

LA VARIABILIDAD DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA MELANOCORTINA 1 DETERMINA EL PATRÓN DE PIGMENTACIÓN DE LAS CABRAS MURCIANO-GRANADINAS

Guan¹, D., Martínez², A., Delgado², J.V., Landi³, V., Luigi-Sierra¹, M.G., Jordana⁴, J., Such⁴, X. y Amills^{1,4}, M.

¹Centre de Recerca en Agrigenòmica (CRAG), CSIC-IRTAUAB-UB. ²Universidad de Córdoba. ³Università degli Studi di Bari Aldo Moro. ⁴Universitat Autònoma de Barcelona; marcel.amills@uab.cat

INTRODUCCIÓN

En la raza caprina Murciano-Granadina (MG), se reconocen oficialmente dos patrones de pigmentación negra y marrón. En un estudio anterior (Fontanesi *et al.*, 2009), la secuenciación del gen del receptor de melanocortina 1 (*MC1R*) reveló que una mutación no-sinónima (c.801C>G, p.Cys267Trp) está estrechamente asociada con la coloración negra y marrón de las cabras Murciano-Granadinas. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue bajo (N = 28) y no se investigó la existencia de determinantes genéticos adicionales a nivel de todo el genoma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha fenotipado la coloración de 529 cabras MG (391 negras y 138 marrones) mediante inspección visual. Dichas cabras se han genotipado con el Goat SNP50 BeadChip (Illumina) que contiene 53.347 SNPs. Se ha empleado el paquete informático PLINK v1.9 (Purcell *et al.*, 2007) para filtrar los SNPs y posteriormente se ha realizado un GWAS con el paquete informático GEMMA (Zhou & Stephens, 2012). A continuación, se ha realizado una corrección para múltiples tests mediante una estrategia basada en la aproximación del *false discovery rate* (Benjamini & Hochberg, 1995). Asimismo, se han usado dos pares de cebadores para amplificar la región codificante del gen *MC1R* a partir del DNA de 9 cabras MG negras y 13 marrones. La secuenciación se ha realizado con el kit BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit v1.1 (Applied Biosystems). El genotipado de la mutación c.801C>G se ha llevado a cabo con un ensayo TaqMan. Las reacciones de amplificación se han efectuado en placas de 96 pocillos y se han analizado en un equipo de PCR en tiempo real 7900-HT (Applied Biosystems).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El GWAS ha permitido detectar una asociación muy significativa entre una región del cromosoma 18 que comprende el gen *MC1R* y la coloración (q -valor = $1,34 \times 10^{-19}$). La secuenciación de Sanger de la región codificante del gen *MC1R* en cabras MG negras y marrones ha facilitado la identificación de una mutación no sinónima c.801C>G (p.Cys267Trp) que segrega muy estrechamente con el color de la capa. El genotipado de 49 cabras MG marrones y 41 negras con un ensayo TaqMan ha confirmado esta asociación. De hecho, todas las cabras marrones son CC mientras que las negras son GG o GC (q -valor = $2,91 \times 10^{-25}$). Los datos obtenidos indican que la variante G sería una mutación dominante que implicaría una ganancia de función. Nuestra hipótesis es que la sustitución de Cys por Trp destruye un enlace disulfuro, provocando un cambio en la conformación tridimensional del receptor MC1R que da como resultado una síntesis aumentada de eumelanina. Los resultados de este trabajo confirman plenamente los resultados obtenidos anteriormente por Fontanesi *et al.* (2009)

CONCLUSIÓN

La coloración negra y marrón de las cabras Murciano-Granadina se explica por una única mutación no sinónima c.801C>G (p.Cys267Trp) en el gen *MC1R* que, muy probablemente, altere su estructura tridimensional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

• Benjamini, Y. & Hochberg, Y. 1995. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 57: 289-300. • Fontanesi *et al.* 2009. BMC Genet. 10: 47 • Purcell *et al.* 2007. Am J Hum Genet. 81: 559-75 • Zhou, X. & Stephens, M. 2012. Nat. Genet. 44: 821-4.

Agradecimientos: esta investigación ha sido financiada con los proyectos AGL2016-76108-R (Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades-Agencia Estatal de Investigación) y PID2019-105805RB-I00 (Ministerio de Ciencia e Innovación- Agencia Estatal de Investigación).