

Frecuencias alélicas de polimorfismos en genes de la ruta AMPK del metabolismo lipídico en ganado Wagyu

Allelic frequencies of polymorphisms in genes from AMPK lipid metabolism in Wagyu cattle

Luis Enrique Sánchez-Ramos¹ , Gaspar Manuel Parra-Bracamonte^{1*} , Ana María Sifuentes-Rincón¹ , Juan Carlos Martínez-González² , Juan G. Magaña-Monforte³ , José Fernando Vázquez-Armijo⁴ , Xóchitl Fabiola De la Rosa-Reyna¹ , Víctor Ricardo Moreno-Medina¹ 

¹Instituto Politécnico Nacional. Centro de Biotecnología Genómica, Boulevard del Maestro SN, Col. Narciso Mendoza, CP. 88710. Reynosa, Tamaulipas, México

²Universidad Autónoma de Tamaulipas. Facultad de Ingeniería y Ciencias, Supermanzana Campus, Centro Universitario, CP. 87149. Ciudad Victoria, Tamaulipas, México.

³Universidad Autónoma de Yucatán. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Carretera Mérida-Xmatkuil Km. 15.5. Tizapán, CP. 97100. Mérida, Yucatán, México.

⁴Universidad Autónoma del Estado de México. Centro Universitario Temascaltepec. Carretera Toluca - Tejupilco Km. 67.5, Barrio de Santiago, CP. 51300. Temascaltepec, Estado de México, México.

*Autor de correspondencia: gparra@ipn.mx

Artículo científico

Recibido: 01 de julio 2024

Aceptado: 01 de octubre 2025

RESUMEN. En ganado bovino la vía AMPK actúa como un sensor energético que se activa por aumentos en la proporción celular AMP/ATP e influye sobre múltiples procesos metabólicos modificando el perfil de ácidos grasos (FA) en distintos tejidos. El objetivo del trabajo fue estimar y comparar las frecuencias alélicas de 27 SNP en 22 genes de la ruta AMPK, en poblaciones de ganado Wagyu y sus cruces. Se colectaron 111 muestras de *Longissimus dorsi* de Wagyu y Wagyu-Cross, las cuales se agruparon por grupo genético, para tipificar 27 SNP ubicados dentro de los 22 genes que participan en la ruta AMPK. Se examinó el desequilibrio de ligamiento, el equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W), y la diferencia génica entre los grupos genéticos. Se encontraron 20 SNP polimórficos. HNF4 ss61961144 y SCD1 g.10213 no se encontraron en equilibrio de H-W. Los SNP dentro de SCD1 se encontraron en desequilibrio de ligamiento al igual que los SNP dentro de PRKAR2A; DGAT1 K232A, IGF2R ss77831885, MYOZ1 ss77831945, PRKAR2A ss62837580, PRKAR2A ss628376667, SCD1 g.10329, SCD5 134718 y SRPRA 4150, los cuales presentaron diferencia génica entre grupos. En conclusión, SCD1 g.10329 es el marcador con mayor solidez, que presenta diferencia génica entre grupos, por lo que puede utilizarse en selección asistida por marcadores (MAS) para mejorar el perfil de FA en carne, adicionalmente se propone hacer análisis de asociación a FA de SLC2A4 ss62538460, PLTP ss77832104, PPARGC1A c.1892+19 y MYOZ1 ss77831945, debido a que son SNP con cualidades para implementarse en el mejoramiento genético asistido.

Palabras clave: Ácidos grasos, calidad, carne, marcadores moleculares, SNP.

ABSTRACT. In cattle, the AMPK pathway acts as an energy sensor that is activated by increases in the cellular AMP/ATP ratio and influences multiple metabolic processes by modifying the FA profile in different tissues. The objective was to estimate and compare the allelic frequencies of 27 SNP in 22 genes of the AMPK pathway, in Wagyu and Wagyu-cross populations. For this, 111 samples of *Longissimus dorsi* from Wagyu and Wagyu-cross were collected, and grouped by genetic group, 27 SNP located within the 22 genes that participate in the AMPK pathway were typed, linkage disequilibrium, Hardy-Weinberg equilibrium, and the genetic difference between genetic groups were examined. Within the results, 20 polymorphic SNP were found; HNF4 ss61961144 and SCD1 g.10213 were not found in H-W equilibrium; SNP within SCD1 were found in linkage disequilibrium as were SNPs within PRKAR2A; DGAT1 K232A, IGF2R ss77831885, MYOZ1 ss77831945, PRKAR2A ss62837580, PRKAR2A ss628376667, SCD1 g.10329, SCD5 134718 and SRPRA 4150 presented genetic difference between groups. As conclusions, SCD1 g.10329 is the most solid marker that presents genetic difference between groups, so it can be used in MAS to improve the FA profile in meat. Additionally, it is proposed to perform association analysis with FA of SLC2A4 ss62538460, PLTP ss77832104, PPARGC1A c.1892+19 and MYOZ1 ss77831945, because they are SNP with qualities to be implemented in marker assisted selection, however, they lack further validation of their reported effect.

Keywords: Fatty acids, quality, Beef, molecular markers, SNP.

Como citar: Sánchez-Ramos LE, Parra-Bracamonte GM, Sifuentes-Rincón AM, Martínez-González JC, Magaña-Monforte JG, Vázquez-Armijo JF, De la Rosa-Reyna XF, Moreno-Medina VR (2025) Frecuencias alélicas de polimorfismos en genes de la ruta AMPK del metabolismo lipídico en ganado Wagyu. Ecosistemas y Recursos Agropecuarios 12(3): e4237. DOI: 10.19136/era.a12n3.4237.

INTRODUCCIÓN

La carne bovina aporta gran valor nutricional a la dieta por ser fuente de proteínas y grasas de alto valor biológico, además de micronutrientes como ácido fólico, hierro, selenio y vitaminas A, B12; sin embargo, durante las últimas décadas, se ha relacionado a mayor riesgo de enfermedades crónicas, como la diabetes tipo II, enfermedades cardiovasculares y cáncer, debido a su alto contenido de grasa (Wolk 2017). Dentro de los componentes asociados, se encuentran algunos de los ácidos grasos saturados (SFA) (Calder 2015), los cuales, además de su efecto negativo en la salud, también influyen desfavorablemente en la calidad sensorial, que va desde la apariencia visual, la cual influye en la decisión de compra, hasta las propiedades organolépticas durante el consumo (Frank *et al.* 2016, Motoyama *et al.* 2016). Por el contrario, algunos ácidos grasos monoinsaturados (MUFA) se han asociado con efectos positivos en la salud al reducir la concentración de lípidos en sangre, y mejorar el sabor de la carne (O'Quinn *et al.* 2016). Adicionalmente, los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) presentes en la carne, tienen una función importante sobre el metabolismo de lípidos, sensibilidad a la insulina y se han asociado con la reducción de triglicéridos y presión arterial (Vela-Vásquez *et al.* 2021). Debido a lo anterior, los consumidores prefieren carne con mayores cantidades de MUFA y menores de SFA, por lo que se busca mejorar las proporciones MUFA/SFA y PUFA/SFA en la carne bovina.

La vía de la proteína cinasa activadas por mitógenos (AMPK) actúa como sensor del estado energético celular; se activa por aumentos en la proporción celular AMP/ATP causado por estrés metabólico que interfiere con la producción de ATP. Una vez activada, la vía AMPK conduce a la inhibición de las vías biosintéticas que consumen energía, como la síntesis de proteínas, ácidos grasos (FA) y glucógeno; por otro lado, induce a la activación de las vías catabólicas productoras de ATP, como la oxidación de los FA y la glucólisis (García y Shaw 2017). En este amplio rango de procesos metabólicos, participan múltiples genes polimórficos que regulan el metabolismo de los FA y, por ende, la composición en la carne. Conocer la arquitectura genética de las características relacionadas con estos procesos metabólicos propone una vía de mejoramiento de la calidad de los productos cárnicos y lácteos. La selección asistida por marcadores (MAS) se centra en la incorporación de información molecular para seleccionar las variantes génicas beneficiosas que subyacen a esos rasgos complejos (Hasan *et al.* 2021). Con la disponibilidad de estudios de genoma completo se ha reportado mayor evidencia en rutas como la del AMPK, en las cuales existen genes candidatos que albergan marcadores moleculares que se han asociado a modificar la composición de FA en carne y leche. Desde su descubrimiento algunos marcadores dentro de DGAT1, FASN y SCD1 han sido estudiados en múltiples razas como Angus, Hanwoo, Holstein y Negro japones donde se han mantenido asociaciones coherentes, además, existen otros marcadores que no reflejan el mismo efecto entre diferentes razas, y otros más que solo se han analizado en una raza. En México diversas razas son utilizadas para la producción de carne, sin embargo, la raza bovina Negro japonés (Wagyu), originaria de Japón, destaca por la capacidad de generar carne con gran porcentaje de grasa intramuscular, la cual es símbolo de calidad organoléptica (Gotoh *et al.* 2018); y por presentar mayor contenido MUFA/SFA en comparación las razas Angus, Hanwoo, Negro Jeju (Lee *et al.* 2020, Vázquez-Mosquera *et al.* 2023). El conjunto de estos atributos ha permitido una gran aceptación de la carne Wagyu en ciertos nichos de consumo en distintas partes del mundo. En México la raza Wagyu se cría a través de cruza con razas cárnica, con la intención de mejorar

características de la canal y adaptabilidad a las condiciones de producción. Actualmente la carne del ganado Wagyu es comercializada bajo el nombre Wagyu-Cross. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue estimar y comparar las frecuencias alélicas de 27 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en 22 genes de la ruta AMPK, en poblaciones de ganado Wagyu y sus cruces (Wagyu-Cross).

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras

Se colectaron 111 muestras de carne del músculo *Longissimus dorsi*, entre la 11ª y 12ª costilla, de animales provenientes de la ganadería Rancho “Exhacienda Cañas” (Canatlán, Durango, México), sacrificados en rastros Tipo Inspección Federal (TIF), considerando todas las normas de manejo y bienestar animal. Con la base de datos proporcionada por el productor, las muestras se agruparon por grupo genético en: Wagyu (WAG, n = 39) y sus cruces con Angus (WAN, n = 18), Beefmaster (WBM, n = 12), Brangus (WBR, n = 29) y Hereford (WHF, n = 13).

Selección de SNP

Los SNP se escogieron por su ubicación en genes que participan en la ruta AMPK (Figura 1) y/o por su previa asociación al perfil de los FA en carne o leche. Se seleccionó un panel de 24 SNP localizados en 19 genes de la ruta AMPK y tres SNP en genes fuera de la vía AMPK previamente asociados a FA en ganado bovino. En la Tabla 1 se muestran los SNP seleccionados. Se realizó la extracción de ADN de las muestras con el kit comercial Genelute Mammalian Genomic DNA Cat. G1N350 (Sigma-Aldrich®, St. Louis, MO). La tipificación se realizó en la compañía NEOGEN Corp. con la tecnología Sequenom massARRAY® system (Agena Bioscience, San Diego, CA) con una tasa de éxito de 98.06%.

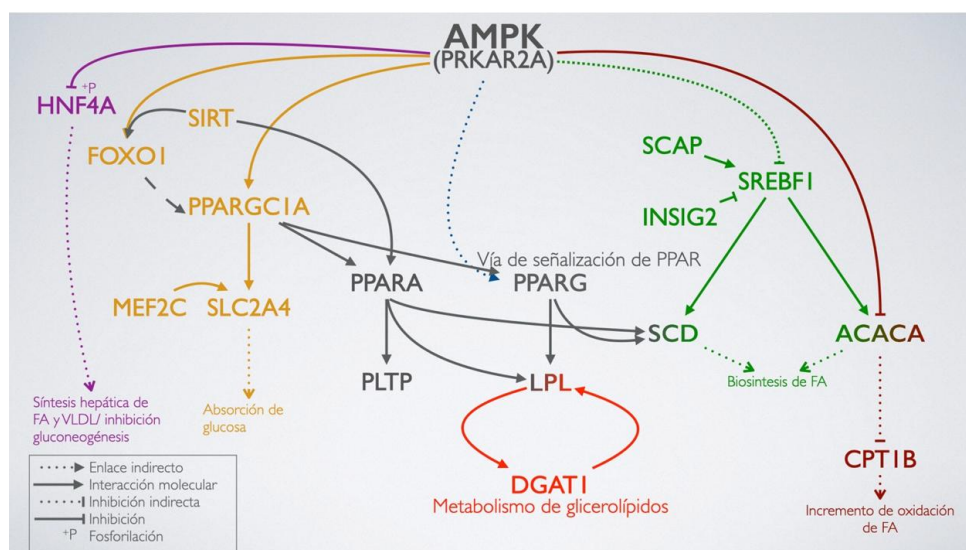


Figura 1. Red de interacción genética dentro de la vía AMPK. NCBI (Sayers *et al.* 2023), STRING (Szklarczyk *et al.* 2023), KEGG (Kanehisa *et al.* 2023), UniProt (The Uniprot Consortium 2023).

Tabla 1. Panel de 27 SNP en 22 genes de la ruta AMPK.

Ch	Gen	SNP ID	Ubicación SNP ¹		A1/A2	Cambio AA	Referencia
2	INSIG2	ss252452236	73137048	I2	C/T		Rincón <i>et al.</i> , 2011
		ss252452234	73136642	I2	C/G		
5	CPT1B	ss65363345			G/C		Sevane <i>et al.</i> , 2011
	PPARA	ss65362714			C/T		Sevane <i>et al.</i> , 2011
6	PPARGC1A	c.1892+19		I9	T>C		Weikard <i>et al.</i> , 2005
	SCD5	ss252452202	101280113	E3	C/T	Sinónimo	Rincón <i>et al.</i> , 2011
7	MEF2C	ss38329156	90725014		G/T		Sevane <i>et al.</i> , 2011
		ss65449641			G/T		Sevane <i>et al.</i> , 2013
8	LPL	ss65478732			T/C	Sinónimo	Sevane <i>et al.</i> , 2011
9	IGF2R	ss77831885			G/A		Williams <i>et al.</i> , 2009
12	FOXO1	ss65611802			T/C		Sevane <i>et al.</i> , 2013
13	HNF4A	ss61961144	73576499	UTR	C/T		Sevane <i>et al.</i> , 2013
	PLTP	ss77832104	75428449	3'UTR	G/A		Williams <i>et al.</i> , 2009
14	DGAT1	K232A		E8	K>A	Lys/Ala	Grisart <i>et al.</i> , 2002
19	ACACA	ss64381883			G/A		Sevane <i>et al.</i> , 2011
	SLC2A4	ss62538460			G/A		Sevane <i>et al.</i> , 2011
	SREBF1	ss62543518			T/C		Sevane <i>et al.</i> , 2011
22	PPARG	ss62850198	57468357	5'UTR	A/G		Sevane <i>et al.</i> , 2011
	PRKAR2A	ss62837580	51717613		T/C		Sevane <i>et al.</i> , 2013
		ss62837667	51710370		T/C		
	SCAP	ss62839002	52816252		A/G		Sevane <i>et al.</i> , 2013
26	SCD1	g.10153 G>A		E5	A<G	Sinónimo	Taniguchi <i>et al.</i> , 2004
		g.10213 C>T		E5	T<C	Sinónimo	
		g.10329 T>C		E5	C<T	Val/Ala	
28	MYOZ1	ss77831945	29004608		T/C		Williams <i>et al.</i> , 2009
	SIRT1	ss61550598			G/A		Sevane <i>et al.</i> , 2013
29	SRPRA	4150			C/G		Medrano & Rincón, 2013

Ch: Cromosoma; A1/A2: Alelo 1/ Alelo 2; AA Aminoácido; ¹: Btau_4.0 genome assembly; En negrita ubicación en el gen, I: Intrón, E: Exón; UTR: Región no traducida.

Análisis estadísticos

Se estimaron las frecuencias alélicas de los SNP estudiados, se analizó el desequilibrio de ligamiento entre loci mediante una prueba de razón de verosimilitud exacta (prueba G), se examinó el equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) de cada locus estudiado por grupo genético usando una prueba exacta de Fisher, y se realizó un análisis de diferenciación génica utilizando pruebas de *F_{st}* entre los grupos considerando la hipótesis nula de que las frecuencias entre grupos eran iguales. Todos los análisis se realizaron en el software GENEPOP 4.7 (Rousset 2008).

RESULTADOS

El SNP SCD g.10153 está ligado a SCD g.10213, y ambos muestran ligamiento con SCD g.10329 (*P* = 0.0001). Asimismo, los SNP ss62837667 y ss62837580, localizados en el gen PRKAR2A, presentaron un ligamiento significativo (*P* = 0.0083). El análisis del equilibrio de H-W mostró desviaciones significativas en los loci HNF4 ss61961144 (*P* = 0.0001) y SCD g.10213 (*P* = 0.0383). Adicionalmente, se determinaron las frecuencias alélicas de 27 SNP analizados en la población de ganado Wagyu y Wagyu-cross (Tabla 2). La genotipificación mostró que los marcadores CPT1B ss65363345, FOXO1 ss65611802, INSIG2 93867, MEF2C ss65449641, PPARA ss65362714, SCAP

ss62839002 y SIRT1 ss61550598 fueron monomórficos en todos los grupos analizados, sin embargo, algunos resultaron monomórficos solo en ciertos grupos: ACACA ss64381883 e INSIG2 93461 en WAN, WBM y WBR; LPL ss65478732 en WHF; y SLC2A4 ss62538460 en WBR.

Tabla 2. Frecuencia del alélica en la población Wagyu por grupo genético.

Gen	ID SNP	A1/A2	Frecuencia alélica					
			WAG	WAN	WBM	WBR	WHF	General
			n = 39	n = 18	n = 12	n = 29	n = 13	n = 111
ACACA	ss64381883	G/A	0.9744	1.000	1.000	1.000	0.9615	0.9865
CPT1B	ss65363345	G/C	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
DGAT1	K232A	K>G	0.6923 ^a	0.3889 ^b	0.375 ^b	0.5345 ^{ab}	0.5385 ^{ab}	0.5827
FOXO1	ss65611802	T/C	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
HNF4A	ss61961144	T/C	0.1410	0.3056	0.2727	0.1379	0.2778	0.1934
IGF2R	ss77831885	G/A	0.8462 ^{ab}	0.75 ^b	0.7083 ^b	0.9138 ^a	0.8077 ^{ab}	0.8288
INSIG2	ss252452236	C/T	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
INSIG2	ss252452234	C/G	0.0132	0.000	0.000	0.000	0.0385	0.0091
LPL	ss65478732	T/C	0.0256	0.0278	0.0417	0.0517	0.000	0.0315
ME2FC	ss65449641	G/T	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
MEF2C	ss38329156	G/T	0.8718	0.7222	0.6667	0.7069	0.8846	0.7838
MYOZ1	ss77831945	T/C	0.4615 ^a	0.2647 ^{ab}	0.5000 ^{ab}	0.4444 ^a	0.1818 ^b	0.3960
PLTP	ss77832104	G/A	0.7727	0.800	0.8750	0.8269	0.6364	0.7849
PPARA	ss65362714	C/T	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
PPARG	ss62850198	A/G	0.2179	0.1667	0.3333	0.2069	0.1923	0.2162
PPARGC1A	c.1892+19	T>C	0.1282	0.2778	0.2083	0.2586	0.1154	0.1937
PRKAR2A	ss62837580	T/C	0.4615 ^b	0.6667 ^a	0.5417 ^{ab}	0.5345 ^{ab}	0.5385 ^{ab}	0.5315
PRKAR2A	ss62837667	T/C	0.1538 ^b	0.1667 ^b	0.4167 ^a	0.2143 ^{ab}	0.0769 ^b	0.1909
SCAP	ss62839002	A/G	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
SCD1 702	g.10153	A<G	0.6974	0.6389	0.5833	0.6724	0.6250	0.6619
SCD1 762	g.10213	T<C	0.7027	0.5938	0.6500	0.6724	0.8125	0.6800
SCD1 878	g.10329	C<T	0.6447 ^a	0.4167 ^b	0.5833 ^{ab}	0.6852 ^a	0.5000 ^{ab}	0.5926
SCD5	134718	C/T	0.2179 ^{ab}	0.3889 ^a	0.25 ^{ab}	0.1724 ^b	0.2083 ^{ab}	0.2364
SIRT1	ss61550598	G/A	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
SLC2A4	ss62538460	G/A	0.9744	0.9167	0.9583	1.0000	0.9615	0.9685
SREBF1	ss62543518	T/C	0.1154	0.1944	0.0833	0.1724	0.2692	0.1577
SRPRA	4150	C/G	0.141 ^{ab}	0.2500 ^a	0.2500 ^{ab}	0.0862 ^b	0.1538 ^{ab}	0.1577

A: Alelo; WAG: Wagyu, WAN: Wagyu x Angus. WBM: Wagyu x Beefmaster. WBR: Wagyu x Brangus. WHF: Wagyu x Hereford. Alelo en negrita: Previa asociación favorable ab: diferencia génica significativa. Alelo silvestre < alelo variante

Solo ocho SNP presentaron diferencia génica entre grupos. En DGAT1 ss77831745, WAG presentó la frecuencia más alta del alelo K (0.6923) y se encontró diferencia génica con WAN (0.3889) y WBM (0.3750) ($P = 0.0088$ y 0.0045 , respectivamente). En general en IGF2R ss77831885, se observó una alta segregación del alelo G, sin embargo, WBR presentó la frecuencia más alta (0.9138) y se encontró diferencia génica significativa respecto a WAN (0.75) y WBM (0.7083) ($P = 0.0399$ y 0.0354 , respectivamente). Respecto a MYOZ1 ss77831945, WHF tuvo la frecuencia más baja del alelo G (0.181), donde se observó una diferencia génica significativa con WAG y WBR ($P = 0.0262$ y 0.0370 , respectivamente). Las frecuencias en PRKAR2A ss62837580 aparentan ser iguales, sin embargo, se encontró una diferencia génica donde WAN, presentó mayor frecuencia del alelo T (0.666 7) respecto a WAG ($P = 0.048$ 6). En este mismo gen, ss62837667, la frecuencia del alelo T en WBM (0.4167) fue notoriamente más alta al resto y se observó diferencia respecto a WAG, WAN y WHF ($P = 0.0223$, 0.0428 y 0.0079 , respectivamente). En SCD g.10329, la frecuencia alélica más alta se observó en WBR (0.685) y WAG (0.645), donde se encontró una diferencia génica respecto a WAN (0.417) ($P = 0.0165$ y 0.024 , respectivamente). Respecto a SCD5 rs109937152 y SRPRA 4150 se observó una baja segregación de los alelos C, sin embargo, en ambos alelos, se encontró una diferencia génica entre WAN que mantuvo una frecuencia más alta (0.388 9 y 0.25) y WBR que mantuvo las frecuencias más bajas ($P = 0.029$ 5 y 0.040 2, respectivamente).

DISCUSIÓN

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK) se activa cuando hay disminuciones de ATP y por lo tanto aumentos de AMP o ADP. En respuesta, AMPK promueve vías catabólicas para generar más ATP e inhibe las vías anabólicas que la consumen (García y Shaw 2017). En los mamíferos, las subunidades α y β de AMPK tienen dos isoformas cada una, y la subunidad γ de AMPK tiene tres isoformas. Esto sugiere la presencia de 12 combinaciones potenciales de AMPK (Sang-Min 2016). Esta proteína, se ha relacionado a la oxidación de los FA en la mitocondria (Herms *et al.* 2015). Los SNP ss62837667 y ss62837580 se encuentran presente dentro del gen PRKAR2A el cual sintetiza la subunidad reguladora alfa de la proteína quinasa tipo II dependiente de AMPc que constituye a AMPK. En este estudio se encontró que los SNP están desequilibrio de ligamiento y diferencia génica entre grupos. Debido a su previa asociación y los resultados obtenidos en este estudio, ambos SNP son útiles para buscar variaciones en el perfil lipídico entre diferentes razas de ganado bovino. Múltiples áreas de la ciencia investigan desde distintos enfoques a esta proteína, lo que reafirma la importancia que tiene sobre el metabolismo, sin embargo, específicamente, no se tienen reportes de estos SNP asociados a FA en ganado bovino.

AMPK inhibe directamente a HNF4A. Este factor de transcripción regula la expresión de genes implicados en el transporte y metabolismo de la glucosa, la secreción de insulina, y la síntesis de ácidos grasos (FA) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado (Tucker *et al.* 2019). Cercano a este gen se encuentra el SNP HNF4A ss61961144, en la población Wagyu-Cross se observó desviaciones significativas en el equilibrio H-W, donde el alelo C, fue el que predominó. En ganado bovino español (Holstein, Simmental, Marchiniga, Avileña-Negra Iberica), se encontró una frecuencia aún más alta del alelo C y se encontró que este SNP influye en la actividad de la enzima isocitrato deshidrogenasa (ICDH), que está relacionada con el potencial oxidativo de las

fibras musculares para catabolizar los FA (Sevane *et al.* 2013). Recientemente se descubrió que HNF4A regula la expresión de SCD1 (Pan *et al.* 2021), el cual es un gen clave en metabolismo de MUFA, por lo que el SNP ss61961144 podría influir sobre la composición FA en carne bovina. Las previas asociaciones del gen y su función metabólica postulan a este SNP como candidato para el estudio de la arquitectura lipídica en la carne bovina.

La proteína de unión al elemento regulador de esterol (SREBP), se une a la membrana como factor de transcripción y activa genes que codifican las enzimas necesarias para la síntesis de colesterol, FA, triglicéridos y fosfolípidos (Eberlé *et al.* 2004). AMPK inhibe específicamente a SREBF1, la cual es una subunidad de SREBP. De igual manera, a altas concentraciones de esteroides, INSIG2 se une a SREBP para bloquear su función (Lee *et al.* 2020) (Figura 1). Por otra parte, SCAP actúa como chaperona de SREBP, la cual, en condiciones de bajas concentraciones de colesterol, induce la translocación desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi, lo que le permite regular los niveles celulares de triglicéridos y colesterol (Lee *et al.* 2020). En la población Wagyu-Cross, el SNP SREBF1 ss62543518, presentó una baja segregación del alelo T. A pesar de estar dentro de un regulador de la homeostasis de lípidos, ss62543518 no ha sido ampliamente estudiado, y no se ha asociado a FA. En ganado Holstein, se encontró el SNP rs41912290 en SREBF1 altamente vinculado a la composición de grasa en leche (Rincon *et al.* 2011). En la raza Hanwoo se encontró otro polimorfismo (inserción/delección) dentro de este gen, el cual se asoció a la composición de ácido esteárico (C18:0), ácido linoleico (C18:2n6) y PUFA (Bhuiyan *et al.* 2009). Esta inserción/delección también se ha asociado a múltiples FA en ganado canadiense, español y raza Simmental (Han *et al.* 2013, Xu *et al.* 2013, Gamarra *et al.* 2021). La raza Hanwoo y la Wagyu tienen ascendencia en común (Smith *et al.* 2009), por lo que los polimorfismos presentes dentro de SREBF1 son buenos candidatos para el estudio de FA en ganado. En el intrón dos de INSIG2 se encuentran los SNP ss252452236 y ss252452234 que se encuentran en desequilibrio de ligamiento. En ss252452236 no se encontró ningún alelo C, mientras que en ss252452234, la frecuencia del alelo C fue inferior a 0.01. En ganado Holstein, ambos alelos C se relacionaron a menor concentración de SFA y mayores de MUFA y PUFA en leche (Rincón *et al.* 2011). En ganado porcino, se encontró en INSIG2 el SNP c.-5527C>G con efecto sobre el contenido de ácido linoleico (C18:2) y ácido eicosanoico C20:0 FA en carne (Grzes *et al.* 2016). En la población Wagyu-Cross el SNP SCAP ss62839002 fue monomórfico con la fijación del alelo G. En ganado Holstein, Jersey, Asturiana de los valles y Avileña-Negra Ibérica se encontraron frecuencias del alelo A, y en carne de ganado español, se asoció a mayor concentración del ácido docosatetraenoico (22:4n-6) (Sevane *et al.* 2011, Sevane *et al.* 2013).

En la biosíntesis de FA, SREBP activa a ACACA y SCD (Figura 1). SCD sintetiza la proteína es Esteroil-CoA desaturasa. La variante SCD1 responde considerablemente a la dieta, desempeñando un papel fundamental en el metabolismo lipídico general y el equilibrio energético. Dentro de este gen, se analizaron los marcadores g.10153, g.10213 y g.10329, los cuales se encuentran en desequilibrio de ligamiento. En SCD g.10329 se encontró una diferencia génica donde WAG y WBR presentaron una frecuencia más alta del alelo C en comparación con WAN. Este SNP es el único no sinónimo, el cual ocasiona una sustitución Val/Ala en el aminoácido 293. Previamente Sánchez-Ramos *et al.* (2023) analizaron estos SNP en esta población Wagyu-Cross y encontraron múltiples efectos sobre múltiples FA. El desequilibrio de ligamiento entre los tres SNP de SCD1, la desviación en el equilibrio de H-W de SCD g.10213 y la asociación de estos SNP a

distintos FA, puede sugerir una selección sobre el haplotipo ATC de estos SNP en la población Wagyu-Cross. Estos SNP se han analizado en ganado australiano, coreano, italiano, y razas como Angus, Fleckvieh, Hanwoo, Holstein, Qinchuan y se ha encontrado un amplio rango en las frecuencias alélicas y similitudes entre las asociaciones a FA. Específicamente el alelo C de g.10329 se ha asociado a incrementos de MUFA ácido palmitoleico (C16:1n-7) y ácido oleico (C18:1n-6) y disminuciones ácido palmítico (C16:0) y ácido esteárico (C18:0) en carne y leche. SCD5 es la segunda isoforma del gen, la cual se expresa principalmente en el páncreas. En la población Wagyu-Cross, el SNP SCD5 ss252452202 se encontró una diferencia génica donde WAN presentó una frecuencia más alta del alelo C en comparación con WBR. En la raza Holstein, el alelo C de este SNP se asoció a menor deposición de SFA y mayor MUFA en leche (Rincón *et al.* 2011), por otro lado, en carne de ganado Hereford, el alelo T se asoció a mayor PUFA (Branda *et al.* 2014). Estas asociaciones concuerdan con la función de SCD, el cual cataliza la inserción de un doble enlace cis en la posición delta-9 en sustratos grasos de acil-CoA dando lugar al ácido palmítico (C16:1n-7) y ácido oleico (C18:1n-6) a partir de sus respectivos saturados (Sánchez-Ramos *et al.* 2023). ACACA es una enzima citosólica que cataliza la carboxilación de acetil-CoA a malonil-CoA, el cual es el primer paso de la biosíntesis de novo de FA. El SNP ss64381883 ha sido estudiado en razas españolas y Wagyu-Cross donde se ha encontrado una alta segregación del alelo G, sin embargo, no se han encontrado asociaciones a FA. Previamente se realizó un análisis en distintas razas donde ocho SNP dentro de ACACA, se asociaron a múltiples efectos en distintos FA (Zhang *et al.* 2010). Se han reportado varios SNP con efecto en la composición de FA en leche dentro de este gen (Pegolo *et al.* 2016, Azis *et al.* 2020, Kęsek-Wozniak *et al.* 2020). El malonil-CoA producto de ACACA inhibe a CPT1B la cual es una enzima ubicada en la membrana mitocondrial externa que transporta FA de cadena larga hacia las mitocondrias para la β -oxidación. El SNP CPT1B ss65363345 es monomórfico en la población Wagyu-Cross, previamente se reportó una baja frecuencia del alelo C en razas españolas (Sevane *et al.* 2013). Recientemente dentro de CPT1B, se encontraron dos SNP asociados a la grasa dorsal y al ácido araquidónico (C20:4n-6) en carne de ganado Simmental (He *et al.* 2022).

AMPK también regula diversos genes implicados en la captación de glucosa. SIRT1 es una desacetilasa dependiente de NAD⁺ que funciona como un sensor maestro de lipólisis. Es conocida por sus actividades de desacetilación y modulación de varias proteínas reguladoras de genes, como PGC-1 α y SREBP-1, así como por la activación de la oxidación de FA e inhibición de la lipogénesis (Gui *et al.* 2019). SIRT1 desacetila y modula la actividad de FOXO1, el cual es un factor de transcripción que es el objetivo principal de la señalización de la insulina y regula la homeostasis metabólica en respuesta al estrés oxidativo (Hadar *et al.* 2017). Ambos SNP analizados en estos genes resultaron monomórficos. Se han identificado dos SNP en SIRT1 y uno en FOXO1 asociados a grasa intramuscular (IMF) en ganado Qinchuan (Gui y Jia 2018, Gui *et al.* 2019).

La proteína codificada por el gen PPARGC1A es un coactivador transcripcional que regula los genes implicados en el metabolismo energético. Interactúa con PPARG, lo que permite la interacción de esta proteína con múltiples factores de transcripción, además proporciona un vínculo directo entre los estímulos fisiológicos externos y la regulación de la biogénesis mitocondrial (Charos *et al.* 2012). En el intrón 9 de este gen se encuentra el SNP c.1892+19, donde la población Wagyu-Cross presentó una frecuencia del alelo T visiblemente inferior en todos los

grupos genéticos. Previamente se reportó en esta población un efecto aditivo del alelo C a incrementos del ácido linoleico (C18:2n-6) (Sánchez-Ramos *et al.* 2023). En carne de ganado Holstein se encontró una frecuencia alélica similar, y el homocigoto CC se asoció a menores concentraciones de ácido palmítico (C16:0) y SFA en contraste con el heterocigoto (Bartoñ *et al.* 2016). En otro estudio el alelo C se asoció a menor rendimiento de la grasa en leche (Weikard *et al.* 2005). Otros estudios han confirmado la asociación entre este SNP y FA. Adicionalmente se han reportado otros SNP asociados a diferentes características en leche Holstein (Schennink *et al.* 2009, Lee *et al.* 2015). La función principal de MEF2C es actuar como activador de la transcripción dependiente de la ARN polimerasa II mediante su unión al ADN. Además, esta proteína, miembro de la familia de factores potenciadores de miocitos 2, presenta actividad de unión al dominio de caja HMG, interacción con histona desacetilasa y reconocimiento del elemento MEF2 en las regiones reguladoras de numerosos genes específicos del músculo (Yu y Guttridge 2018). Dentro de este gen se analizaron dos SNP, sin embargo, solo MEF2C ss38329156 fue polimórfico, con mayor frecuencia del alelo G. Previamente se reportó en esta población que el homocigoto GG redujo el ácido mirístico (C14:0) en comparación con el heterocigoto en carne Wagyu-Cross (Sánchez-Ramos *et al.* 2023). SLC2A4 permite la transferencia del enantiómero D del monosacárido hexosa glucosa del exterior de la membrana hacia el citosol. Dentro de este gen, en el SNP ss62538460 se encontró una frecuencia inferior al 5% del alelo A, previamente se reportó en esta población, que el heterocigoto GA está relacionado a menor contenido de SFA y mayor de MUFA y MUFA/SFA en comparación con GG (Sánchez-Ramos *et al.* 2023). En otros estudios se ha demostrado que algunos FA como el ácido oleico (C18:1) y el ácido linoleico (C18:2n-6) son potentes inhibidores de la expresión de SLC2A4/GLUT4 en células musculares (Poletto *et al.* 2015).

Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) son factores de transcripción activados por ligandos de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares (Figura 1). Dentro de esta familia se encuentra PPARA, el cual es uno de los principales reguladores de la oxidación de FA libres y el transporte de FA (Chiazza y Collino 2016). Al igual que en ganado español (Sevane *et al.* 2013), en este estudio, el SNP ss65362714 fue monomórfico en la población Wagyu-Cross, sin embargo, previamente se reportó polimorfismo en las razas Pasiega, Pirenaica, Asturiana de los Valles (Sevane *et al.* 2011). PPARG regula la diferenciación de adipocitos, y mejora la expresión de varios genes que codifican proteínas implicadas en el metabolismo de la glucosa y los lípidos (Ferst *et al.* 2020). Cerca de este gen se encuentra PPARG ss62850198, donde el alelo G se asoció previamente a incrementar PUFA omega-3 en razas españolas (Sevane *et al.* 2013, Sevane *et al.* 2014), en la población Wagyu-Cross se encontró alta segregación del alelo G muy similar a la reportada en las razas españolas. Dentro de PPARG existen otros SNP asociados a la composición de múltiples FA en carne de ganado coreano (Lee *et al.* 2015). PPARA regula directamente a PLTP el cual transfiere fosfolípidos de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Cerca de este gen se encuentra el PLTP ss77832104, donde el alelo G fue asociado a aumentar omega-6/omega-3 en carne de razas españolas (Dunner *et al.* 2013, Sevane *et al.* 2014); en ganado Wagyu-Cross se encontró una mayor segregación del alelo G y previamente se encontró un efecto aditivo del alelo G a la reducción de ácido palmítico (C16:0) (Sánchez-Ramos *et al.* 2023), este resultado es consistente con otro estudio, donde se encontró una relación entre el nivel de ARNm de PLTP y C16:0 y SFA (Qin *et al.* 2015).

En el exón 8 de DGAT1 se encuentra el marcador DGAT1 K232A, el cual es una sustitución de dinucleótidos ApA/GpC provocando un cambio en el aminoácido 232 K/A. En la población Wagyu-Cross se encontró diferencia génica, donde WAG presentó la mayor segregación del alelo K. Este marcador ha sido estudiado en múltiples razas y se ha encontrado gran variabilidad en la frecuencia alélica y asociaciones del alelo A al incremento de grasa en leche o IMF en carne. El conjunto de asociaciones reportadas muestra un comportamiento en el que el aumento de grasa en la leche o IMF en carne es gracias a los SFA, reduciendo así la proporción MUFA/SFA. DGAT1 participa en el metabolismo de glicerolipidos, sintetizando triglicéridos a partir de diacilglicerol y acil Co-A (Samuel *et al.* 2023). A su vez LPL cataliza la hidrólisis de los triglicéridos de los quilomicrones circulantes y VLDL (Lund *et al.* 2021). En el exón dos de LPL se encuentra el SNP ss65478732, el cual presentó en la población Wagyu-Cross una frecuencia del alelo T inferior al 5%. Estos valores se asemejan a lo reportado en múltiples razas; adicionalmente, en carne de razas españolas, se asoció el alelo T al aumento del ácido dihomo-gamma-linolénico neutro (20:3n-6) y ácido araquidónico (20:4n-6) (Sevane *et al.* 2011, Sevane *et al.* 2013, Sevane *et al.* 2014). Dentro del mismo exón 2, se han reportado dos SNP asociados a múltiples FA en IMF de ganado coreano (Oh *et al.* 2013).

Fuera de las rutas metabólicas mencionadas existen algunos genes que no intervienen directamente en el metabolismo de FA, pero se han relacionado a su composición. El gen IGF2R interviene en el transporte de enzimas lisosomales fosforiladas desde el complejo de Golgi y la superficie celular a los lisosomas. El SNP IGF2R ss77831885 se asoció previamente en esta población Wagyu-Cross a la concentración de C16:0, siendo el heterocigoto el que presentó menor concentración respecto con el homocigoto AA (Sánchez-Ramos *et al.* 2023). En este estudio se encontró alta segregación del alelo G y diferencia génica, siendo WBR el que presentó mayor segregación del alelo G en comparación con WAN y WBM. En carne de razas españolas este polimorfismo fue asociado al sabor de la carne (Dunner *et al.* 2013, Sevane *et al.* 2014). MYOZ1 es una proteína de unión de actinina, c-filamina y teletonina de las líneas Z del músculo esquelético y se expresado principalmente en el músculo esquelético (Ma *et al.* 2015). En el SNP ss77832104 se encontró diferencia génica, siendo WAG y WBR los grupos con mayor segregación del alelo T en comparación con WHF. Recientemente se reportó en esta población que el homocigoto CC contiene mayores niveles de ácido heptadecenoico (C17:1n-8) en comparación con el homocigoto TT (Sánchez-Ramos *et al.* 2023). El producto de SRPRA participa en la dirección y translocación de proteínas secretoras y de membrana nacientes a la membrana del retículo endoplásmico, lo que ayuda al control espacial de la síntesis de proteínas (Kim *et al.* 2016). En el marcador SRPRA 4150 se encontró una baja segregación del alelo C en todos los grupos, además se encontró diferencia génica, siendo WAN el que presenta mayor segregación del alelo C en comparación con WBR. En otro estudio se encontró una asociación entre los homocigotos CC a mayores niveles de MUFA, menores de SFA y otros aspectos de interés (Medrano y Rincón 2013). Otro SNP dentro del mismo SRPRA se asoció a efectos similares a los reportados (Branda *et al.* 2014).

La composición de los FA en la carne es un factor determinante en la calidad sensorial (Frank *et al.* 2016) y nutricional (Vela-Vásquez *et al.* 2021). Desde el punto de vista nutricional el alto consumo de SFA se asocia a enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes entre otras (Bouvard *et al.* 2015, Mota *et al.* 2021). Por otro lado, los MUFA se asocian positivamente con la calidad sensorial (Khan

et al. 2015) y beneficios de la salud del consumidor (Vela-Vásquez *et al.* 2021). En general los MUFA producen efectos benéficos que conducen a la prevención del cáncer, enfermedades autoinmunes e inflamatorias (Wang *et al.* 2020). Entre ellos, el ácido palmitoleico (C16:1n-7) y ácido oleico (C18:1n-9) son de gran importancia en la composición de MUFA en la carne. Los aumentos de PUFA se asocian principalmente a una disminución en los niveles de colesterol en sangre y una reducción en la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, una dieta alta ω -6 y deficiente de ω -3, también contribuye a un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares al promover un estado protrombótico y proinflamatorio que predispone a trastornos, tales como como hipertensión y disfunción neurológica (Wood y Enser 2017).

Recientemente en la población Wagyu-Cross se asoció el marcador SLC2A4 ss62538460 a las proporciones de SFA y MUFA llegando a ser un marcador destacable, sin embargo, se necesitan otros análisis de asociación para comprobar su efecto. Como en el caso de SLC2A4 ss62538460 existen otros cinco marcadores que también necesitan validación (Sánchez-Ramos *et al.* 2023). En el gen SREBF1 se ha identificado un polimorfismo que no se ha analizado en la raza Wagyu, pero si en Hanwoo, el cual se ha asociado a ácido esteárico (C18:0), ácido linoleico (C18:2n-6) y PUFA. Existen otros genes como ACACA, PPARG, LPL y SRPR que albergan otros polimorfismos que se han asociado a algún FA, pero no se han analizado en ganado Wagyu. Generalmente en las estrategias de selección se busca mejorar el perfil lipídico junto con el aumento de IMF. Sin embargo, hay que dejar en claro que se tratan de características diferentes. DGAT1 K232A es un marcador que se ha asociado a IMF en múltiples razas, el incremento en el IMF se ve principalmente por SFA, disminuyendo la proporción de MUFA. Existen otros SNP con asociaciones de FA en leche y que aún no se han estudiado en carne que podrían ser útiles para mejorar las proporciones. El uso de marcadores con efectos sobre FA en la carne permite identificar como se distribuyen las frecuencias de alelos favorables en los distintos grupos de cruces y predecir la efectividad de cruces en las características de interés. Esta herramienta se puede utilizar en cualquier etapa de vida del animal, permitiendo ahorrar costos y tiempo durante el intervalo generacional. Sin embargo, es necesario validar estos marcadores en la raza Wagyu y sus cruces, para cerciorar que los SNP reportados en otras razas, también sean válidas en ésta.

CONCLUSIONES

De los 27 SNP analizados en la población Wagyu-Cross, se encontraron 20 SNP polimórficos, de los cuales ocho de ellos presentaron una diferencia génica entre grupos, y de estos, cinco han sido asociados a FA. Cuatro de los ocho SNP con diferencia génica se encontraron entre WAN y WBR, y tres entre WAG y WAN, colocando a WAN como el grupo con mayor diferencia al resto. La frecuencia alélica del alelo C en SCD1 g.10329 fue mayor en WAG y WBR. En general las frecuencias alélicas de los grupos genéticos de la población Wagyu-cross, no muestran grandes diferencias. El marcador. SCD1 g.10329 es un excelente marcador que, debido a su respaldo, es útil para MAS, y para inferir algunas características de la carne. Adicionalmente se propone a MYOZ1 ss77831945, IGF2R ss77831885, DGAT1 K232A, SCD5 ss252452202, SLC2A4 ss62538460, PPARGC1A c.1892+19 y PLTP ss77832104 a someterse a pruebas de asociación a FA, debido a que tienen cualidades para ser implementados en MAS, sin embargo, necesita cerciorarse su efecto.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen intereses en competencia.

LITERATURA CITADA

- Azis R, Jakaria, Anggraeni A, Gunawan A (2020) Acetyl-CoA carboxylase alpha gene polymorphism and its association with milk fatty acid of Holstein Friesian using real-time PCR method. *Tropical Animal Science Journal* 43: 306-313. <https://doi.org/10.5398/tasj.2020.43.4.306>
- Bartoň L, Bureš D, Kott T, Řehák D (2016) Associations of polymorphisms in bovine DGAT1, FABP4, FASN, and PPARGC1A genes with intramuscular fat content and the fatty acid composition of muscle and subcutaneous fat in Fleckvieh bulls. *Meat Science* 114: 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2015.12.004>
- Bhuiyan MSA, Yu SL, Jeon JT, Yoon D, Cho YM, Park EW, Kim KS, Lee JH (2009) DNA polymorphisms in SREBF1 and FASN genes affect fatty acid composition in Korean cattle (Hanwoo). *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 22: 765-773. <https://doi.org/10.5713/ajas.2009.80573>
- Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Mattock H, Straif K (2015) Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology* 16: 1599-1600. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00444-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00444-1)
- Bovenhuis H, Visker MHPW, Poulsen NA, Sehested J, Van Valenberg HJF, Van Arendonk JAM, Larsen LB, Buitenhuis AJ (2016) Effects of the diacylglycerol o-acyltransferase 1 (DGAT1) K232A polymorphism on fatty acid, protein, and mineral composition of dairy cattle milk. *Journal of Dairy Science* 99: 3113-3123. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10462>
- Branda Sica A, Ravagnolo O, Brito G, Baldi F, LaManna A, Banchero G, Navajas EA, Rincón G, Medrano JF (2014) Evaluación de panel SNP en genes candidatos de vías metabólicas para carne en hereford. *Archivos de Zootecnia* 63: 73-84. <https://doi.org/10.4321/S0004-05922014000100008>
- Calder PC (2015) Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 39: 18S-32S. <https://doi.org/10.1177/0148607115595980>
- Chang HC, Guarente L (2014) SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 25: 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.12.001>
- Charos AE, Reed BD, Raha D, Szekely AM, Weissman SM, Snyder M (2012) A highly integrated and complex PPARGC1A transcription factor binding network in HepG2 cells. *Genome Research* 22: 1668-1679. <https://doi.org/10.1101/gr.127761.111>
- Chiazza F, Collino M (2016) Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in glucose control, molecular nutrition and diabetes. Academic Press. pp. 105-114. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801585-8.00009-9>
- Dunner S, Sevane N, Garcia D, Levéziel H, Williams JL, Mangin B, Valentini A (2013) Genes involved in muscle lipid composition in 15 European *Bos taurus* breeds. *Animal Genetics* 44: 493-501. <https://doi.org/10.1111/age.12044>
- Eberlé D, Hegarty B, Bossard P, Ferré P, Foulle F (2004) SREBP transcription factors: Master regulators of lipid homeostasis. *Biochimie* 86: 839-848. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.09.018>
- Ferst JG, Rovani MT, Dau AMP, Gasperin BG, Antoniazzi AQ, Bordignon V, Oliveira DE, Gonçalves PBD, Ferreira R (2020) Activation of PPARG inhibits dominant follicle development in cattle. *Theriogenology* 142: 276-283. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.10.032>

- Frank D, Ball A, Hughes J, Krishnamurthy R, Piyasiri U, Stark J (2016) Sensory and flavor chemistry characteristics of Australian beef: Influence of intramuscular fat, feed, and breed. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 64: 4299-4311. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00160>
- Gamarra D, Aldai N, Arakawa A, De-Pancorbo MM, Taniguchi M (2021) Effect of a genetic polymorphism in SREBP1 on fatty acid composition and related gene expression in subcutaneous fat tissue of beef cattle breeds. *Animal Science Journal* 92: e13521. <https://doi.org/10.1111/asj.13521>
- Garcia D, Shaw RJ (2017) AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Molecular Cell* 66: 789-800. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.05.032>
- Gotoh T, Nishimura T, Kuchida K, Mannen H (2018) The Japanese wagyu beef industry: current situation and future prospects - A review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 31: 933-950. <https://doi.org/10.5713/ajas.18.0333>
- Grisart B, Coppieters W, Farnir F, Karim L, Ford C, Berzi P (2002) Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: Identification of a missense mutation in the bovine DGAT1 gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Research* 12: 222-231. <https://doi.org/10.1101/gr.224202>
- Grzes M, Sadkowski S, Rzewuska K, Szydlowski M, Switonski M (2016) Pig fatness in relation to FASN and INSIG2 genes polymorphism and their transcript level. *Molecular Biology Reports* 43: 381-389. <https://doi.org/10.1007/s11033-016-3969-z>
- Gui LS, Jia JL (2018) Effect of single nucleotide polymorphisms in the UCP3 and FOXO1 genes on carcass quality traits in Qinchuan cattle. *Journal of Animal and Feed Sciences* 27: 301-306. <https://doi.org/10.22358/jafs/97366/2018>
- Gui LS, Raza SHA, Sun YG, Khan R, Ullah I, Han YC (2019) Detection of polymorphisms in the promoter of bovine SIRT1 gene and their effects on intramuscular fat content in Chinese indigenous cattle. *Gene* 700: 47-51. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.03.022>
- Hadar A, Gozes I, Gurwitz D (2017) RGS2 and SIRT1 link renin angiotensin aldosterone system to alzheimer's disease. In: Gozes I (ed) *Neuroprotection in Alzheimer's disease*. Academic Press. pp. 239-251. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803690-7.00012-0>
- Han C, Vinsky M, Aldai N, Dugan MER, McAllister TA, Li C (2013) Association analyses of DNA polymorphisms in bovine SREBP-1, LXR α , FADS1 genes with fatty acid composition in Canadian commercial crossbred beef steers. *Meat Science* 93: 429-436. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2012.10.006>
- Hasan N, Choudhary S, Naaz N, Sharma N, Laskar RA (2021) Recent advancements in molecular marker-assisted selection and applications in plant breeding programmes. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology* 19: 128. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00231-1>
- He W, Gao M, Yang R, Zhao Z, Mi J, Sun H, Xiao H, Fang X (2022) The effect of CPT1B gene on lipid metabolism and its polymorphism analysis in chinese simmental cattle. *Animal Biotechnology* 33: 1428-1440. <https://doi.org/10.1080/10495398.2021.1904966>
- Herms A, Bosch M, Reddy BJN, Schieber NL, Fajardo A, Rupérez C (2015) AMPK activation promotes lipid droplet dispersion on deetyrosinated microtubules to increase mitochondrial fatty acid oxidation. *Nature Communications* 6: 7176. <https://doi.org/10.1038/ncomms8176>
- Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, Kawashima M, Ishiguro-Watanabe M (2023) KEGG for taxonomy-based analysis of pathways and genomes. *Nucleic Acids Research* 51(D1): D587-D592. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac963>
- Kęsek-Woźniak MM, Wojtas E and Zielak-Steciwo AE (2020) Impact of SNPs in ACACA, SCD1, and DGAT1 genes on fatty acid profile in bovine milk with regard to lactation phases. *Animals* 10: 997. <https://doi.org/10.3390/ani10060997>
- Khan MI, Jo C, Tariq MR (2015) Meat flavor precursors and factors influencing flavor precursors - A systematic review. *Meat Science* 110: 278-284. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2015.08.002>

- Kim BK, Yoo HI, Choi K, Lee AR, Yoon SK (2016) Regulation of SRPR expression by miR-330-5p controls proliferation of mouse epidermal keratinocyte. *PLoS ONE* 11: e0164896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164896>
- Kong HS, Oh JD, Lee JH, Yoon DH, Choi YH, Cho BW, Lee HK, Jeon GH (2007) Association of sequence variations in DGAT1 gene with economic traits in Hanwoo (Korea Cattle). *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 20: 817-820. <https://doi.org/10.5713/ajas.2007.817>
- Koren D, Palladino A (2016) Hypoglycemia, Genetic diagnosis of endocrine disorders. 2nd Edition, Academic Press 31-75. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800892-8.00003-8>
- Lee JY, Ha JJ, Park YS, Yi JK, Lee S, Mun S, Han K, Kim JJ, Kim HJ, Oh DY (2015) Relationship between single nucleotide polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and fatty acid composition in Korean native cattle. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 29: 184-194. <https://doi.org/10.5713/ajas.15.0502>
- Lee SH, Lee JH, Im SS (2020) The cellular function of SCAP in metabolic signaling. *Experimental and Molecular Medicine* 52: 724-729. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-0430-0>
- Li C, Aldai N, Vinsky M, Dugan MER, McAllister TA (2012) Association analyses of single nucleotide polymorphisms in bovine stearoyl-CoA desaturase and fatty acid synthase genes with fatty acid composition in commercial cross-bred beef steers. *Animal Genetics* 43: 93-97. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2011.02217.x>
- Li X, Ekerljung M, Lundström K, Lundén A (2013) Association of polymorphisms at DGAT1, leptin, SCD1, CAPN1 and CAST genes with color, marbling and water holding capacity in meat from beef cattle populations in Sweden. *Meat Science* 94: 153-158. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2013.01.010>
- Medrano JF, Rincon G (2008) Snps associated with fatty acid composition of bovine meat and milk. Patent Application Publication US 2011/0045469 A1.
- Mota JDO, Guillou S, Pierre F, Membré JM (2021) Public health risk-benefit assessment of red meat in France: Current consumption and alternative scenarios. *Food and Chemical Toxicology* 149: 111994. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.111994>
- Motoyama M, Sasaki K, Watanabe A (2016) Wagyu and the factors contributing to its beef quality: A Japanese industry overview. *Meat Science* 120: 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2016.04.026>
- Narukami T, Sasazaki S, Oyama K, Nogi T, Taniguchi M, Mannen H (2011) Effect of DNA polymorphisms related to fatty acid composition in adipose tissue of Holstein cattle. *Animal Science Journal* 82: 406-411. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2010.00855.x>
- Näslund J, Fikse WF, Pielberg GR, Lundén A (2008) Frequency and effect of the bovine Acyl-CoA:Diacylglycerol acyltransferase 1 (DGAT1) K232A polymorphism in Swedish dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 91: 2127-2134. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0330>
- Nierenberg AA, Ghaznavi SA, Sande Mathias I, Ellard KK, Janos JA, Sylvia LG (2018) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha as a novel target for bipolar disorder and other neuropsychiatric disorders. *Biological Psychiatry* 83: 761-769. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.12.014>
- Oh DY, La B, Lee YS, Byun Y, Lee J, Yeo G, Yeo J (2013) Identification of novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the lipoprotein lipase (LPL) gene associated with fatty acid composition in Korean cattle. *Molecular Biology Reports* 40: 3155-3163. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-2389-y>
- Oh DY, Lee YS, Yeo JS (2011) Identification of the SNP (single nucleotide polymorphism) of the stearoyl-CoA desaturase (SCD) associated with unsaturated fatty acid in Hanwoo (Korean cattle). *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 24: 757-765. <https://doi.org/10.5713/ajas.2011.10410>
- Ohsaki H, Tanaka A, Hoashi S, Sasazaki S, Oyama K, Taniguchi M, Mukai F, Mannen H (2009) Effect of SCD and SREBP genotypes on fatty acid composition in adipose tissue of Japanese black cattle herds. *Animal Science Journal* 80: 225-232. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2009.00638.x>

- O'Quinn TG, Woerner DR, Engle TE, Chapman PL, Legako JF, Brooks JC, Belk KE, Tatum JD (2016) Identifying consumer preferences for specific beef flavor characteristics in relation to cattle production and postmortem processing parameters. *Meat Science* 112: 90-102. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2015.11.001>
- Pan G, Cavalli M, Wadelius C (2021) Polymorphisms rs55710213 and rs56334587 regulate SCD1 expression by modulating HNF4A binding. *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms* 1864: 194724. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2021.194724>
- Pegolo S, Cecchinato A, Mele M, Conte G, Schiavon S, Bittante G (2016) Effects of candidate gene polymorphisms on the detailed fatty acids profile determined by gas chromatography in bovine milk. *Journal of Dairy Science* 99: 4558-4573. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10420>
- Poletto AC, Furuya DT, David-Silva A, Ebersbach-Silva P, Corrêa-Giannella ML, Passarelli M, Passarelli M, Machado UF (2015) Oleic and linoleic fatty acids downregulate Slc2a4/GLUT4 expression via NFκB and SREBP1 in skeletal muscle cells. *Molecular and Cellular Endocrinology* 401: 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.12.001>
- Qin W, Liang CN, Guo X, Chu M, Pei J, Bao PJ, Wu XY, Li TK, Yan P (2015) PPARα signal pathway gene expression is associated with fatty acid content in yak and cattle longissimus dorsi muscle. *Genetics and Molecular Research* 14: 14469-14478. <https://doi.org/10.4238/2015.November.18.9>
- Rincon G, Islas-Trejo A, Castillo AR, Bauman DE, German BJ, Medrano JF (2012) Polymorphisms in genes in the SREBP1 signalling pathway and SCD are associated with milk fatty acid composition in Holstein cattle. *Journal of Dairy Research* 79: 66-75. <https://doi.org/10.1017/S002202991100080X>
- Rousset (2008) Genepop'007: a complete reimplementation of the Genepop software for Windows and Linux. *Molecular Ecology Resources* 8: 103-106. <https://doi.org/10.1111/j.1471-8286.2007.01931.x>
- Samuel B, Dadi H, Dinka H (2023) Effect of the DGAT1 K232A mutation and breed on milk traits in cattle populations of Ethiopia. *Frontiers in Animal Science* 4: 1096706. <https://doi.org/10.3389/fanim.2023.109670>
- Sánchez-Ramos LE, Sifuentes-Rincón AM, Magaña-Monforte JG, Moreno-Medina VR, Parra-Bracamonte GM (2023) Polimorfismos en genes candidatos a la composición de ácidos grasos y su efecto en carne Wagyu-Cross. *Revista MVZ Córdoba* 28: e3090. <https://doi.org/10.21897/rmvz.3090>
- Sayers EW, Bolton EE, Brister JR, Canese K, Chan J, Comeau DC, Sherry ST (2023). Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Research* 51(D1): D29-D38. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1032>
- Schennink A, Bovenhuis H, Léon-Kloosterziel KM, Van Arendonk JAM, Visker MHPW (2009) Effect of polymorphisms in the FASN, OLR1, PPARGC1A, PRL and STAT5A genes on bovine milk-fat composition. *Animal Genetics* 40: 909-916. doi: 10.1111/j.1365-2052.2009.01940.x
- Sevane N, Armstrong E, Cortés O, Wiener P, Wong RP, Dunner S (2013) Association of bovine meat quality traits with genes included in the PPARG and PPARGC1A networks. *Meat Science* 94: 328-335. doi: 10.1016/j.meatsci.2013.02.014
- Sevane N, Crespo I, Cañón J, Dunner S (2011) A Primer-Extension Assay for simultaneous use in cattle Genotype Assisted Selection, parentage and traceability analysis. *Livestock Science* 137: 141-150. doi: 10.1016/j.livsci.2010.10.011
- Sevane N, Levéziel H, Nute GR, Sañudo C, Valentini A, Williams J, Dunner S (2014) Phenotypic and genotypic background underlying variations in fatty acid composition and sensory parameters in European bovine breeds. *Journal of Animal Science and Biotechnology* 5: 20. <https://doi.org/10.1186/2049-1891-5-20>
- Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, Nastou KC, Mehryary F, Hachilif R, Jensen LJ (2023) The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any

- sequenced genome of interest. *Nucleic Acids Research* 51(D1): D638–D646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
- Smith SB, Gill CA, Lunt DK, Brooks MA (2009) Regulation of fat and fatty acid composition in beef cattle. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 22: 1225-1233. <https://doi.org/10.5713/ajas.2009.r.10>
- Taniguchi M, Utsugi T, Oyama K, Mannen H, Kobayashi M, Tanabe Y, Ogino A, Tsuji S (2004) Genotype of stearoyl-CoA desaturase is associated with fatty acid composition in Japanese Black cattle. *Mammalian Genome* 15: 142-148. <https://doi.org/10.1007/s00335-003-2286-8>
- Thaller G, Kühn C, Winter A, Ewald G, Bellmann O, Wegner J, Zühlke H, Fries R (2003) DGAT1, a new positional and functional candidate gene for intramuscular fat deposition in cattle. *Animal Genetics* 34: 354-357 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2052.2003.01011.x>
- The UniProt Consortium (2023) UniProt: the universal protein knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Research* 51(D1): D523-D531. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1099>
- Tucker S, Philipson L, Naylor R (2019) The role of monogenic diabetes in pediatric type II diabetes, *Pediatric Type II Diabetes*. Elsevier. pp. 25-35. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55138-0.00005-X>
- Tyagi S, Gupta P, Saini A, Kaushal C, Sharma S (2011) The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research* 2: 246-240. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.90879>
- Urtnowski P, Oprzadek J, Pawlik A, Dymnicki E (2011) The DGAT-1 Gene Polymorphism is informative QTL marker for meat quality in beef cattle. *Macedonian Journal of Animal Science* 1: 3-8. <https://doi.org/10.54865/mjas111003u>
- Vázquez-Mosquera JM, Fernandez-Novo A, De Mercado E, Vázquez-Gómez M, Gardon JC, Pesántez-Pacheco JL, Astiz S (2023) Beef nutritional characteristics, fat profile and blood metabolic markers from purebred Wagyu, crossbred Wagyu and crossbred European steers raised on a fattening farm in Spain. *Animals* 13: 864. <https://doi.org/10.3390/ani13050864>
- Vela-Vásquez DA, Sifuentes-Rincón AM, Delgado-Enciso I, Delgado-Enciso OG, Ordaz-Pichardo C, Arellano-Vera W, Treviño-Alvarado V (2021) Improvement of serum lipid parameters in consumers of Mexican Wagyu-Cross beef: A randomized controlled trial. *Journal of Food Science* 86: 2713-2716. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15739>
- Wang C, Wang S, He X, Wu L, Li Y, Guo J (2020) Combination of spectra and texture data of hyperspectral imaging for prediction and visualization of palmitic acid and oleic acid contents in lamb meat. *Meat Science* 169: 108194. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2020.108194>
- Warfel JD, Bermudez EM, Mendoza TM, Ghosh S, Zhang J, Elks CM (2016) Mitochondrial fat oxidation is essential for lipid-induced inflammation in skeletal muscle in mice. *Scientific Reports* 6: 37941. <https://doi.org/doi:10.1038/srep37941>
- Weikard R, Kühn C, Goldammer T, Freyer G, Schwerin M (2005) The bovine PPARGC1A gene: Molecular characterization and association of an SNP with variation of milk fat synthesis. *Physiological Genomics* 21: 1-13. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00103.2004>
- Williams JL, Dunner S, Valentini A, Mazza R, Amarger V, Checa ML (2009) Discovery, characterization and validation of single nucleotide polymorphisms within 206 bovine genes that may be considered as candidate genes for beef production and quality. *Animal Genetics* 40: 486-491. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.01874.x>
- Winther AML, Kristensen KK, Kumari A, Ploug M (2021) Expression and one-step purification of active LPL contemplated by biophysical considerations. *Journal of Lipid Research* 62: 100149. <https://doi.org/10.1016/J.JLR.2021.100149>
- Wolk A (2017) Potential health hazards of eating red meat. *Journal of Internal Medicine* 281: 106-122. <https://doi.org/10.1111/joim.12543>

- Wood JD, Enser M (2017) Manipulating the fatty acid composition of meat to improve nutritional value and meat quality. New aspects of meat quality: From genes to ethics. Woodhead Publishing. pp. 501-535. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100593-4.00023-0>
- Wu XX, Yang ZP, Shi XK, Li JY, Ji DJ, Mao YJ, Chang LL, Gao HJ (2012) Association of SCD1 and DGAT1 SNPs with the intramuscular fat traits in Chinese Simmental cattle and their distribution in eight Chinese cattle breeds. Molecular Biology Reports 39: 1065-1071. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-0832-0>
- Xu L, Zhang LP, Yuan ZR, Guo LP, Zhu M, Gao X Gao HJ, Li JY, Xu SZ (2013) Polymorphism of SREBP1 is associated with beef fatty acid composition in Simmental bulls. Genetics and Molecular Research 12: 5802-5809. <https://doi.org/10.4238/2013.November.22.7>
- Yu PY, Guttridge DC (2018) Dysregulated myogenesis in rhabdomyosarcoma. Current Topics in Developmental Biology. Academic Press. 126: 285-297 <https://doi.org/10.1016/BS.CTDB.2017.10.007>
- Zhang S, Knight TJ, Reecy JM, Wheeler TL, Shackelford SD, Cundiff LV, Beitz DC (2010) Associations of polymorphisms in the promoter I of bovine acetyl-CoA carboxylase- α gene with beef fatty acid composition. Animal Genetics 41: 417-420. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.02006.x>