSTICA OVÁRICA BOVINA. *Ciencias Veterinarias* 13: 1–14.
- Matzuk, M.M.; Burns, K.H.; Viveiros, M.M.; Eppig, J.J. 2002. Intercellular Communication in the Mammalian Ovary : Oocytes Carry the Conversation. 296: 2178–2180.
- McHugo, G.P.; Browett, S.; Randhawa, I.A.S.; Howard, D.J.; Mullen, M.P.; Richardson, I.W.; et al. 2019. A Population Genomics Analysis of the Native Irish Galway Sheep Breed. *Frontiers in Genetics* 10: 1–13.
- Mcnatty, K.P.; Juengel, J.L.; Reader, K.L.; Lun, S.; Myllymaa, S.; Lawrence, S.B.; et al. 2003. Bone morphogenetic protein 15 and growth differentiation factor 9 co-operate to regulate granulosa cell function. .
- Metzger, J.; Karwath, M.; Tonda, R.; Beltran, S.; Águeda, L.; Gut, M.; et al. 2015. Runs of homozygosity reveal signatures of positive selection for reproduction traits in breed and non-breed horses. *BMC Genomics* 16: 1–14.
- Meyermans, R.; Gorssen, W.; Buys, N.; Janssens, S. 2020. How to study runs of homozygosity using plink? a guide for analyzing medium density snp data in livestock and pet species. *BMC Genomics* 21: 1–14.
- Miao, X.; Luo, Q. 2013. Genome-wide transcriptome analysis between Small-tail Han sheep and the Surabaya fur sheep using high-throughput RNA sequencing. *Reproduction* 145: 587–596.
- Michailidou, S.; Tsangaris, G.; Fthenakis, G.C.; Tzora, A.; Skoufos, I.; Karkabounas, S.C.; et al. 2018. Genomic diversity and population structure of three autochthonous Greek

- sheep breeds assessed with genome-wide DNA arrays. *Molecular Genetics and Genomics* 293: 753–768.
- Miller, J.M.; Poissant, J.; Kijas, J.W.; Coltman, D.W. 2011. A genome-wide set of SNPs detects population substructure and long range linkage disequilibrium in wild sheep. *Molecular Ecology Resources* 11: 314–322.
- Mirkena, T.; Duguma, G.; Haile, A.; Tibbo, M.; Okeyo, A.M.; Wurzinger, M.; et al. 2010. Genetics of adaptation in domestic farm animals : A review. *Livestock Science* 132: 1–12.
- Montgomery, G.W.; Galloway, S.M.; Davis, G.H.; McNatty, K.P. 2001. Genes controlling ovulation rate in sheep. *Reproduction* 121: 843–852.
- Montgomery, G.W.; Galloway, S.M.; Davis, G.H.; Mcnatty, K.P. 2014. Review Genes controlling ovulation rate in sheep. .
- Moore, R.K.; Otsuka, F.; Chem, J.B.; Moore, R.K.; Otsuka, F.; Shimasaki, S. 2003. MOLECULAR BASIS OF CELL AND DEVELOPMENTAL BIOLOGY : Molecular Basis of Bone Morphogenetic Protein-15 Signaling in Granulosa Cells Molecular Basis of Bone Morphogenetic Protein-15 Signaling in Granulosa Cells *. .
- Müller, P.S.; Schulz, R.; Maretto, S.; Costello, I.; Srinivas, S.; Bikoff, E.; et al. 2011. The fibronectin leucine-rich repeat transmembrane protein Flrt2 is required in the epicardium to promote heart morphogenesis. *Development* 138: 1297–1308.
- Mulsant, P.; Lecerf, F.; Fabre, S.; Schibler, L.; Monget, P.; Lanneluc, I.; et al. 2001. Mutation in bone morphogenetic protein receptor-IB is associated with increased ovulation rate in Booroola Mérino ewes. *PNAS* 98: 5104–5109.
- Nacimba, T.P.E. 2018. *Diagnóstico sanitario (parasitario) en ovinos marin magellan meat merino (4m) en el núcleo genético Yanahurco de la provincia de Cotopaxi*. UNIVERSIDAD TÉCNICA DE COTOPAXI, 101p, (<http://repositorio.utc.edu.ec/bitstream/27000/4501/1/PI-000727.pdf>).

- Nation Master. 2019. Lamb Production This key economic indicator for the Top Countries in Lamb Production. *Search sectors & statistics 1*: 6–12.
- Nsengimana, J.; Baret, P.; Haley, C.S.; Visscher, P.M. 2004. Linkage Disequilibrium in the Domesticated Pig. *Genetics* 166: 1395–1404.
- Olšanská, B.; Kasarda, R.; Lehocká, K.; Moravčíková, N. 2020. Genome-wide characterisation of regions under intense selection based on runs of homozygosity in Charolais cattle. *Acta Fytotechnica et Zootechnica* 23: 350–355.
- Otsuka, F.; Yao, Z.; Lee, T.; Yamamoto, S.; Erickson, G.F.; Shimasaki, S. 2000. Bone Morphogenetic Protein-15. *275*: 39523–39528.
- Palomera, C.L.; Morales, R.A.A. 2014. Genes con efecto mayor sobre la fertilidad de ovejas. Revisión. *Revista Mexicana De Ciencias Pecuarias* 5: 107–130.
- Palomera, L.; Morales, A.; Alejandro, R. 2014. Genes con efecto mayor sobre la fertilidad de ovejas . Revisión Genes with major effect on fertility in sheep . Review. .
- Pan, X.; Liu, S.; Li, F.; Wang, W.; Li, C.; Ma, Y.; et al. 2014. Molecular characterization, expression profiles of the ovine FSHR gene and its association with litter size. *Molecular Biology Reports* 41: 7749–7754.
- Pangas, S.A.; Li, X.; Umans, L.; Zwijsen, A.; Huylebroeck, D.; Gutierrez, C.; et al. 2008. Conditional Deletion of Smad1 and Smad5 in Somatic Cells of Male and Female Gonads Leads to Metastatic Tumor Development in Mice. *Molecular and Cellular Biology* 28: 248–257.
- Pasandideh, M.; Rahimi-Mianji, G.; Gholizadeh, M. 2018. A genome scan for quantitative trait loci affecting average daily gain and Kleiber ratio in Baluchi Sheep. *Journal of Genetics* 97: 493–503.
- Paz, E.; Quiñones, J.; Bravo, S.; Rodero, E.; Gonzalez, A.; Sepúlveda, N. 2014. Identificación de los polimorfismos G1 y G8 del gen GDF9 en ovinos criollos Araucanos / Identification of G1 and G8 polymorphisms of GDF9 gene in Araucano

- creole sheep. *Archivos de medicina veterinaria* 46: 327–331.
- Peripolli, E.; Munari, D.P.; Silva, M.V.G.B.; Lima, A.L.F.; Irgang, R.; Baldi, F. 2016. Runs of homozygosity : current knowledge and applications in livestock. : 255–271.
- Peripolli, E.; Munari, D.P.; Silva, M.V.G.B.; Lima, A.L.F.; Irgang, R.; Baldi, F. 2017. Runs of homozygosity: current knowledge and applications in livestock. *Animal Genetics* 48: 255–271.
- Pfeffer, P.L.; Sisco, B.; Donnison, M.; Somers, J.; Smith, C. 2007. Isolation of genes associated with developmental competency of bovine oocytes. *Theriogenology* 68: 84–90.
- Pokharel, K.; Peippo, J.; Weldenegodguad, M.; Honkatukia, M.; Li, M.H.; Kantanen, J. 2020. Gene expression profiling of corpus luteum reveals important insights about early pregnancy in domestic sheep. *Genes* 11.
- Poulsen, L.C.; Bøtkjær, J.A.; Østrup, O.; Petersen, K.B.; Yding Andersen, C.; Grøndahl, M.L.; et al. 2020. Two waves of transcriptomic changes in periovulatory human granulosa cells. *Human Reproduction* 35: 1230–1245.
- Pourzand., P.C.C. 1993. Genotypic mutation analysis by R F L P / P C R Charareh Pourzand and Peter Cerutti. *Elsevier Science* 288: 113–121.
- Prieur, V.; Clarke, S.M.; Brito, L.F.; McEwan, J.C.; Lee, M.A.; Brauning, R.; et al. 2017. Estimation of linkage disequilibrium and effective population size in New Zealand sheep using three different methods to create genetic maps. *BMC Genetics* 18: 1–19.
- Purcell, S.; Neale, B.; Todd-Brown, K.; Thomas, L.; Ferreira, M.A.R.; Bender, D.; et al. 2007. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics* 81: 559–575.
- Purfield, D.C.; Berry, D.P.; McParland, S.; Bradley, D.G. 2012. Runs of homozygosity and population history in cattle. *BMC Genetics* 13: 1–14.

- Purfield, D.C.; McParland, S.; Wall, E.; Berry, D.P. 2017. The distribution of runs of homozygosity and selection signatures in six commercial meat sheep breeds. *PLoS ONE* 12: 1–23.
- Qian, H.; Zhao, X.; Cao, P.; Lei, J.; Yan, N.; Gong, X. 2017. Structure of the Human Lipid Exporter ABCA1. *Cell* 169: 1228–1239.e10.
- Quiroz, J.; Guerrero, G.; Oliva, J.; Granados, L. 2012. EVALUACIÓN GENÉTICA DE CARACTERÍSTICAS DE CRECIMIENTO DEL OVINO PELIBUEY EN TABASCO, MÉXICO. *Actas Iberoamericanas de Conservacion Animal* 2: 355–360.
- Rochus, C.M.; Jonas, E.; Johansson, A.M. 2020. Population structure of five native sheep breeds of Sweden estimated with high density SNP genotypes. *BMC Genetics* 21: 1–9.
- Rodríguez, D.C.M.Á.; Villanueva, B.; Toro, M.Á.; Fernández, J. 2013. Using genomic tools to maintain diversity and fitness in conservation programmes. *Molecular Ecology* 22: 6091–6099.
- Roldán-Roldán, A.; García-Martínez, E.; del Río-Araiza, V.; Berruecos-Villalobos, J.M.; Zarco-Quintero, L.A.; Valencia, J. 2016. Puberty age in pelibuey ewes lambs, daughters of ewes with seasonal or continuous reproductive activity, born out of season. *Agrociencia* 50: 441–448.
- Sáenz-García, A.A. 2007. *Ovinos y Caprinos*. In: García, A.A.S. (Ed.) Vol. 1. Primer ed. Managua, Nicaragua, 1–98p.
- Segura, J.C. 1996. Productivity of Pelibuey and Blackbelly ewes in Mexico under extensive management. 21: 57–62.
- Segura, J.C.; Sarmiento, L.; Rojas, O. 1996. Productivity of Pelibuey and Blackbelly ewes in Mexico under extensive management. *Small Ruminant Research* 21: 57–62.
- Selva, D.M.; Hirsch-Reinshagen, V.; Burgess, B.; Zhou, S.; Chan, J.; McIsaac, S.; et al. 2004. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility. *Journal of Lipid Research* 45: 1040–1050.

- Sevilla, S. 2007. Metodología de los estudios de asociación genética. *Insuficiencia cardíaca* 2: 111–114.
- Shimasaki, S.; Zachow, R.J.; Danmei, L.I.; Kim, H.; Iemura, S.I.; Ueno, N.; et al. 1999. A functional bone morphogenetic protein system in the ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96: 7282–7287.
- SIAP. 2021. *Servicio de Informacion Agroalimentaria y Pesquera*. .
- Sigdel, A.; Bisinotto, R.S.; Peñagaricano, F. 2021. Genes and pathways associated with pregnancy loss in dairy cattle. *Scientific reports* 11: 13329.
- Silva, J.R. V; Hurk, R.V.A.N.D.E.N.; Tol, H.T.A.V.A.N.; Roelen, B.A.J.; Figueiredo, J.R. 2004. Expression of Growth Differentiation Factor 9 and BMP Receptors in the Ovaries of Goats. 19: 11–19.
- de Simoni, G.J.J.; Paiva, S.R.; McManus, C.M.; Caetano, A.R.; James W. Kijas, O.F.; Azevedo, H.C.; et al. 2017. Genome-wide search for signatures of selection in three major Brazilian locally adapted sheep breeds. *Livestock Science* 197: 36–45.
- Sinha, N.; Roy, S.; Huang, B.; Wang, J.; Padmanabhan, V.; Sen, A. 2020. Developmental programming: Prenatal testosterone-induced epigenetic modulation and its effect on gene expression in sheep ovary. *Biology of Reproduction* 102: 1045–1054.
- Smith, B.P. 2010. *Medicina Interna de Grandes Animales*. 1869p.
- Souza, C.J.H.; Campbell, B.K.; Mcneilly, A.S.; Baird, D.T. 2002. Effect of bone morphogenetic protein 2 (BMP2) on oestradiol and inhibin A production by sheep granulosa cells , and localization of BMP receptors in the ovary by immunohistochemistry. 2: 363–369.
- Sugimoto, M.; Sasaki, S.; Gotoh, Y.; Nakamura, Y.; Aoyagi, Y.; Kawahara, T.; et al. 2013. Genetic variants related to gap junctions and hormone secretion influence conception rates in cows. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110: 19495–19500.

- Tao, L.; He, X.; Wang, X.; Di, R.; Chu, M. 2021. Litter size of sheep (*Ovis aries*): Inbreeding depression and homozygous regions. *Genes* 12: 1–11.
- Teletchea, F. 2019. Animal Domestication: A Brief Overview. *Animal Domestication* 1: 1–20.
- Tobar, K.M.C.; Álvarez, D.C.L.; Franco, L.Á.Á. 2020. Genome-wide association studies in sheep from Latin America. Review. *Revista Mexicana De Ciencias Pecuarias* 11: 659–683.
- Toro, M.A.; Varona, L. 2010. A note on mate allocation for dominance handling in genomic selection. *Genetics Selection Evolution* 42: 1–9.
- Valencia, Z.; Salinas, T.; Berruecos, V.J.. 1974. Crecimiento y productividad del borrego Tabasco o Peligüey al año de edad. *Resumen de la XI Reunión Anual del Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias.*: 2.
- Viñoles, C. 2011. Regulación de la foliculogénesis y la tasa ovulatoria en la oveja. *Spermova* 1: 92–94.
- Wang, H.; Zhang, L.; Cao, J.; Wu, M.; Ma, X.; Liu, Z.; et al. 2015. Genome-wide specific selection in three domestic sheep breeds. *PLoS ONE* 10: 1–21.
- Webb, R.; Garnsworthy, P.C.; Campbell, B.K.; Hunter, M.G. 2007. Intra-ovarian regulation of follicular development and oocyte competence in farm animals. *Theriogenology* 68: s22–s29.
- White, S.N.; Mousel, M.R.; Herrmann-Hoesing, L.M.; Reynolds, J.O.; Leymaster, K.A.; Neibergs, H.L.; et al. 2012. Genome-Wide Association Identifies Multiple Genomic Regions Associated with Susceptibility to and Control of Ovine Lentivirus. *PLoS ONE* 7.
- Williams, S.M.; An, J.Y.; Edson, J.; Watts, M.; Murigneux, V.; Whitehouse, A.J.O.; et al. 2019. An integrative analysis of non-coding regulatory DNA variations associated with autism spectrum disorder. *Molecular Psychiatry* 24: 1707–1719.

- Wilson, T.; Wu, X.Y.; Juengel, J.L.; Ross, I.K.; Lumsden, J.M.; Lord, E.A.; et al. 2001. Highly prolific Booroola sheep have a mutation in the intracellular kinase domain of bone morphogenetic protein IB receptor (ALK-6) that is expressed in both oocytes and granulosa cells. *Biology of Reproduction* 64: 1225–1235.
- Wright, S. 1922. Coefficients of Inbreeding and Relationship. *American Society Naturalists* 56: 330–338.
- Xiong, H.; Xiong, H.; He, X.; Li, J.; Li, J.; Liu, X.; et al. 2020. Genetic diversity and genetic origin of Lanping black-boned sheep investigated by genome-wide single-nucleotide polymorphisms (SNPs). *Archives Animal Breeding* 63: 193–201.
- Xu, S.S.; Gao, L.; Xie, X.L.; Ren, Y.L.; Shen, Z.Q.; Wang, F.; et al. 2018. Genome-wide association analyses highlight the potential for different genetic mechanisms for litter size among sheep breeds. *Frontiers in Genetics* 9: 1–14.
- Xu, Y.; Li, E.; Han, Y.; Chen, L.; Xie, Z. 2010. Differential expression of mRNAs encoding BMP/Smad pathway molecules in antral follicles of high- and low-fecundity Hu sheep. *Animal Reproduction Science* 120: 47–55.
- Zhan, H.; Zhang, S.; Zhang, K.; Peng, X.; Xie, S.; Li, X.; et al. 2020. Genome-wide patterns of homozygosity and relevant characterizations on the population structure in Piétrain pigs. *Genes* 11: 1–14.
- Zhang, L.; Liu, J.; Zhao, F.; Ren, H.; Xu, L.; Lu, J.; et al. 2013. Genome-Wide Association Studies for Growth and Meat Production Traits in Sheep. *PLoS ONE* 8: 1–12.
- Zhao, G.; Zhang, T.; Liu, Y.; Wang, Z.; Xu, L.; Zhu, B.; et al. 2020. Genome-wide assessment of runs of homozygosity in chinese wagyu beef cattle. *Animals* 10: 1–13.
- Zhao, X.; Dittmer, K.E.; Blair, H.T.; Thompson, K.G.; Rothschild, M.F.; Dorian, J. 2011. A Novel Nonsense Mutation in the DMP1 Gene Identified by a Genome-Wide Association Study Is Responsible for Inherited Rickets in Corriedale Sheep. *PLoS ONE* 6: 1–6.

CAPÍTULO II. ANÁLISIS DE CORRIDAS DE HOMOCIGOSIDAD E IDENTIFICACIÓN DE GENES OVEJAS PELIBUEY PROLÍFICAS

Lilia E. Cahuich-Tzuc¹, **Wilber Hernández-Montiel**^{2*}, **Julio Porfirio Ramon-Ugalde**¹, **Juan José Baeza Rodríguez**³, y **Roberto Zamora-Bustillos**^{1*}

- ¹ TecNM/Instituto Tecnológico de Conkal, Av. Tecnológico S/N, Conkal, Yucatán 97345, México. eCahuich2@gmail.com¹, julio.ramon@itconkal.edu.mx¹, roberto.zb@conkal.tecnm.mx^{1*}.
- ² Universidad del Papaloapan, Campus-Loma Bonita. Circuito Central 200, Parque Industrial, 68301 San Juan Bautista Tuxtepec, Oax. wilber.hernandez@itconkal.edu.mx
- ³ Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias, Campo Experimental Mocochoá, Yucatán, México. baeza.juanjose@inifap.gob.mx

Resumen: El presente estudio tuvo como finalidad analizar la Corridas de Homocigosidad (ROH), Coeficiente de consanguinidad (F) y Tamaño efectivo de la población (N_e) en ovejas Pelibuey con dos crías al parto usando el Illumina OvineSNP50 BeadChip. Se observó una disminución en N_e de 535 a 192 en las 10 primeras generaciones. Se identificaron en total 2,194 SNPs en ROH en el grupo de las Prolíficas y 2,185 SNPs en ROH en el grupo de las No-prolíficas. En Ambos grupos, los ROH identificados fueron 4065 ROH menores de 6 Mb, 213 ROH presentaron una longitud de 6 a 12 Mb, 72 ROH presentaron una longitud de 12 a 24 Mb, 20 ROH con una longitud de 24 a 48 Mb y solo 8 ROH presentaron una longitud mayor a 48 Mb. En el grupo de las ovejas prolíficas, se identificaron ROH asociados a la característica de prolificidad cerca de los genes (*LINGO2*, *FLRT2*, *ADGRB3*), asociados a positive regulation of synapse assembly, los genes (*DGKG*, *DGKE*, *DGKB* y *DGKI*) asociados a la transducción de señales intracelulares vía de señalización del receptor acoplado a C-proteína G-activadora de proteína quinasa. Estos resultados muestran genes los cuales pueden actuar como mediadores de señales, así como una actividad en el desarrollo embrionario.

Palabras claves: Prolificidad, Homocigosis, Desarrollo embrionario