

Asociación genómica para resistencia al estrés calórico en bovinos Pardo Suizo, en Yucatán, México

Sandra Giovanna Núñez Soto¹

 0000-0002-9915-7790

José Manuel Berruecos Villalobos¹

 0000-0002-6214-7863

Nelson Cala Moreno²

 0000-0002-9439-7007

Juan Gabriel Magaña-Monforte³

 0000-0002-0128-6747

Pedro Ochoa-Galván¹

 0000-0002-5279-2674

Raúl Ulloa-Arvizu¹

 0000-0002-6181-8346

Hugo Oswaldo Toledo-Alvarado^{1*}

 0000-0001-7854-1219

¹ Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Departamento de Genética y Bioestadística. Ciudad de México, México.

² Universidad Cooperativa de Colombia, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Departamento de Genética y Reproducción. Santander, Colombia.

³ Universidad Autónoma de Yucatán, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Departamento de Reproducción y Mejoramiento Genético Animal. Mérida, Yucatán.

***Autor para correspondencia:**

Correo electrónico:

h.toledo.a@fmvz.unam.mx

Recibido: 2022-10-12

Aceptado: 2023-01-20

Publicado: 2023-05-08

Información y declaraciones adicionales en la página 11

© Derechos de autor 2023

Sandra Giovanna Núñez Soto *et al.*

acceso abierto 



Distribuido bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC-BY 4.0)

Resumen

El cambio climático global ha convertido a la tolerancia al estrés por calor en una característica importante para ser considerada en programas de mejoramiento genético y aumentar la resistencia de los animales productivos a los entornos medio ambientales adversos. El objetivo de este estudio fue conocer la asociación que existe entre marcadores de polimorfismos de nucleótido único (SNP) y la resistencia al estrés por calor con un estudio de asociación del genoma completo (GWAS). Se utilizaron 95 vacas lecheras de la raza Pardo Suizo para obtener temperatura corporal, frecuencia respiratoria y genotipo. Se detectaron 7 SNP con un efecto estadísticamente significativo ($P < 0.01$) sobre la frecuencia respiratoria bajo estrés calórico. Los marcadores con mayor asociación se encuentran en el autosoma 6 de *Bos taurus* (BTA 6), por ejemplo, el SNP BovineHD0600010397 se ubica dentro del gen FAM13A, y el SNP BovineHD0600012612, dentro del gen PI4K2B. El SNP ARS-BFGL-NGS-102407 que se localiza en el BTA 4 es el que presenta un mayor número de asociaciones a genes. La mayoría de los genes participan en procesos celulares de la resistencia de los individuos a temperaturas ambientales altas y húmedas. Estos resultados proporcionan conocimientos nuevos sobre la genética de la tolerancia al estrés por calor en bovinos de la raza Pardo Suizo en Yucatán, México.

Palabras clave: Estrés por calor; Asociación del genoma completo; Pardo Suizo; Frecuencia respiratoria; Calentamiento global.

Cómo citar este artículo:

Núñez Soto SG, Berruecos Villalobos JM, Cala Moreno N, Magaña-Monforte JG, Ochoa-Galván P, Ulloa-Arvizu R, Toledo-Alvarado HO. Asociación genómica para resistencia al estrés calórico en bovinos Pardo Suizo en Yucatán, México. Veterinaria México OA. 2023;10. doi: 10.22201/fmvz.24486760e.2023.1137.

Contribución del estudio

El calentamiento global es un problema fuerte que compromete el bienestar de los animales al tratar de mantener su homeostasis y continuar con su producción para alimentar a los más de 130 millones de personas que viven actualmente en México. Por tal motivo, es necesario realizar investigaciones que indiquen la existencia de poblaciones de animales productivos con genes que les confieran una resistencia al estrés calórico. Este estudio demostró la existencia de polimorfismos de nucleótido único asociados a genes cuyas expresiones producen proteínas que le confieren al animal resistencia al calor. Con esto, se abre una línea de investigación muy importante en México para continuar con estudios en la raza Pardo Suizo y así, generar a mediano plazo, poblaciones de referencia para implementar programas de selección genómica con esta característica.

Introducción

El cambio climático representa uno de los mayores problemas que afectan la producción ganadera a nivel mundial. Según el Grupo Intergubernamental de Expertos sobre el Cambio Climático (IPCC), la tasa de calentamiento global es de 0.2 °C por década y se estima que entre 2030 y 2052 sea de hasta 1.5 °C. En este contexto, México es el sexto país donde se espera un impacto más alto en 2050 (4.2 °C) Esto representa muchos retos, considerando que hará más difícil la tarea de alimentar a los 10 000 millones de personas que conformarán la población mundial para 2050 de acuerdo con las proyecciones del Banco Mundial, pues su impacto ya se refleja en la caída de los rendimientos y en los fenómenos meteorológicos extremos que afectan los cultivos y el ganado.⁽¹⁾

Los efectos de las altas temperaturas en los diferentes procesos fisiológicos de los organismos vivos han sido ampliamente estudiados. La adaptación fisiológica a soportar altas temperaturas dependerá de varios factores biológicos que ayudarán a mantener la homeostasis del individuo.⁽²⁾ En los rumiantes, el estrés por calor (EC) se presenta cuando un individuo percibe alguna amenaza a su homeostasis.⁽²⁾ El EC no solo afecta la cantidad y calidad de leche, también tiene efectos negativos sobre la fertilidad y el consumo de alimento. Algunos autores han reportado que existen pérdidas económicas debido al EC en condiciones geográficas y climáticas similares a las de México. En la actualidad (2023), debido al aumento de las temperaturas, algunos países han implementado programas de mejoramiento genético en ganado bovino especializado en leche, que incluyen la tolerancia al estrés por calor (TEC) como característica a seleccionar.⁽³⁾

La principal limitante en estas poblaciones es la determinación a bajo costo de una medida fenotípica para la detección de animales tolerantes. Una aproximación propuesta por Misztal⁽⁴⁾ es el uso de los datos existentes de control lechero, como la producción de leche, junto con los de estaciones meteorológicas (temperatura y humedad) próximas a las explotaciones para determinar la pendiente de caída productiva individual en función de un índice de carga térmica. Esta medida tiene bajo costo añadido, pero es una medida poco precisa de la tolerancia.⁽⁵⁾ Algunos autores proponen que la temperatura rectal debería ser la medida estándar para monitorizar de forma objetiva el bienestar de los animales sometidos a alta carga térmica⁽⁶⁾ y ha sido usada para evaluar el efecto del medio ambiente térmico sobre el crecimiento, la lactación y la reproducción en el ganado lechero.^(7, 8)

Sin embargo, con la actual era de la fenotipificación se han utilizado herramientas como la cámara termográfica que facilita el trabajo en la captura de la temperatura corporal del animal, disminuyendo el contacto directo con él y evitando el estrés por manejo.⁽⁹⁾ La genotipificación es una herramienta genética que en los últimos 15 años se ha utilizado con mucho éxito, porque aumenta favorablemente la precisión de los valores genéticos de los animales para la selección. La posibilidad de incluir los datos genotípicos en las predicciones de los valores genéticos de los individuos ha abierto nuevas posibilidades para aprovechar los recursos genéticos en poblaciones de bovinos.⁽¹⁰⁾

En este sentido, la genómica ha influenciado el estudio genético de los animales de producción, a través de metodologías como GWAS, que usa información de miles de SNP distribuidos a lo largo de todo el genoma para estimar y cuantificar sus efectos con el fin de seleccionar e identificar regiones o *loci* involucrados en la expresión de características cuantitativas (QTL).⁽¹¹⁾ Estudios como el de Hernández-Cordero et al.⁽¹²⁾ identificaron 7 genes (*AVPR1A*, *Furin*, *IGFBP5*, *IGFBP6*, *PMCH*, *PRLR* y *STAT5B*) asociados a la termotolerancia del ganado lechero de la raza Holstein en el valle del Yaqui, Sonora, México. Otros investigadores reportaron 6 genes asociados con la producción de leche, su contenido de grasa y proteína (*SFXN1*, *LOC781028*, *ANKRD31*, *LOC100296562*, *LOC107131388* y *WDR41*) en un análisis de la GWAS en ganado Holstein criado en la región desértica de Mexicali, Baja California, México.⁽¹³⁾

En EE.UU., Sigdel et al.⁽¹⁴⁾ identificaron 10 genes asociados con la termotolerancia, ya que participan en diferentes procesos celulares en respuesta al EC, como lo son: activación de las HSP (*PEX16*, *HSF1*, *EEF1D* y *VPS28*), reducción del estrés oxidativo (*CDKN1B* y *DUSP16*), modulación del proceso de apoptosis (*MAPK81P1*, *CREB3L1*), mantenimiento del ADN (*TONSL*) y termotolerancia (*CRY2*). Por otro lado, Dikmen et al.⁽¹⁵⁾ encontraron dos regiones genómicas (BTA-24 y BTA-26) asociadas con genes de termotolerancia en el ganado Holstein estadounidense, las cuales se relacionan con la temperatura rectal y la producción de leche, respectivamente. Correa-Calderón et al.⁽¹⁶⁾ reportaron que, en el caso de China, también hay evidencias de que su ganado Holstein es portador de SNP asociados a genes de termotolerancia como *ATP1A1*, *HSP90AA1*, *HSF1*, *HSP70A1A* y *HSPB1*.

El estudio de la TEC en los sistemas de producción de México es indispensable en un marco competitivo para el abastecimiento mundial de leche y carne, donde se ha predicho un aumento del 73 % y 58 % respectivamente.⁽¹⁾ Por lo anterior, este estudio propone identificar polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) asociados a las respuestas fisiológicas que indican el estrés calórico de los bovinos productores de leche en México para identificar ganado tolerante al EC.

Materiales y métodos

Datos fenotípicos

Los animales pertenecían a un rancho localizado en la comunidad del puerto de Progreso, Mérida, Yucatán. En las Figuras S1A¹, S1B y S2, se observan las temperaturas promedio mensuales y la humedad relativa promedio de 2019 y 2020 en

¹ La letra S en las referencias de Figuras y Cuadros indica que es Material suplementario.

este puerto de Yucatán.⁽¹⁷⁾ Se usaron datos de 95 vacas con 2 038 registros de producción de leche de hasta 10 lactaciones (PL), se midieron 8 216 temperaturas corporales (TC) y 10 022 frecuencias respiratorias (FR). Se registraron las temperaturas de los animales con una cámara termográfica de la marca FLIR E4 de 9 Hz y las frecuencias respiratorias por minuto (rpm) fueron registradas en el costado derecho de cada animal. Los muestreos de temperaturas y frecuencias respiratorias se realizaron dos veces a la semana, dos veces al día (mañana y tarde) de octubre a diciembre de 2019 y de enero a marzo de 2020. En la edición de cada una de las variables se eliminaron los valores extremos a tres desviaciones estándar de la media y se asignaron como valores perdidos.

Datos meteorológicos

Las temperaturas ambientales (TA) y humedades relativas ambientales (HR) se registraron en la sala de ordeño al mismo tiempo que la información fisiológica, a través de un termohigrómetro digital. El índice de temperatura-humedad (ITH) por día de registros fisiológicos se calculó considerando la temperatura (T) y la humedad relativa (HR) como sigue:⁽¹⁸⁾

$$ITH = (1.8 \times TA + 32) - (0.55 - 0.0055 \times HR) \times (1.8 \times TA - 26)$$

Se eliminaron aquellos valores extremos a tres desviaciones estándar de la media y se asignaron como valores perdidos. En el Cuadro S1, se muestra la clasificación de acuerdo con el ITH para el rancho donde se obtuvieron las mediciones fisiológicas de las vacas.

Datos genotípicos

Se genotiparon 95 vacas usando el chip GGP Bov 100K de Illumina. Los genotipos fueron editados de acuerdo con un control de *call rate* > 0.90, alelos de menor frecuencia (MAF) > 0.02, equilibrio de Hardy Weinberg (HWE) $P > 0.001$, descarte de marcadores con errores mendelianos y GCscore > 0.25. Se utilizaron un total de 69 848 SNP en todo el genoma. Las posiciones de los SNP se coordinaron según el conjunto de referencia ARS-UCD1.3.

Modelo estadístico

Se realizó un GWAS para obtener, a través de los marcadores SNP, las asociaciones con posibles genes involucrados en la resistencia al estrés por calor medido a través de su frecuencia respiratoria. Se elaboró un modelo mixto de regresión lineal múltiple, con los siguientes términos:

$$y_{ijkl} = \mu + \beta_1 r_i + \beta_2 t_j + \beta_3 g_k + u_l + e_{ijkl}$$

donde, y es la frecuencia respiratoria; r es la temperatura de la cámara termográfica; t es el ITH; g es el SNP; β_1 , β_2 , β_3 son los coeficientes de las regresiones lineales fijas para r , t y g , mientras que u es el efecto aleatorio del animal que fue

Cuadro 1. Estadísticas descriptivas para las características fenotípicas

Característica	Media	Min	Máx	CV
Frecuencia respiratoria (rpm)	41 ± 11	16	88	0.28
Temperatura corporal (°C)	37.5 ± 0.8	27.9	40.1	0.02
Índice temperatura-humedad	73 ± 5	61	82	0.07

Frecuencias respiratorias por minuto (rpm); grados centígrados (°C)

incluido para tomar en cuenta las mediciones múltiples de cada vaca, y e es el error asociado. Se estimó el efecto de cada SNP y su valor de significancia fue ajustado por la tasa de falsos descubrimientos (FDR) y después transformado a su logaritmo negativo base 10, y se realizó un gráfico de Manhattan para identificar los SNP significativos ($P < 0.05$). Los análisis se realizaron usando el software estadístico R.⁽¹⁹⁾

Resultados y discusión

En el Cuadro 1 se muestran las estadísticas descriptivas de las características fenotípicas involucradas en el modelo estadístico. Se observa una media para la frecuencia respiratoria de 41 ± 11 respiraciones por minuto, con un valor mínimo de 16 y un máximo de 88, con un coeficiente de variación de 28 %. Respecto a la temperatura corporal medida con la cámara termográfica, la media fue de 37.50 ± 0.84 °C, con un valor mínimo de 27.9 y un máximo de 40.1, con un coeficiente de variación de 2 %. Y el índice de temperatura-humedad tuvo un promedio de 73 ± 5 , con un valor mínimo de 61 y un máximo de 82, cuyo coeficiente de variación fue del 7 por ciento.

En la Figura 1, se muestran la asociación genómica y las asociaciones significativas entre los marcadores y la frecuencia respiratoria del animal bajo EC. Las regiones con una señal clara de efecto sobre la característica se localizaron en BTA 4, 6, 10 y 17. En el cromosoma 6 se observan 2 puntos, debido a que hay 3 SNP (BovineHD0600012612, ARS-BFGL-NGS-21182 y Hapmap41353-BTA-76120) con distancias muy cortas entre ellos (44831889, 45112831 y 45935611 pb) que se podrían estar heredando juntos.

Los efectos del ITH y la temperatura corporal fueron significativos en los modelos. Asimismo, el efecto aleatorio del animal en promedio representó alrededor de un 3.9 % de la variación total de los modelos para la frecuencia respiratoria. Se detectaron 7 SNP significativos ($P < 0.05$) que tienen un efecto sobre la frecuencia respiratoria bajo EC. Los marcadores SNP más significativos flanquean la región entre 35992596 y 45935611 pb en el BTA 6. El SNP que se localiza en el BTA 4 fue el que presentó asociación con más genes. También los BTA 10 y 17 tuvieron un efecto altamente significativo sobre la característica.

En el Cuadro 2, se observan los coeficientes de regresión para las variables independientes del ITH y la TC, así como para los genotipos de cada SNP. Los resultados indican una relación lineal estadísticamente significativa ($P < 0.01$) entre el ITH y los SNP que indican que la frecuencia respiratoria aumenta entre 0.69 y 0.70 rpm por cada unidad de cambio en el ITH.

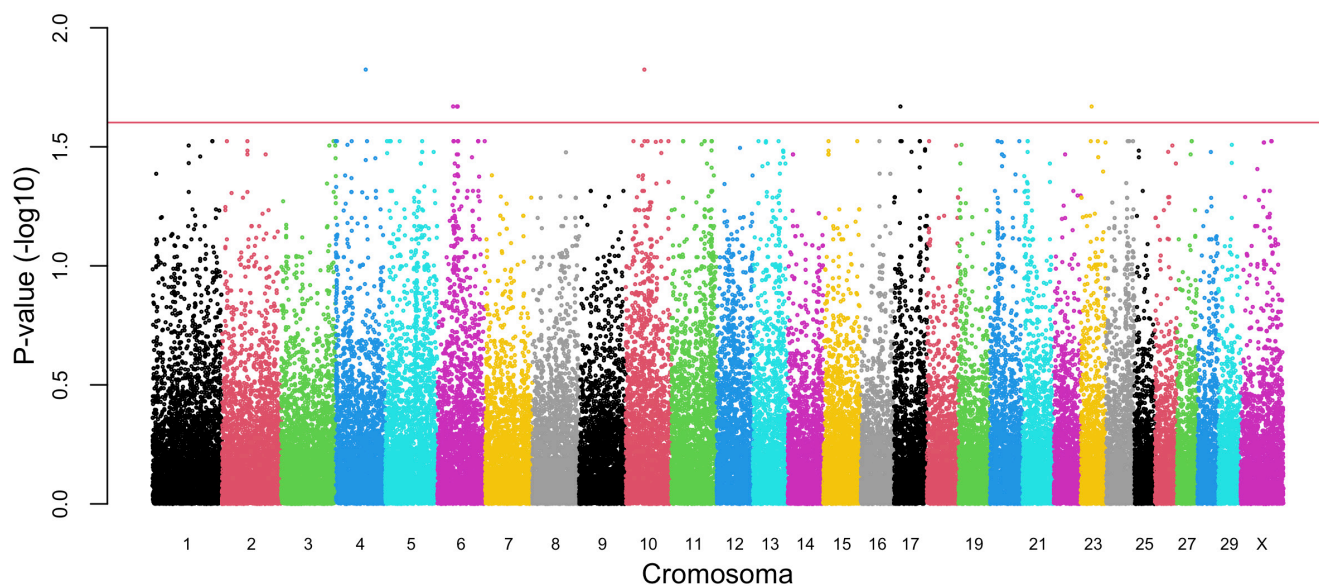


Figura 1. Gráfico de Manhattan donde se observa la significancia $-\log_{10}(\text{P-value})$ para los efectos de los SNP para frecuencia respiratoria bajo estrés calórico en ganado Pardo Suizo en México.

Cuadro 2. Lista de los marcadores moleculares tipo SNP significativos en el estudio de asociación genómica

Nombre SNP	SNP_ID	Coeficientes		Genotipo		
		ITH	TC	AA	AB	BB
ARS-BFGL-NGS-102407	rs110968187	0.7**	3.49**	-103.31**	-2.23**	-4.37**
BovineHD0600010397	rs469925373	0.7**	3.55**	-109.67**	1.75**	5.04**
BovineHD0600012612	rs137814830	0.7**	3.50**	-101.92**	-2.45 ^{NS}	-5.80**
ARS-BFGL-NGS-21182	rs110652103	0.7**	3.50**	-107.72**	3.35**	5.80**
Hapmap41353-BTA-76120	rs41652054	0.7**	3.50**	-101.92**	-2.45 ^{NS}	-5.80**
BovineHD1000012735	rs43625771	0.7**	3.48**	-101.40**	-3.28**	-5.61**
BovineHD1700003830	rs132824650	0.69**	3.59**	-111.48**	2.28**	4.51**

** P < 0.01

NS = no significativo (P > 0.05)

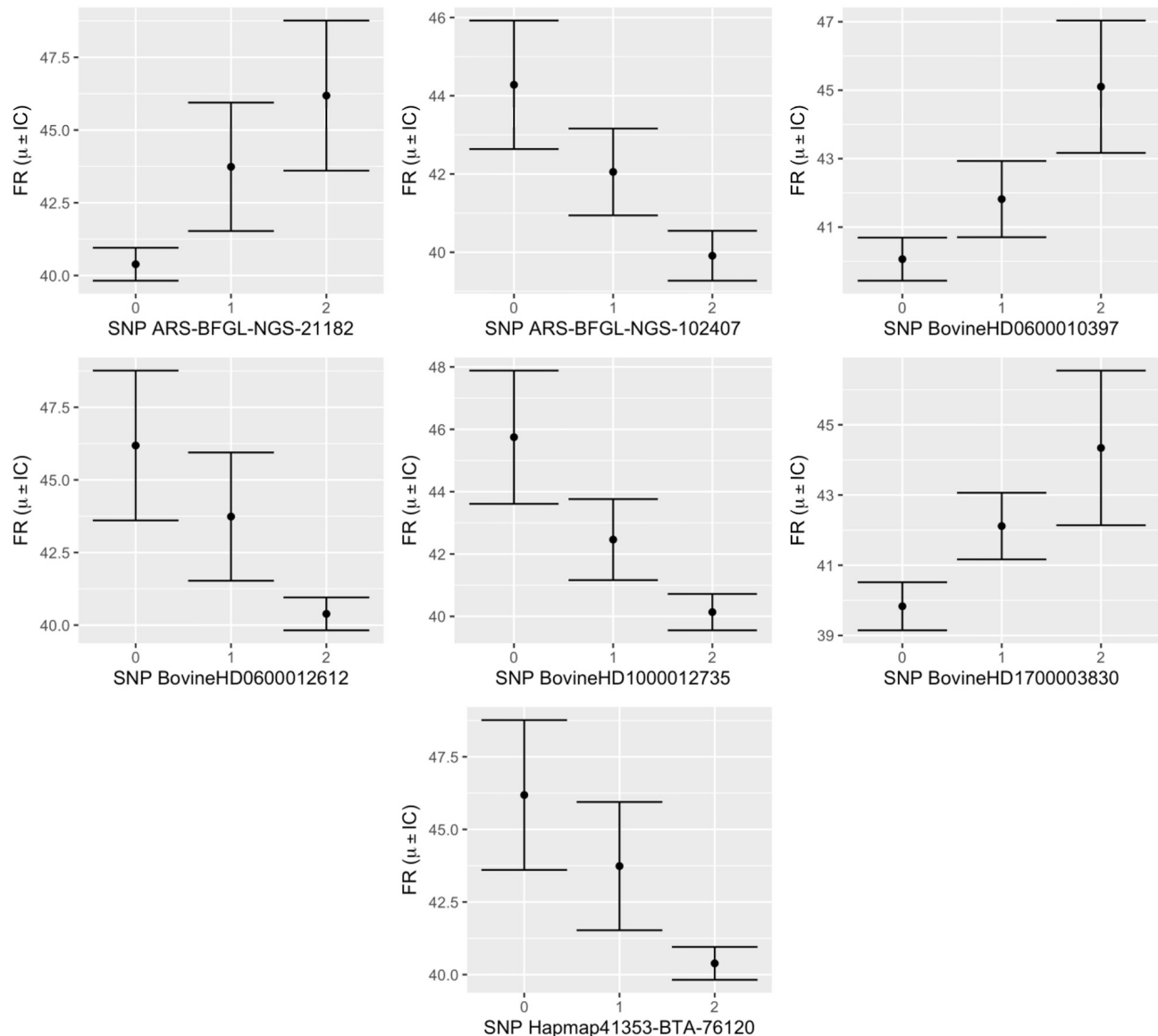


Figura 2. Distribución de las medias marginales de la frecuencia respiratoria (FR) en cada uno de los genotipos de cada SNP significativo.

De la misma manera se observa una relación lineal estadísticamente significativa ($P < 0.01$) entre la TC y la FR que indica que la frecuencia respiratoria aumenta entre 3.48 y 3.59 rpm por cada unidad de cambio en la temperatura corporal. Se detectó una asociación favorable entre el SNP rs110968187 (ARS-BFGL-NGS-102407) con una disminución en la frecuencia respiratoria de -2.23 y -4.37 rpm del heterocigoto y el homocigoto respectivamente (Figura 2). Este SNP se ubica en la región 75602694 del cromosoma 4, y los genes a los que se les puede asociar son *TNS3*, *TRNAR-ACG*, *ADCY1*, *CAMK2B*, *ADAM22*, *COA1*, *HECW1*, *OGDH*, *NUDCD3*, *GLI3*, *FAM221A*, *OSBPL3*, *MPP6* e *IGFBP3* (Cuadro 3). El gen *TNS3* (Tensina 3) está implicado en la migración de las células mamarias y se ha reportado como gen candidato en las líneas de células tumorales,⁽²⁰⁾ el gen *TRNAR-ACG* es un ARN arginina transferasa que funciona como un anticodón ACG que genera mutaciones en esta familia de ARN transferasas isogénicos.⁽²¹⁾

Cuadro 3. Genes a los que están asociados los 7 SNP significativos que se obtuvieron del estudio GWAS para frecuencia respiratoria en vacas lecheras Pardo Suizo en temperaturas y humedades relativas altas

SNP_ID	Chr	Pares de bases	Alelos	P-value	Gen al que está asociado
rs110968187	4	75602694	G/A	4.29E-07	TNS3
					TRNAR-ACG
					ADCY1
					CAMK2B
					ADAM22
					COA1
					HECW1
					OGDH
					NUDCD3
					GLI3
					FAM221A
					OSBPL3
					MPP6
IGFBP3					
rs469925373	6	35992596	A/G	1.54 E-06	FAM13A
rs137814830	6	44831889	G/A	2.18E-06	PI4K2B
					ZCCHC4
					ANAPC4
rs110652103	6	45112831	A/T	2.18E-06	LOC112447058
					SLC34A2
					LOC112447057
					LOC112447059
					LOC112447218
ANAPC4					
rs41652054	6	45935611	G/A	2.18E-06	CCKAR
rs43625771	10	41722547	G/A	2.29E-07	MDGA2
rs132824650	17	13124955	A/G	2.45E-06	OTUD4

A = Adenina, G = Guanina, T = Timina

Este gen fue reportado como un gen candidato responsable de la transformación del genoma para generar tolerancia a las altas temperaturas en microorganismos como las levaduras.⁽²¹⁾ Mientras que el gen *ADCY1* está implicado en el índice de condición corporal en razas cebuinas y sintéticas para la adaptación a climas con altas temperaturas y se reporta como un gen candidato.⁽²²⁾ El gen *FAM221A*, también candidato,⁽²³⁾ interviene en los procesos para mantener la homeostasis en varios sistemas biológicos como el inmune, el crecimiento y el desarrollo, cardiovascular, humoral, reproductivo, esquelético, respiratorio, ocular, hematopoyético y reproductivo. El gen *IGFBP3* interviene en la producción de leche bajo estrés calórico como otros genes de la misma familia (*IGFBP5* e *IGFBP6*) reportados en la raza Holstein estresada por calor en el valle del Yaqui, Sonora, México.⁽¹²⁾

También se observó una asociación favorable entre el SNP rs43625771 (BovineHD1000012735) con una disminución en la frecuencia respiratoria de -3.28 y -5.61 del heterocigoto y el homocigoto respectivamente (Figura 2). Este SNP se ubica en la región 41722547 del cromosoma 10, y al gen que se le puede asociar es al *MDGA2*, este gen codifica para el dominio que contiene anclaje de glucosilfosfatidilinositol 2 que interviene para la regulación del ensamblaje de la presinapsis, la regulación de la adhesión de la membrana sináptica y diferenciación de las neuronas motoras de la médula espinal. También participa en el proceso de migración y la especificación de patrones de neuronas, activa la sinapsis GABAérgica y la sinapsis glutamatérgica. En un estudio científico de Alemania, este gen se señala como candidato en ganado bovino Holstein bajo EC.⁽²⁴⁾

Para los SNP rs469925373 (BovineHD0600010397), rs110652103 (ARS-BFGL-NGS-21182) y rs132824650 (BovineHD1700003830) se observaron asociaciones con un aumento de la FR. Para el primer SNP fue de 1.75 y 5.04 rpm, para el segundo de 3.35 y 5.80 rpm, y para el tercero, de 2.28 y 4.51 rpm del heterocigoto y el homocigoto respectivamente (Figura 2). El primer SNP (rs469925373) se ubica en la región 35992596 del cromosoma 6, y al gen que se le puede asociar es al *FAM13A*. Este gen codifica un activo regulador en la región H3K27ac de los núcleos adiposos aumentando la distribución de grasa corporal en el tejido adiposo subcutáneo y afecta la función del adiposito.

En un estudio⁽²⁵⁾ en ganado bovino Holstein, se reportó que el gen *FAM13A* produce transcritos que son complementarios a los genes adyacentes, los cuales codifican proteínas de la matriz extracelular que contienen secuencias esenciales para las interacciones entre integrinas y receptores localizada en el BTA 6, dentro de un locus de rasgo cuantitativo (QTL) que afecta a la producción de proteínas lácteas. Los genes de este clúster están implicados en la formación de estructuras lóbulo-alveolares en la glándula mamaria y en la función renal. En humanos el gen *FAM13A* se ha reportado como gen candidato responsable de la enfermedad de la resistencia a la insulina que puede predisponer al desarrollo de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares e hiperglicemia.⁽²⁶⁾

El segundo SNP (rs110652103) se ubica en la región 45112831, que también se encuentra en el cromosoma 6, y los genes a los que se le puede asociar son *LOC112447058*, *SLC34A2*, *LOC112447057*, *LOC112447059*, *LOC112447218* y *ANAPC4* (Cuadro 3). El gen *ANAPC4* participa en el complejo de subunidad 4 promotora de la anafase en los procesos de división celular.⁽²³⁾ El gen *SLC34A2* codifica el cotransportador de iones fosfato de la célula y en el transporte transmembranal de iones de sodio para el transporte de fosfato inorgánico, aminoácidos y caseína

en las células. A este gen se le ha notificado como gen candidato que se expresa cuando las células mamarias están bajo estrés calórico.⁽²⁷⁾ También se ha señalado como participante en la calidad de la carne y en la composición corporal en ganado Nellore.⁽²⁸⁾ Los genes *LOC112447057*, *LOC112447058*, *LOC112447059* y *LOC112447218* no están caracterizados aún. El tercer SNP (rs132824650) se ubica en la región 13124955 en el cromosoma 17 y el gen al que se le puede asociar es *OTUD4*, que codifica para la enzima OTU deubiquitadora 4, y participa a través de mecanismos tanto de catálisis dependiente como independiente para regular la actividad de factor de crecimiento transformante- β (TGF β). Esta vía es crucial para el desarrollo embrionario, así como para el mantenimiento de la homeostasis tisular en los tejidos adultos.⁽²³⁾

Los SNP rs137814830 (BovineHDO600012612) y rs41652054 (Hapmap41353-BTA-76120) se asocian favorable y significativamente con el genotipo homocigoto; pero, la asociación no es significativa con el genotipo heterocigoto (-5.80 y -2.45), respectivamente. Ambos se encuentran en el cromosoma 6; el primer SNP se encuentra en una ubicación de 44831889 pb y el segundo de 45935611 pb. Los genes a los que se les asocia se observan en el Cuadro 2; *PI4K2B* es gen candidato, codifica para una proteína citosólica y contribuye a la actividad de la PI4 quinasa junto con otras proteínas que entre todas participan en la activación temprana de las células T.⁽²⁹⁾ Al gen *ZCCHC4* se le conoce también como el gen *HSPC052*, que es parte de la familia de los genes que expresan las proteínas para contrarrestar los efectos del estrés calórico y participa en la adaptación del animal a climas con temperaturas muy altas.⁽³⁰⁾ *CCKAR* participa en la vía de señalización del calcio y se reporta como gen candidato asociado con características de crecimiento y de la calidad de la canal en ganado Hanwoo.⁽³¹⁾

Conclusiones

En el estudio de la GWAS se identificaron un total de 7 SNP asociados a cambios en la frecuencia respiratoria, para los 7 SNP, los homocigotos AA tuvieron una frecuencia respiratoria menor en comparación con los heterocigotos o los homocigotos, esto indica que los animales con genotipos AA resisten el estrés calórico. Los heterocigotos AG o AT tienen una respuesta intermedia al calor, mientras que los genotipos GG o TT aumentan la frecuencia respiratoria, lo cual indica que los animales con estos genotipos serán susceptibles al estrés calórico. Para cada uno de estos SNP se encontraron varias asociaciones con genes relacionados con la producción de proteínas, el mantenimiento de la condición corporal y el metabolismo celular; procesos fisiológicos que participan en la adaptación a climas con altas temperaturas y humedades relativas ambientales. Estos resultados proporcionan conocimientos nuevos sobre la genética de la tolerancia al estrés por calor en bovinos productores de leche de la raza Pardo Suizo.

Disponibilidad de datos

Si se desea tener acceso a los datos favor de contactar a los autores correspondientes.

Agradecimientos

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Yucatán y al rancho San Pedro, puerto de Progreso, Mérida, Yucatán por las facilidades para realizar los trabajos de campo.

Declaración de financiamiento

Esta investigación fue financiada por la Universidad Nacional Autónoma de México, proyecto PAPIIT IN221619.

Conflicto de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar en relación con esta publicación.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: NSS, TAH, BVJ, MMJ, CMN

Conservación de datos: NSS, TAH

Análisis formal: NSS, TAH

Adquisición de fondos: BVJ, UAR

Investigación: NSS, TAH, MMJ, OGP

Metodología: NSS, TAH

Validación: TAH

Redacción-proyecto original: NSS

Redacción-revisión y edición: BVJ, CMN, MMJ, OGP, UAR, TAH

Referencias

1. Gerber PJ, Steinfeld H, Henderson B, Mottet A, Opio C, Dijkman J, Falcucci A, Tempio G. Enfrentando el cambio climático a través de la ganadería – Una evaluación global de las emisiones y oportunidades de mitigación. Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO); 2013. <https://www.fao.org/3/i3437s/i3437s.pdf>
2. Matteri RL, Carroll JA, Dyer CJ. Hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis. En: Moberg GP, Mench JA, editors. The biology of animal stress: basic principles and implications for animal welfare. Oxford, England; 2000. p. 45-50. (CABI Books). doi: 10.1079/9780851993591.0000.
3. St-Pierre N.R., Cobanov B, Schnitkey G. Economic losses from heat stress by US livestock industries. *Journal of Dairy Science*. 2003;86(Suppl.):E52–E77. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(03)74040-5.
4. Misztal I. Model to study genetic component of heat stress in dairy cattle using national data. *Journal of Dairy Science*. 1999;82(Suppl1):32.
5. Misztal I, Bohmanova J, Freitas M, Tsuruta S, Norman HD, Lawlor TJ. Issues in genetic evaluation of dairy cattle for heat tolerance. En: 8th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Belo Horizonte, MG, Brasil: August 13–18,2006.
6. Silanikove N. Effects of heat stress on the 342 welfare of extensively managed domestic ruminants. *Livestock Production Science*. 2000;67:1-18. doi: 10.1016/S0301-6226(00)00162-7.

7. Johnson HD. Bioclimatology and adaptation of livestock. En: World Animal Science B-5. Amsterdam: Elsevier; 1987. pp. 2-26.
8. Armstrong DV. Heat Stress interaction with shade and cooling. *Journal of Dairy Science*. 1994;(77):2044-2050. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(94)77149-6.
9. Cardoso CC, Peripolli V, Amador SA, Brandão EG, Esteves GIF, Sousa CMZ, França MFMS, Gonçalves FG, Barbosa FA, Montalvão TC, Martins CF, Fonseca Neto AM, McManus C. Physiological and thermographic response to heat stress in zebu cattle. *Livestock Science*. 2015;182:83–92. doi: 10.1016/j.livsci.2015.10.022.
10. Goddard ME, Hayes BJ. Genomic selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 2007;124(6):323–330. doi: 10.1111/j.1439-0388.2007.00702.x.
11. Zhang L, Liu J, Zhao F, Ren H, Xu L, Lu J, Zhang S, Zhang X, Wei C, Lu G, Zheng Y, Du L. Genome-wide association studies for growth and meat production traits in sheep. *PloS One*. 2013;8(6):e66569. doi: 10.1371/journal.pone.0066569.
12. Hernández-Cordero AI, Sánchez-Castro MA, Zamorano-Algandar R, Luna-Nevárez P, Rincón G, Medrano JF, et al. Genotypes within the prolactin and growth hormone-insulin-like growth factor- I pathways associated with milk production in heat-stressed Holstein cattle: Genotypes and milk yield in heat-stressed Holstein cows. *Genetics and Molecular Research*. 2017;16(4) gmr16039821. doi: 10.4238/gmr16039821.
13. González ME, González VM, Montaña MF, Medina GE, Mahadevan P, Villa C, et al. Genome-wide association analysis of body conformation traits in Mexican Holstein cattle using a mix of sampled and imputed SNP genotypes. *Genetics and Molecular Research*. 2017;16(2):gmr16029597. doi: 10.4238/gmr16029597.
14. Sigdel A, Abdollahi - Arpanahi R, Aguilar I, Peñagaricano F. Whole genome mapping reveals novel genes and pathways involved in milk production under heat stress in US Holstein cows. *Frontiers in Genetics* 2019;10:928. doi: 10.3389/fgene.2019.00928.
15. Dikmen S, Khan FA, Huson HJ, Sonstegard TS, Moss JI, Dahl GE, Hansen PJ. The SLICK hair locus derived from Senepol cattle confers thermotolerance to intensively managed lactating Holstein cows. *Journal Dairy Science*. 2014;97(9):5508–5520. doi: 10.3168/jds.2014-8087.
16. Correa-Calderón A, Avendaño-Reyes L, López-Baca MA, Macías-Cruz U. Estrés por calor en ganado lechero con énfasis en la producción de leche y los hábitos de consumo de alimento y agua: Revisión. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*. 2022;13(2):488–509. doi: 10.22319/rmcp.v13i2.5832.
17. Weather spark. The Weather Year Round Anywhere on Earth. Mérida, México: 2022. <https://weatherspark.com/>
18. National Research Council. A Guide to Environmental Research on Animals. Washington, DC, US: National Academy of Sciences; 1971.
19. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2019. <https://www.r-project.org/>
20. Cui Y, Liao YC, Lo SH. Epidermal growth factor modulates tyrosine phosphorylation of a novel tensin family member, tensin3. *Molecular Cancer Research*. 2004;2(4):225-32. PMID: 15140944.

21. Deparis Q, Duitama J, Foulquié-Moreno MR, Thevelein JM. Whole-genome transformation promotes tRNA anticodon suppressor mutations under stress. *mBio*. 2021;12(2):e03649-20. doi: 10.1128/mBio.03649-20.
22. Porto-Neto LR, Reverter A, Prayaga KC, Chan EKF, Johnston DJ, et al. The genetic architecture of climatic adaptation of tropical cattle. *PLoS One*. 2014;9(11):e113284. doi: 10.1371/journal.pone.0113284.
23. Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, Zimmerman S, Twik M, Fishilevich S, Stein TI, Nudel R, Lieder I, Mazor Y, Kaplan S, Dahary D, Warshawsky D, Guan-Golan Y, Kohn A, Rappaport N, Safran M, Lancet D. The GeneCards Suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses. *Current Protocols in Bioinformatics*. 2016. 54:1.30.1-1.30.33. doi: 10.1002/cpbi.5. <http://www.genecards.org>
24. Halli K, Vanvanhossou SF, Bohlouli M, König S, Yin T. Identification of candidate genes on the basis of SNP by time-lagged heat stress interactions for milk production traits in German Holstein cattle. *PLoS One*. 2021;16(10):e0258216. doi: 10.1371/journal.pone.0258216.
25. Cohen M, Reichenstein M, Everts-van der Wind A, Heon-Lee J, Shani M, Lewin HA, Weller JI, Ron M, Seroussi E. Cloning and characterization of FAM13A1—a gene near a milk protein QTL on BTA6: evidence for population-wide linkage disequilibrium in Israeli Holsteins. *Genomics*. 2004;84(2):374–383. doi: 10.1016/j.ygeno.2004.03.005.
26. Fathzadeh M, Li J, Rao A, Cook N, Chennamsetty I, Seldin M, Zhou X, Sangwung P, Gloudemans M, Keller M, Attie A, Yang J, Wabitsch M, Carcamo-Orive I, Tada Y, Lusi A, Kyun Shin M, Molony C, McLaughlin T, Reaven G, Montgomery S, Reilly D, Quertermous T, Ingelsson E, Knowles J. FAM13A affects body fat distribution and adipocyte function. *Nature Communications*. 2020;11:1465. doi: 10.1038/s41467-020-15291-z.
27. Zhou J, Yue S, Xue B, Wang Z, Wang L, Peng Q, Xue B. Enhanced supply of methionine regulates protein synthesis in bovine mammary epithelial cells under hyperthermia condition. *Journal of Animal Science and Technology* 2021;63(5):1126-1141. doi: 10.5187/jast.2021.e93.
28. Mudadu MA, Porto-Neto LR, Mokry FB, Tizioto P, Oliveira P, Tullio RR, Nassu R, Niciura S, Tholon P, Alencar M, Higa R, Rosa A, Feijó G, Ferraz A, Silva LOC, Medeiros SR, Lanna DP, Nascimento ML, Chaves AS, Souza ARDL, Packer IU, Torres Jr RAA, Siqueira F, Mourão GB, Coutinho LL, Reverter A, Regitano LCA. Genomic structure and marker-derived gene networks for growth and meat quality traits of Brazilian Nelore beef cattle. *BMC Genomics*. 2016;17:235. doi: 10.1186/s12864-016-2535-3.
29. Bolormaa S, Hayes B, van der Werf J, Pethick D, Goddard M, Daetwyler H. *BMC Genomics*. 2016;17:224. doi: 10.1186/s12864-016-2538-0.
30. Collier RJ, Collier JL, Rhoads R, Baumgard LH. Invited review: genes involved in the bovine heat stress response. *Journal of Dairy Science* 2008;91(2):445-454. doi: 10.3168/jds.2007-0540.
31. Srikanth K, Lee S, Chung K, Park J, Jang G, Park M, Kim N, Kim T, Chai H, Park W, Lim D. A gene-set enrichment and protein-protein interaction network-based GWAS with regulatory SNPs identifies candidate genes and pathways associated with carcass traits in Hanwoo Cattle. *Genes*. 2020;11(3):316. doi: 10.3390/genes11030316.