

## **Análisis de las marcas de metilación en el genoma del vacuno lechero**

*Adrián López-Catalina<sup>1,2</sup>, Alex Bach<sup>3</sup>, Mónica Gutiérrez-Rivas<sup>2</sup>, Óscar González-Recio<sup>1,2</sup>.*

<sup>1</sup> *Departamento de Mejora Genética Animal, Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria (INIA-CSIC), Crta. de la Coruña km 7.5, 28040, Madrid, España.*

*alopez.catalina@inia.csic.es*

<sup>2</sup> *Departamento de Producción Agraria, Escuela Técnica Superior de Ingeniería Agronómica, Alimentaria Y de Biosistemas, Universidad Politécnica de Madrid, Ciudad Universitaria s/n, 28040, Madrid, España*

<sup>3</sup> *Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA) and Institut de Recerca i Tecnologia Agroalimentàries, IRTA-Unitat de Remugants, Barcelona, Spain*

### **Abstract**

La epigenética comprende los cambios heredables que no estén relacionados con un cambio en la secuencia nucleotídica de los seres vivos. Estudiar el efecto de estas marcas epigenéticas y cómo interactúan con el genoma puede ayudarnos a aliviar algunos retos actuales como la eficiencia productiva o la tolerancia al estrés térmico. En particular, las metilaciones son un tipo de marca epigenética que no está asociada a un locus concreto, sino que suele aparecer en las regiones ricas en enlaces citosina-fosfato-guanina (CpG) y está relacionada con silenciamiento génico o represión transcripcional cuando se encuentra en regiones promotoras o con relevancia para la transcripción, y sin embargo provoca un aumento de la expresión o activación génica si la marca está en el cuerpo del gen. En el caso de la producción animal, las marcas epigenéticas podrían explicar parte del error de las predicciones de los valores genéticos al estar relacionadas con una alteración del fenotipo esperado no provocado por el ambiente ni por la genética del animal y por tanto no estar tomada en consideración en las ecuaciones de los modelos.

En este trabajo se secuenciaron 22 vacas lecheras de la raza Holstein de la granja Blanca de los Pirineos utilizando tecnología de nanoporos y partiendo de muestras de sangre. Se analizó el patrón de metilación de estas muestras utilizando el software Nanopolish. Todas las vacas disponían de un fenotipo de consumo y producción de leche diaria, además de todos los caracteres del control lechero oficial.

Se detectaron un total de 21.435.703 regiones metiladas en las 22 muestras de las cuales 17.632 aparecen en un 80% de ellas. Una vez eliminados elementos no cromosómicos, el resultado es de 4.659 regiones.

Se estudió la asociación entre las 4.659 regiones metiladas que pasaron el filtrado de calidad y la eficiencia alimentaria. Los análisis se realizaron bajo una regresión bayesiana, considerando como relevantes aquellas en las que el solapamiento entre la distribución posterior de la estimación del efecto del carácter difería en menos de un 95% en un análisis con permutación y sin ella.

Se detectaron 912 regiones significativas asociadas con genes o RNAs. Los patrones de metilación que más afectaron al fenotipo están relacionados con genes como *VAMP7*,

relacionado con la fusión de vesículas con membranas celulares, *FBXO16* relacionado con el porcentaje de grasa en leche o *PDE5A* relacionado con respuestas al estrés mediadas por procesos inflamatorios. Destacan también genes como *PCBP2* relacionado con procesos de ferroptosis, genes de la familia *COX* directamente involucrados en procesos metabólicos como la fosforilación oxidativa o termogénesis y el gen con el mayor efecto *ND4*, que interviene en la fosforilación oxidativa y en la translocación de grupos H<sup>+</sup>.

El estudio de regiones diferencialmente metiladas puede ayudarnos a entender cómo la interacción del ambiente con el genoma del animal puede tener un impacto en su fenotipo, alterando los valores estimados en programas de mejora. A pesar del reducido tamaño muestral, nuestro estudio detectó 912 regiones metiladas que explicaron 26,39 % de la varianza fenotípica. Estos resultados muestran el potencial interés de la epigenética como fuente de información adicional para explicar la variabilidad de los caracteres de interés en el genoma bovino. Es necesario realizar estudios con un mayor tamaño muestral que aumenten el poder estadístico para poder verificar estos resultados, el porcentaje de variabilidad genética explicada, y su aportación a la precisión de las evaluaciones genéticas que incorporan información epigenética.

*Palabras claves: epigenética, vacuno lechero, eficiencia alimentaria, metilación, secuenciación por nanoporos.*