

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 292**

21 Número de solicitud: 201730995

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

31.07.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

11.10.2017

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD DE LEÓN (100.0%)
Avenida de la Facultad, 25
24071 LEÓN ES**

72 Inventor/es:

**GUTIÉRREZ GIL, Beatriz;
ESTEBAN BLANCO, Cristina;
SUAREZ VEGA, Aroa;
DE LA FUENTE CRESPO, Luis Fernando y
ARRANZ SANTOS, Juan José**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

54 Título: **MÉTODO DE DETECCIÓN DEL MARCADOR NCAPG_c.1754C>T PARA LA EVALUACIÓN DEL MÉRITO GENÉTICO PARA EL CARÁCTER ANCHURA DE LA GRUPO EN OVINOS**

57 Resumen:

Método de detección del marcador NCAPG_c.1754C>T para la evaluación del mérito genético para el carácter de anchura de la grupa en ovinos. La presente invención se refiere a un método de detección del marcador NCAPG_c.1754C>T del gen ovino NCAPG para el que se ha identificado una asociación significativa con un carácter de morfología corporal, en concreto para el carácter anchura de la grupa. Dicho método puede ser utilizado en mejora genética del ganado ovino.

ES 2 637 292 A1

**MÉTODO DE DETECCIÓN DEL MARCADOR NCAPG_c.1754C>T PARA LA
EVALUACIÓN DEL MÉRITO GENÉTICO PARA EL CARÁCTER ANCHURA DE LA
GRUPA EN OVINOS**

5

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se encuadra en el campo de la mejora genética animal, en concreto de la mejora genética del ganado ovino. Dentro de este campo, la presente invención se relaciona con la aplicación de información molecular, utilizando marcadores genéticos de DNA para determinar el mérito genético del ganado ovino en factores de conformación corporal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15

Técnicamente el mérito genético es la suma de los efectos promedio de todos los genes que posee un individuo. Esta definición se basa en que los progenitores pasan a sus hijos los genes y no los fenotipos. El mérito genético es sinónimo de valor de cría y de valor reproductivo.

20

La evaluación del mérito genético o la capacidad genética de los animales dentro de una población permitirá detectar cuáles de ellos son portadores de mejores composiciones genéticas para una determinada característica productiva o reproductiva, por lo tanto, se facilitaría el establecimiento de un programa científico de selección de vientres o sementales que garanticen el mejoramiento progresivo de la producción dentro de la población donde se aplique dicho programa.

25

En las especies domésticas los distintos caracteres que determinan la conformación corporal, como por ejemplo, la estatura, o la anchura de la grupa, se consideran rasgos cuantitativos afectados por una pluralidad de genes. Específicamente, el carácter anchura de la grupa (parte posterior y superior del cuarto trasero del ganado), es un carácter de interés productivo en el ganado ovino, tanto en poblaciones de ganado ovino, de aptitud lechera como cárnica. En ganado ovino lechero el carácter anchura de la grupa se correlaciona con la conformación corporal global y la estatura, y es importante porque está asociado a la anchura del resto del cuerpo incluido del canal pélvico. Así una anchura de la grupa mayor se relaciona con mayor facilidad al parto. En ganado ovino de carne, la anchura de la grupa en corderos se relaciona

30

35

con el peso corporal y en base a lo observado en cabritos se relaciona posiblemente de forma positiva con la conformación de la canal y el perímetro de la pierna.

5 Si se pueden identificar genes o regiones genómicas, que afectan de manera relativamente importante a la conformación corporal, la producción y calidad de la carne o al crecimiento, y se pueden seleccionar genotipos superiores, dichos datos podrían utilizarse para mejorar el ganado.

10 La importancia que adquiere el uso de herramientas genéticas en los programas de mejora genética en producción animal es cada vez mayor. Tradicionalmente, las asociaciones de criadores centraban sus esfuerzos en la selección de aquellos animales con mejores índices productivos en función del control de rendimientos de la descendencia de esos animales, lo que se llaman las pruebas de progenie.

15 Los grandes avances que se han producido en los últimos años en el campo de la genómica, la disponibilidad pública de la secuencia del genoma para la mayoría de las especies de interés ganadero, y el relativo abaratamiento de las modernas tecnologías de secuenciación que permiten la secuenciación de un genoma o transcriptoma completo en un tiempo reducido, abren nuevas expectativas al uso del conocimiento que se genere a través de
20 estudios genéticos sobre la arquitectura genética de los caracteres de interés productivo, así como de la resistencia a enfermedades, en las especies ganaderas.

En los últimos años, se han llevado a cabo numerosos estudios de cribado del genoma basados en paneles de polimorfismos de un solo nucleótido conocidos como SNPs (del inglés
25 *Single Nucleotide Polymorphism*) de alta densidad y genoma en todo el genoma (es decir, chips de SNP) con el objetivo de detectar huellas de selección en especies de ganado. Más recientemente, la re-secuenciación de todo el genoma ha surgido como una herramienta económicamente viable para evaluar la variación genómica dentro y entre las poblaciones, y la información a gran escala derivada de las nuevas tecnologías de secuenciación se puede
30 explotar para identificar mutaciones responsables de huellas de selección previamente identificadas.

En el proyecto “*Sheep HapMap*” se generaron genotipos de un total de 3.004 ovejas de 71 razas utilizando a plataforma de genotipado masivo Illumina *OvineSNP50K BeadChip*. Este proyecto generó información valiosa para realizar análisis de huellas de selección en ovinos.
35 El análisis global de la diferenciación genética en los datos obtenidos del proyecto permitió

identificar varias regiones genómicas que contenían genes con influencia sobre la pigmentación del pelo, la morfología esquelética, el tamaño del cuerpo, el crecimiento y la reproducción.

Además, los métodos de selección genómica en los que la información genómica de miles de marcadores tipo SNPs se usa directamente para la estimación del valor genético (genómico) de los animales han dado grandes resultados en ganado vacuno de raza Holstein caracterizada por un reducido número efectivo de animales (TAYLOR, J. F. et al. Holsteins are the genomic selection poster cows. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2016, p. 201608144). Sin embargo, estos métodos parecen mucho menos eficaces en otras poblaciones con mayor número efectivo de animales como son las poblaciones de ganado vacuno de carne y las poblaciones de ganado ovino en general. Es por ello que la identificación de mutaciones causales de efectos fenotípicos en estas poblaciones y su aplicación a los modelos de selección genómica podría ser una aproximación adecuada para mejorar la eficiencia de los mismos en este tipo de poblaciones ganaderas.

Entre los diversos genes que han demostrado portar una mutación causal en diversas especies domésticas se encuentra el gen *NCAPG* (Non-SMC Condensin I Complex Subunit G), codificante para la subunidad G del complejo condensina I que es responsable de la condensación y estabilización de los cromosomas durante la mitosis y meiosis. En ganado vacuno, una mutación en el gen *NCAPG*, *c.1326 T>G*, determinante del cambio proteico p.Ile442Met, ha sido identificada como responsable directa de variaciones en el crecimiento fetal (EBERLEIN, A. et al. Dissection of genetic factors modulating fetal growth in cattle indicates a substantial role of the non-SMC condensin I complex, subunit G (*NCAPG*) gene. Genetics, 2009, vol. 183, no 3, p. 951-964) y el peso de la canal (SETOGUCHI, K., et al. The SNP *c. 1326T> G* in the non-SMC condensin I complex, subunit G (*NCAPG*) gene encoding a p. Ile442Met variant is associated with an increase in body frame size at puberty in cattle. Animal genetics, 2011, vol. 42, no 6, p. 650-655).

Diversos estudios han demostrado asociaciones del gen *NCAPG* con la estatura humana (ALLEN, H. L. et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. Nature, 2010, 467(7317), 832) y el tamaño corporal en mamíferos (EBERLEIN, A. et al. Dissection of genetic factors modulating fetal growth in cattle indicates a substantial role of the non-SMC condensin I complex, subunit G (*NCAPG*) gene. Genetics, 2009, vol. 183, no 3, p. 951-964). El gen *NCAPG* también está relacionado con huellas de selección en cerdos (RUBIN, C.J., et al. Strong signatures of selection in the domestic pig

genome. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012, vol. 109, no 48, p. 19529-19536) y perros (VAYSSE, A., et al. Identification of genomic regions associated with phenotypic variation between dog breeds using selection mapping. PLoS genetics, 2011, vol. 7, no 10, p. e1002316).

5

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se basa en un método de detección del mérito genético del carácter anchura de la grupa en ovinos mediante la detección del marcador *NCAPG_c.1754C>T* del gen ovino *NCAPG* (identificado por la SEQ ID NO:1), determinante del cambio aminoacídico de la proteína codificante *NCAPG_Ser585Phe*, que ha sido identificada como una mutación causal o mutación en desequilibrio de ligamiento de una huella de selección identificada en ganado ovino.

15 Se ha encontrado una asociación entre la mutación *NCAPG_c.1754C>T* y el valor genético de machos valorados mediante prueba de descendencia para caracteres de morfología corporal y mamaria en el ganado ovino, presentando una asociación significativa con el carácter anchura de la grupa.

20 El nucleótido en la posición c.1754 del gen ovino *NCAPG* está incluido en el codón 585 de cDNA que codifica para la proteína *NCAPG*, siendo Serina el residuo 585 de la proteína salvaje cuando el nucleótido de la posición c.1754 es C (como se muestra en las secuencias SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2), y mientras que el gen ovino *NCAPG* en el que el nucleótido c.1754 es T codifica una proteína *NCAPG* en la que el aminoácido de la posición 585 es una
 25 Fenilalanina (como se muestra en las secuencias SEQ ID NO:6 y SEQ ID NO:7) . Así pues, en base al nucleótido c.1754 del gen *NCAPG* ovino se puede determinar el aminoácido de la posición 585 de la proteína *NCAPG* ovina. El residuo 585 se usa aquí para referirse al aminoácido en posición 585 de la proteína *NCAPG* ovina, mostrada en la secuencia SEQ ID NO:2 y en la secuencia SEQ ID NO:7.

30

Por tanto, el método de la invención permite determinar el genotipo de la muestra analizada, asociada a un individuo concreto, para la variante de interés, *NCAPG_c.1754C>T*. El genotipo para esa variante puede ser CC, CT o TT, aunque en poblaciones en las que el alelo T no ha sido fijado por la selección la presencia del genotipo TT será muy poco frecuente. De esta
 35 manera, en las poblaciones donde tiene interés el estudio de la presente mutación los genotipos posibles son principalmente CT o CC, presentando los individuos de genotipo CT

un mérito genético superior para el carácter anchura de la grupa a la edad adulta que los de genotipo CC.

El uso de la información derivada de esta mutación permite asistir en la toma decisiones de selección en relación al carácter anchura de la grupa y en relación a caracteres que presentan correlaciones genéticas positivas con ese carácter, como son la conformación corporal general, la conformación de la canal, el perímetro de la pierna y la facilidad de parto.

En un primer aspecto, el método de detección del marcador *NCAPG_c.1754C>T* para la evaluación del mérito genético para el carácter anchura de la grupa en ovinos de la presente invención comprende las siguientes etapas:

- a) extraer el ADN genómico de una muestra biológica obtenida del ovino;
- b) amplificar por PCR un fragmento de ADN de la muestra biológica utilizando cebadores con una identidad de al menos 80% respecto a las secuencias SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4;
- c) secuenciar el fragmento de ADN resultante de la amplificación, representado por la SEQ ID NO:5, y detectar un SNP del gen ovino *NCAPG* (SEQ ID NO:1) que se corresponde con una sustitución de la base C con T en la posición del marcador *NCAPG_c.1754C>T* en la SEQ ID NO:5;
- d) determinar para el individuo analizado el genotipo para ese SNP entre los tres posibles, TT, CT y CC, con el fin de evaluar el mérito genético para el carácter anchura de la grupa, determinándose que el ovino que muestra un genotipo CT o TT para dicha mutación tiene un mayor mérito genético del carácter anchura de la grupa que aquellos que presentan el genotipo CC.

Otro aspecto de la invención, los cebadores empleados en la etapa b, tienen una identidad de secuencia del 80,81,82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94 o 95% respecto a las secuencias de los cebadores *upstream* (SEQ ID NO:3) y *downstream* (SEQ ID NO:4) de la PCR.

Otro aspecto de la invención se refiere a cuando la determinación de genotipos de la etapa c) se realiza con un biosensor o microarray.

Otro aspecto de la invención se refiere a un microarray para detectar diversas alteraciones del ADN, concretamente la detección de un SNP del gen ovino *NCAPG* (SEQ ID NO:1) de acuerdo con una sustitución de la base C con T correspondiente a la posición del marcador *NCAPG_c.1754C>T* en la SEQ ID NO:5. Este microarray se caracteriza porque comprende

polinucleótidos con una secuencia complementaria a secuencias con al menos un 80% de identidad respecto al gen identificado por la SEQ ID NO:6.

Otro aspecto de la invención, es un kit de detección de un SNP del gen ovino *NCAPG* (SEQ ID NO:1) de acuerdo con una sustitución de la base C con T correspondiente a la posición del marcador *NCAPG_c.1754C>T* en la SEQ ID NO:5. Este kit de detección se caracteriza porque comprende cebadores con una identidad de al menos 80% respecto a las secuencias SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4.

10 El término “muestra” o “muestra biológica” según la presente invención se refiere a cualquier material que contiene células nucleadas del ovino que se va analizar/genotipar.

En una forma de realización preferida la muestra biológica que se va a usar en los métodos de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en sangre, semen, raíces capilares, leche, líquidos corporales, así como tejidos que incluyan células nucleadas.

DESCRIPCIÓN DE MODOS DE REALIZACIÓN

Habiendo descrito la presente invención, se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

20

Ejemplo 1. Identificación de mutaciones y estimación del mérito genético de los individuos para el carácter anchura de la grupa

Identificación de regiones candidatas a huellas de selección

25

Se procedió a realizar cuatro tipos de análisis para la detección de huellas de selección en base a genotipos obtenidos, dentro del proyecto Sheep HapMap, con el Illumina OvineSNP50K BeadChipassay para 332 muestras de DNA de diferentes de ovejas merinas y churras: Merino Australiano (Australian Industry Merino (n = 88), Australian Merino (n = 50), Australian Poll Merino (n = 98) y Churra Española (n=96). Se analizaron, además, 285 muestras adicionales de muestras de raza Churra Española.

30

Los análisis realizados se basaron en el contraste de los genotipos de Merino Australiano con los de Churra e incluyeron un análisis de divergencia genética mediante estimación del parámetro F_{ST} de Weir and Cockerham (WEIR, B. S.; COCKERHAM, C. C. Estimating F-statistics for the analysis of population structure. evolution, 1984, vol. 38, no 6, p. 1358-1370)

35

(F_{ST}), la identificación de regiones de heterocigosis reducida (ObsHtz), y dos métodos basados en la estructura haplotípica del genoma, mediante la aplicación de los programas de análisis hapFLK (FARIELLO, M.I., et al. Detecting signatures of selection through haplotype differentiation among hierarchically structured populations. *Genetics*, 2013, vol. 193, no 3, p. 929-941) y XPEHH (SABETI, P.C., et al. Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. *Nature*, 2007, vol. 449, no 7164, p. 913).

Los métodos individuales identificaron a lo largo de todo el genoma señales de huellas de selección, que fueron agrupadas según criterios basados en un estudio de la estructura de desequilibrio de ligamiento de los genomas de las razas estudiadas, para definir regiones candidatas a huellas de selección identificadas por métodos individuales. En base al solapamiento de la identificación de regiones candidatas por métodos individuales se definieron regiones candidatas de convergencia (RCC).

En concreto, en el cromosoma OAR6, se identificaron dos RCCs, RCC-A, en el intervalo OAR6:36.461.468-36.914.376 pb, y RCC-B, en el intervalo 37.164.263-38.580.198 pb. La identificación de esas RCCs se hizo en el caso de la RCC-A en base a dos métodos, ObsHtz, y XPEHH, y en el caso de la RCC-B en base a tres de los métodos de análisis utilizados, F_{ST} , ObsHtz, y el análisis con XPEHH.

Posteriormente y con el fin de identificar posibles mutaciones candidatas a explicar los efectos de huella de selección detectados se realizó un análisis de secuenciación completa de 28 genomas completos, 13 de Merino Australiano disponibles en el repositorio Sequence Read Archive (SRA) y 15 genomas de Churra, dos de ellos también disponibles en el repositorio SRA. El análisis bioinformático posterior que se llevó a cabo consistió en un flujo de trabajo o protocolo desarrollado para las 28 muestras que se divide en:

- (i) evaluación del control de calidad de las lecturas con FastQC (ANDREWS S. FastQC: a quality control tool for high throughput sequence data. 2010. Available from: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc>),
- (ii) alineación de las muestras con el genoma de referencia OAR_v3.1 con Burrows-Wheeler (BWA) (LI, H; DURBIN, R. Fast and accurate short read alignment with Burrows–Wheeler transform. *Bioinformatics*, 2009, vol. 25, no 14, p. 1754-1760),
- (iii) manipulación de datos, análisis estadísticos y generación de ficheros indexados con SAMtools (LI, H., et al. The sequence alignment/map format and SAMtools. *Bioinformatics*, 2009, vol. 25, no 16, p. 2078-2079) y Picard (Institute

Broad. Picard tool, version 1.128 Available from: <http://broadinstitute.github.io/picard/>),

- (iv) identificación de variantes siguiendo el flujo de trabajo recomendado por los programas GATK (MCKENNA, A. et al. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome research*, 2010, vol. 20, no 9, p. 1297-1303), uso de función *HaplotypeCaller*, y SAMtools (opción *mpileup*, con parámetros establecidos por defecto).

10 Identificación de mutaciones que explican los efectos de las huellas de selección

Se utilizó el programa snpSIFT (CINGOLANI, P. et al. Using *Drosophila melanogaster* as a model for genotoxic chemical mutational studies with a new program, SnpSift. *Frontiers in genetics*, 2012, vol. 3.) para realizar un filtrado de las variantes identificadas de forma independiente por cada uno de los análisis. Las variantes que no cumplían los parámetros de filtrado (DP > 10 & QUAL > 30 & MQ > 30 & QD > 5 & FS < 60) se eliminaron. Los análisis posteriores se realizaron en aquellas variantes identificadas de forma común por GATK y Samtools.

El total de variantes detectadas por los programas GATK y Samtools en el cromosoma 6 fue de 19,822 y 19,221, respectivamente. De ellas, 15,804 variantes, 302 Indels y 15,502 tipo SNP, fueron comunes a los dos análisis. De los 15,804 SNPs identificados en común por los dos softwares, 3.445 correspondían a la región RCC-A y 12.359 correspondían a la región RCC-B. Esos marcadores tipo SNP fueron analizados con el programa PLINK (PURCELL, S. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *The American Journal of Human Genetics*, 2007, vol. 81, no 3, p. 559-575) para realizar un análisis de asociación con la identidad racial con el fin de identificar cuáles de los marcadores presentaban frecuencias más diferentes entre las dos razas comparadas.

De los SNPs detectados por ambos softwares en los dos intervalos identificados como posibles huellas de selección en el cromosoma 6, tras el control de calidad de genotipos realizado, se seleccionaron para el posterior análisis un total de 3.258 marcadores para la región RCC-A, y de 11.774 marcadores para la región RCC-B. Tras un análisis de asociación realizado con el software PLINK contrastando los genotipos con la identidad racial, y considerando una corrección de Bonferroni para el número múltiple de tests realizados a nivel de todo el genoma, un total de 138 SNPs de la región RCC-A y 447 SNPs de la región RCC-

B mostraron una asociación significativa con la identidad racial por encima del valor umbral corregido, P-value < 0.000000370; log (1/P-value) > 6.43.

La anotación con el programa eVEP (ensembl Variant Effect Predictor) de esos 585
 5 marcadores significativos determinó que 463 de ellos eran SNPs intragénicos (90 en RCC-A y 373 en RCC-B) y 122 eran variantes puntuales intragénicas (51 en RCC-A y 83 en RCC-B). De las variantes intragénicas identificadas en la región RCC-A, 12 eran variantes downstream, 21 upstream, 17 eran variantes intrónicas y 1 fue identificada como una variante sinónima (no determinante de cambio de aminoácido). Las variantes identificadas en RCC-B se clasificaron
 10 como 8 variantes downstream, 21 upstream, 85 intrónicas, 2 sinónimas y 3 sin sentido o causantes de un cambio de aminoácido. El análisis con programas de evaluación de impacto sobre la funcionalidad de la proteína muestra una de esas mutaciones, la mutación *NCAPG_c.1754C>T*, como deletérea en base a la sustitución de una Serina por una Fenilalanina en el residuo 585 de la proteína para la que este gen codifica.

15

En base a la predicción de *NCAPG_c.1754C>T* como mutación deletérea, y por el efecto descrito en la especie humana y otras especies ganaderas para mutaciones en este gen sobre caracteres relacionados con el crecimiento, la estatura, y el peso del animal, esta mutación es propuesta como mutación causal o en desequilibrio de ligamiento con la mutación causal de
 20 la huella de selección identificada en la región genómica identificada como huella de selección ovina, y referida en la presente invención como RCC-B.

20

Genotipado del marcador *NCAPG_c.1754C>T*

Tras la identificación del marcador *NCAPG_c1754C>T* como posible mutación causal o
 25 mutación en desequilibrio de ligamiento con la mutación causal de la huella de selección asociada a la región RCC-B descrita anteriormente (OAR6:37.164.263-38.580.198 pb), se genotiparon un total de 104 machos de inseminación artificial de la raza Churra con valor genético estimado para caracteres de morfología corporal y mamaria en función de pruebas de descendencia.

30

La extracción de DNA se hizo por el método tradicional de fenol-cloroformo descrito en Sambrook, J et al. Molecular cloning: a laboratory manual. Cold spring harbor laboratory press, 1989). La región del genoma ovina portadora del marcador se amplificó por el método de PCR usando los cebadores representados por las SEQ ID NO:3 y la SEQ ID NO:4. El fragmento
 35 amplificado, representado por la SEQ ID NO:5, tiene una longitud de 380 nucleótidos y la

posición 186 del mismo corresponde al marcador *NCAPG_c1754C>T*, donde se puede dar la sustitución de una C por una T.

El marcador en estudio fue detectado y genotipado por secuenciación directa del producto de PCR obtenido usando el Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) y uno de los cebadores identificados como SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4. El análisis de la secuencia resultante (identificada como SEQ ID NO:5), realizado con el programa Sequencing Analysis (Applied Biosystems), permitió la determinación del genotipo del marcador *NCAPG_c1754C>T* para cada individuo analizado como CC, CT o TT.

10

Método para estimar el valor genético de los individuos para el carácter anchura de la grupa en el ganado ovino de raza Churra

El método de estimación del valor genético se realizó mediante la valoración morfológica, basada en las escalas lineales descritas para morfología mamaria por de la Fuente et al., (1996) (DE LA FUENTE, L. F. et al. A linear evaluation system for udder traits of dairy ewes. *Livestock Production Science*, 1996, vol. 45, no 2, p. 171-178) y para morfología corporal por de la Fuente et al., (2011) (DE LA FUENTE, L. F., et al. Genetic parameters of the linear body conformation traits and genetic correlations with udder traits, milk yield and composition, and somatic cell count in dairy ewes. *Canadian Journal of Animal Science*, 2011, vol. 91, no 4, p. 585-591) de las hijas de machos de inseminación del Núcleo de Selección de ANCHE (la asociación de criadores de ganado ovino selecto de Raza Churra) y la aplicación de un análisis tipo BLUP (Best Linear Unbiased Prediction) realizado con el programa Statistical Analysis Software (SAS).

15

20

El procedimiento de la invención permite determinar el genotipo de la muestra analizada, asociada a un individuo concreto, para la variante de interés, *NCAPG_c.1754C>T*.

25

Del total de 104 machos genotipados y con valor genético disponible para el carácter anchura de la grupa, el cual varió entre -0.5130 y 0.3730 (media = -0.0215, y desviación estándar = 0.2043), 87 presentaron genotipo CC para el marcador en estudio y 17 presentaron genotipo CT para dicho marcador. Un análisis de asociación utilizando un modelo GLM (General Linear Model) realizado con el programa SAS entre el valor genético de los machos y su genotipo para el marcador *NCAPG_c1.754* demostró una asociación significativa. Estos resultados indican que la variante genómica *NCAPG_c.1754C>T* afecta al carácter anchura de la grupa y el alelo T en dicha posición está asociado a un incremento del valor genético para dicho carácter, siendo una mutación dominante o aditiva (Tabla 1 y 2). Mediante un análisis de

30

35

componentes de varianza realizado con el procedimiento VARCOPM del programa SAS se estimó que, para la muestra analizada, la proporción de varianza del valor genético estimado de los machos analizado explicada por el genotipo de la mutación *NCAPG_c.1754C>T* es del 27.45% (Tabla 3).

5

Tabla 1. Estadísticas descriptivas de la variable valor genético para la anchura de grupa por grupos en función del genotipo para la mutación *NCAPG_c.1754C>T*.

Genotipo	n	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
CC	87	-0.0504483	0.1992285	-0.5130000	0.3600000
CT	17	0.1263529	0.1661528	-0.2720000	0.3730000

10

Tabla 2. Resultados del análisis de asociación utilizando un modelo GLM realizado entre el genotipo de la mutación *NCAPG_c.1754C>T* y el valor genético estimado en machos valorados según pruebas de descendencia

Procedimiento GLM	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado de la media	F-Valor	Pr > F
Modelo	1	0.44453436	0.44453436	11.76	0.0009
Error	102	3.85521940			
Total correcto	103	4.29975376			

15

Tabla 3. Resultado del análisis de componentes de varianza realizado entre los genotipos para la mutación *NCAPG_c.1754C>T* y el valor genético estimado para el carácter anchura de la grupa en machos valorados según pruebas de descendencia

Componente de varianza	Varianza del valor genético para anchura de la grupa	Porcentaje de varianza explicada
Var (Genotipo)	0.01430	27.45 %
Var (Residuo)	0.03780	72.55 %

20

TEXTO LIBRE DEL LISTADO DE SECUENCIAS

A continuación, se aporta una traducción del texto libre en inglés que aparece en la lista de secuencias.

25

SEQ ID NO:1

Secuencia génica de la variante de transcripción X1 del gen Complejo de condensina I no-SMC (*Ovis aries*); Subunidad G (NCAPG).

SEQ ID NO:2

5 Secuencia proteica resultante de la SEQ ID NO:1.

SEQ ID NO:3

Cebador upstream de la PCR.

10 SEQ ID NO:4

Cebador downstream de la PCR.

SEQ ID NO:5

15 Secuencia génica del fragmento amplificado que contiene el nucleótido T en la posición del marcador *NCAPG_c.1754C>T*.

Sitio de mutación: 186

SEQ ID NO:6

20 Secuencia génica de la variante de transcripción X1 del gen Complejo de condensina I no-SMC (*Ovis aries*); Subunidad G (NCAPG) con el alelo T en la posición c.1754.

Sitio de mutación: 1769

SEQ ID NO:7

25 Secuencia proteica resultante de la SEQ ID NO:6.

Sitio de mutación: 585

REIVINDICACIONES

1. Método de detección del marcador *NCAPG_c.1754C>T* para la evaluación del mérito genético para el carácter anchura de la grupa en ovinos, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
 - a) extraer el ADN genómico de una muestra biológica obtenida del ovino;
 - b) amplificar por PCR un fragmento de ADN de la muestra biológica utilizando cebadores con una identidad de al menos 80% respecto a las secuencias SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4;
 - 10 c) secuenciar el fragmento de ADN resultante de la amplificación, representado por la SEQ ID NO:5, y detectar un SNP del gen ovino *NCAPG* (SEQ ID NO:1) que se corresponde con una sustitución de la base C con T en la posición del marcador *NCAPG_c.1754C>T* en la SEQ ID NO:5;
 - 15 d) determinar para el individuo analizado el genotipo para ese SNP entre los tres posibles, TT, CT y CC, con el fin de evaluar el mérito genético para el carácter anchura de la grupa, determinándose que el ovino que muestra un genotipo CT o TT para dicha mutación tiene un mayor mérito genético del carácter anchura de la grupa que aquellos que presentan el genotipo CC.
- 20 2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha detección de la etapa c) se realiza con un biosensor o microarray.
3. Método según las reivindicaciones 1 a 2, caracterizado porque los cebadores tienen una 25 identidad de al menos un 90% respecto a las secuencias SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4.
4. Método según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los cebadores tienen una identidad de al menos un 95% respecto a las secuencias SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4.
- 30 5. Método según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la muestra biológica se selecciona del grupo que consiste en sangre, semen, raíces capilares, leche, líquidos corporales y/o tejidos que incluyen células nucleadas.
- 35 6. Kit de detección de un SNP del gen ovino *NCAPG* (SEQ ID NO:1) de acuerdo con una sustitución de la base C con T correspondiente a la posición del marcador *NCAPG_c.1754C>T* en la SEQ ID NO:5, caracterizado porque comprende cebadores con una identidad de al menos 80% respecto a las secuencias SEQ ID NO:3 y SEQ ID NO:4.

7. Microarray de detección de un SNP del gen ovino *NCAPG* (SEQ ID NO:1) de acuerdo con una sustitución de la base C con T correspondiente a la posición del marcador *NCAPG_c.1754C>T* en la SEQ ID NO:5, caracterizado porque comprende polinucleótidos con una secuencia complementaria a secuencias con al menos un 80% de identidad respecto al gen identificado por la SEQ ID NO:6.
- 5

ES 2 637 292 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> UNIVERSIDAD DE LEÓN

<120> MÉTODO DE DETECCIÓN DEL MARCADOR NCAPG_c.1754C>T PARA LA EVALUACIÓN DEL MÉRITO GENÉTICO PARA EL CARÁCTER ANCHURA DE LA GRUPA EN OVINOS

<130> 2017/59130

<160> 7

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 3941

<212> DNA

<213> *Ovis aries*

<220>

<223> Gene sequence of *Ovis aries* non-SMC condensin I complex subunit G (NCAPG), transcript variant X1

<220>

<221> CDS

<222> 16..3108

<223> /transl_table=1

<400> 1

```

aaagtactgt gatga atg aaa tca caa cat ttc agg cac gat cat ttg agc      51
                Met Lys Ser Gln His Phe Arg His Asp His Leu Ser
                1                5                10

aga gcc tgc aaa gaa aca cac ata cac acc cca gca ctg att caa ctc      99
Arg Ala Cys Lys Glu Thr His Ile His Thr Pro Ala Leu Ile Gln Leu
    15                20                25

cat tca cat tcc cac cct ggg agc act gac cac ctg ctc ggc gtg caa     147
His Ser His Ser His Pro Gly Ser Thr Asp His Leu Leu Gly Val Gln
    30                35                40

gct gta gga gtt ttt ttg gtg gat gac aaa aca ggt ttt cat gaa gag     195
Ala Val Gly Val Phe Leu Val Asp Asp Lys Thr Gly Phe His Glu Glu
    45                50                55                60

ttt gtt cat tac ctt aaa tat gct atg gtg gtc tat aaa cga gaa cca     243
Phe Val His Tyr Leu Lys Tyr Ala Met Val Val Tyr Lys Arg Glu Pro
    65                70                75

gct gtg gaa aga gta ata gaa ttt gcc gca aag ttt gtt act tca ttt     291
Ala Val Glu Arg Val Ile Glu Phe Ala Ala Lys Phe Val Thr Ser Phe
    80                85                90
    
```


ES 2 637 292 A1

cac	caa	tca	gat	atg	gaa	aat	gat	gaa	gag	gag	gag	gat	ggt	ggc	att	339
His	Gln	Ser	Asp	Met	Glu	Asn	Asp	Glu	Glu	Glu	Glu	Asp	Gly	Gly	Ile	
	95						100					105				
tta	aat	tat	ttg	ctt	act	ttt	cta	tta	aag	tct	cat	gaa	gca	aac	agc	387
Leu	Asn	Tyr	Leu	Leu	Thr	Phe	Leu	Leu	Lys	Ser	His	Glu	Ala	Asn	Ser	
	110					115					120					
aat	gca	gtt	aga	ttt	aga	gcg	tgc	cag	ctc	ata	aac	aag	ctc	ttg	gga	435
Asn	Ala	Val	Arg	Phe	Arg	Ala	Cys	Gln	Leu	Ile	Asn	Lys	Leu	Leu	Gly	
125					130					135					140	
aat	ttg	cca	gaa	aat	gcc	cag	att	gat	gat	gat	ttg	ttt	gat	aaa	att	483
Asn	Leu	Pro	Glu	Asn	Ala	Gln	Ile	Asp	Asp	Asp	Leu	Phe	Asp	Lys	Ile	
				145					150					155		
aat	gaa	gcc	atg	ctt	att	aga	ttg	aaa	gat	aaa	gtt	cca	aat	gta	agg	531
Asn	Glu	Ala	Met	Leu	Ile	Arg	Leu	Lys	Asp	Lys	Val	Pro	Asn	Val	Arg	
			160						165					170		
ata	cag	gca	gtt	ctt	gct	ctt	tca	cgc	ctt	cag	gat	ccc	aaa	gat	gat	579
Ile	Gln	Ala	Val	Leu	Ala	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Asp	Pro	Lys	Asp	Asp	
			175					180						185		
gaa	tgc	cca	gtg	gtt	aat	gca	tat	gct	act	ttg	att	gaa	aat	gat	tca	627
Glu	Cys	Pro	Val	Val	Asn	Ala	Tyr	Ala	Thr	Leu	Ile	Glu	Asn	Asp	Ser	
	190					195					200					
aat	cca	gaa	gtt	agg	cgg	gca	gtg	tta	tcg	tgt	att	gcg	cca	tca	gca	675
Asn	Pro	Glu	Val	Arg	Arg	Ala	Val	Leu	Ser	Cys	Ile	Ala	Pro	Ser	Ala	
205					210					215					220	
aag	act	ttg	cca	aaa	att	gtt	ggg	cgc	acc	aag	gat	gtg	aaa	gaa	act	723
Lys	Thr	Leu	Pro	Lys	Ile	Val	Gly	Arg	Thr	Lys	Asp	Val	Lys	Glu	Thr	
				225					230					235		
gtc	aga	aag	ctg	gct	tat	cag	gtt	tta	gct	gaa	aag	gtt	cac	atg	aga	771
Val	Arg	Lys	Leu	Ala	Tyr	Gln	Val	Leu	Ala	Glu	Lys	Val	His	Met	Arg	
			240					245						250		
gct	ctg	tcc	att	gct	cag	aga	gta	atg	ctc	ctt	caa	caa	ggt	ctc	aat	819
Ala	Leu	Ser	Ile	Ala	Gln	Arg	Val	Met	Leu	Leu	Gln	Gln	Gly	Leu	Asn	
		255					260						265			
gac	cga	tca	gat	gct	gtg	aaa	caa	gca	ata	cag	aag	cac	ctt	ctc	caa	867
Asp	Arg	Ser	Asp	Ala	Val	Lys	Gln	Ala	Ile	Gln	Lys	His	Leu	Leu	Gln	
	270					275					280					
ggc	tgg	tta	cat	ttt	act	gaa	gga	aat	ata	tta	gag	ttt	ctt	cat	cga	915
Gly	Trp	Leu	His	Phe	Thr	Glu	Gly	Asn	Ile	Leu	Glu	Phe	Leu	His	Arg	
285					290					295					300	

ES 2 637 292 A1

ttg gat gtg gaa aat tct tct gaa gta gca gtc tct gtt ctc aat gcc	963
Leu Asp Val Glu Asn Ser Ser Glu Val Ala Val Ser Val Leu Asn Ala	
305 310 315	
ttg ttt tcc gtg act cct ctt aat gaa ctg aca gaa atc tgt aaa aat	1011
Leu Phe Ser Val Thr Pro Leu Asn Glu Leu Thr Glu Ile Cys Lys Asn	
320 325 330	
agt gat ggc agg aaa ttg att cca gca gat aca tta act cct gaa ttt	1059
Ser Asp Gly Arg Lys Leu Ile Pro Ala Asp Thr Leu Thr Pro Glu Phe	
335 340 345	
gct ttg tat tgg cgt gtc ctt tgt gaa cat ttg aaa tca aaa gga gaa	1107
Ala Leu Tyr Trp Arg Val Leu Cys Glu His Leu Lys Ser Lys Gly Glu	
350 355 360	
gaa ggt gaa gaa ttt tta gag cag att ttg cca gag cct gta gta tat	1155
Glu Gly Glu Glu Phe Leu Glu Gln Ile Leu Pro Glu Pro Val Val Tyr	
365 370 375 380	
gca gag tat tta ctg agt tat att caa agc att cca gtt gtt aat gaa	1203
Ala Glu Tyr Leu Leu Ser Tyr Ile Gln Ser Ile Pro Val Val Asn Glu	
385 390 395	
gaa cag aga ggt gat ttt tcc tat att ggc aat ttg atg aca aaa gaa	1251
Glu Gln Arg Gly Asp Phe Ser Tyr Ile Gly Asn Leu Met Thr Lys Glu	
400 405 410	
ttc ata ggt caa caa ttg att cta att atc aag tct ttg gat acc aat	1299
Phe Ile Gly Gln Gln Leu Ile Leu Ile Ile Lys Ser Leu Asp Thr Asn	
415 420 425	
gaa gaa gga gga agg aaa cga ttg ctg agt atc tta cag gag att ctt	1347
Glu Glu Gly Gly Arg Lys Arg Leu Leu Ser Ile Leu Gln Glu Ile Leu	
430 435 440	
act cta cct act gtc cca ata tcc cta gtt tct ttt ctt gtt gag aga	1395
Thr Leu Pro Thr Val Pro Ile Ser Leu Val Ser Phe Leu Val Glu Arg	
445 450 455 460	
ctg ctc cac atc att ata gat gat aat aag aga ata caa att gtt aca	1443
Leu Leu His Ile Ile Ile Asp Asp Asn Lys Arg Ile Gln Ile Val Thr	
465 470 475	
gaa att atc tca gag att cgg gca ccc att gtt act gtt ggt gtt aat	1491
Glu Ile Ile Ser Glu Ile Arg Ala Pro Ile Val Thr Val Gly Val Asn	
480 485 490	
aat gat cca gct gat gca aga aag aaa gag ctt aag atg gct gaa ata	1539
Asn Asp Pro Ala Asp Ala Arg Lys Lys Glu Leu Lys Met Ala Glu Ile	
495 500 505	

ES 2 637 292 A1

aaa gtt aaa ctt att gag gca aaa gac tct ttg gaa aat tgc att acc	1587
Lys Val Lys Leu Ile Glu Ala Lys Asp Ser Leu Glu Asn Cys Ile Thr	
510 515 520	
tta cag gat ttt cat cga gca tca gaa tta aaa gaa gaa ata aaa gca	1635
Leu Gln Asp Phe His Arg Ala Ser Glu Leu Lys Glu Glu Ile Lys Ala	
525 530 535 540	
tta gag gat gcc aaa ata aac cta ttg aaa gag aca gag caa cat gaa	1683
Leu Glu Asp Ala Lys Ile Asn Leu Leu Lys Glu Thr Glu Gln His Glu	
545 550 555	
atg aag gaa gtc cag ata gag aag aat gat gct gaa acc cta cag aag	1731
Met Lys Glu Val Gln Ile Glu Lys Asn Asp Ala Glu Thr Leu Gln Lys	
560 565 570	
tgt ctt att tta tgc tat gaa cta ttg aag cag atg tcc act tca aca	1779
Cys Leu Ile Leu Cys Tyr Glu Leu Leu Lys Gln Met Ser Thr Ser Thr	
575 580 585	
ggt ata ggt gca acc atg gat ggc atc att gaa tct ttg att ctt cct	1827
Gly Ile Gly Ala Thr Met Asp Gly Ile Ile Glu Ser Leu Ile Leu Pro	
590 595 600	
gga ata ata aat gtt cat cct gta gta aga aat ttg gct gta ttg tgt	1875
Gly Ile Ile Asn Val His Pro Val Val Arg Asn Leu Ala Val Leu Cys	
605 610 615 620	
ttg gga tgc tgt gga ctg cag aat cag gat ttt gca agt aaa cac ttt	1923
Leu Gly Cys Cys Gly Leu Gln Asn Gln Asp Phe Ala Ser Lys His Phe	
625 630 635	
gta tta cta ctg cag gtt ttg caa att gat gat gtg aca ata aaa ata	1971
Val Leu Leu Leu Gln Val Leu Gln Ile Asp Asp Val Thr Ile Lys Ile	
640 645 650	
agt gct tta aag gca atc ttt gat caa ctg atg aca ttt gga ttt gaa	2019
Ser Ala Leu Lys Ala Ile Phe Asp Gln Leu Met Thr Phe Gly Phe Glu	
655 660 665	
cca ttt aaa act aaa aaa atc aaa gct act cag aag gaa ggt gca gaa	2067
Pro Phe Lys Thr Lys Lys Ile Lys Ala Thr Gln Lys Glu Gly Ala Glu	
670 675 680	
gta aat tcc aat gaa gag caa gag tca aaa gaa tct gaa gaa gag aca	2115
Val Asn Ser Asn Glu Glu Gln Glu Ser Lys Glu Ser Glu Glu Glu Thr	
685 690 695 700	
gct ata gcc aag aat gtt ctg aaa cta ctt tct gat ttc tta gat agt	2163
Ala Ile Ala Lys Asn Val Leu Lys Leu Leu Ser Asp Phe Leu Asp Ser	
705 710 715	

ES 2 637 292 A1

gag	gtg	tct	gaa	ctc	agg	aca	gga	gct	gca	gaa	gga	cta	gcc	aag	ctg	2211
Glu	Val	Ser	Glu	Leu	Arg	Thr	Gly	Ala	Ala	Glu	Gly	Leu	Ala	Lys	Leu	
			720					725					730			
atg	ttc	tct	gga	ctc	ttg	gtc	agc	agc	agg	att	ctt	tct	cat	ctt	gtc	2259
Met	Phe	Ser	Gly	Leu	Leu	Val	Ser	Ser	Arg	Ile	Leu	Ser	His	Leu	Val	
			735					740					745			
ttg	tta	tgg	tac	aat	cct	gtg	act	gaa	gag	gat	gtt	cga	ctt	cga	cat	2307
Leu	Leu	Trp	Tyr	Asn	Pro	Val	Thr	Glu	Glu	Asp	Val	Arg	Leu	Arg	His	
			750					755					760			
tgc	cta	ggc	gtg	ttc	ttc	ccc	atg	ttt	gct	tat	gca	agc	agg	act	aac	2355
Cys	Leu	Gly	Val	Phe	Phe	Pro	Met	Phe	Ala	Tyr	Ala	Ser	Arg	Thr	Asn	
						770					775				780	
cag	gaa	tgt	ttt	gaa	gaa	gcc	ttt	ctt	cca	act	ctg	caa	aca	ctg	gcc	2403
Gln	Glu	Cys	Phe	Glu	Glu	Ala	Phe	Leu	Pro	Thr	Leu	Gln	Thr	Leu	Ala	
						785					790				795	
aat	gcc	cct	gca	tct	tct	cct	cta	gct	gaa	ata	gat	atc	act	aat	gtt	2451
Asn	Ala	Pro	Ala	Ser	Ser	Pro	Leu	Ala	Glu	Ile	Asp	Ile	Thr	Asn	Val	
						800									810	
gct	gag	tta	ctt	gta	gat	ttg	aca	aga	cca	agt	ggg	tta	aat	cct	cag	2499
Ala	Glu	Leu	Leu	Val	Asp	Leu	Thr	Arg	Pro	Ser	Gly	Leu	Asn	Pro	Gln	
								820							825	
gcc	aag	aat	tcc	caa	gat	tat	cag	gcc	tta	aca	gtt	cat	gac	aat	ctg	2547
Ala	Lys	Asn	Ser	Gln	Asp	Tyr	Gln	Ala	Leu	Thr	Val	His	Asp	Asn	Leu	
								835							840	
gct	atg	aaa	att	tgc	aat	gag	atc	cta	aca	tgt	cca	tat	tca	cca	gaa	2595
Ala	Met	Lys	Ile	Cys	Asn	Glu	Ile	Leu	Thr	Cys	Pro	Tyr	Ser	Pro	Glu	
															860	
ggt	cgg	gtc	tat	acg	aaa	gct	ttg	agt	tct	tta	gaa	ctc	agc	agc	gaa	2643
Val	Arg	Val	Tyr	Thr	Lys	Ala	Leu	Ser	Ser	Leu	Glu	Leu	Ser	Ser	Glu	
															875	
ctt	gct	aaa	gat	ctt	ctg	gtt	gtg	ttg	aat	gag	att	ctg	gag	caa	gta	2691
Leu	Ala	Lys	Asp	Leu	Leu	Val	Val	Leu	Asn	Glu	Ile	Leu	Glu	Gln	Val	
															890	
aaa	gat	aga	aca	tgt	cta	aga	gct	ttg	gag	aaa	atc	aag	att	cag	tta	2739
Lys	Asp	Arg	Thr	Cys	Leu	Arg	Ala	Leu	Glu	Lys	Ile	Lys	Ile	Gln	Leu	
															905	
gaa	aaa	gga	atg	aaa	gaa	cat	agt	gac	caa	gct	gta	gca	gca	cag	gat	2787
Glu	Lys	Gly	Met	Lys	Glu	His	Ser	Asp	Gln	Ala	Val	Ala	Ala	Gln	Asp	
															920	
															910	

ES 2 637 292 A1

gac atc aca gct gtg act gtt ctt cag agt gaa gat gaa aag aat aaa 2835
 Asp Ile Thr Ala Val Thr Val Leu Gln Ser Glu Asp Glu Lys Asn Lys
 925 930 935 940

gat gta tac ata act cct gtc aag gaa gta aaa gca act gga gtg aaa 2883
 Asp Val Tyr Ile Thr Pro Val Lys Glu Val Lys Ala Thr Gly Val Lys
 945 950 955

tcc act cag caa aag acc aac aga gga cgg aga aaa gtg ata gct tca 2931
 Ser Thr Gln Gln Lys Thr Asn Arg Gly Arg Arg Lys Val Ile Ala Ser
 960 965 970

gct aga acg aac aga aga cgt cag act gtt gaa gct gag gct aac tct 2979
 Ala Arg Thr Asn Arg Arg Arg Gln Thr Val Glu Ala Glu Ala Asn Ser
 975 980 985

gaa agt gat cat gaa gtt cca gaa cca gaa tca gaa atg aag atg aga 3027
 Glu Ser Asp His Glu Val Pro Glu Pro Glu Ser Glu Met Lys Met Arg
 990 995 1000

tta cca aga cga gcc aaa aca gca gca cta gaa aaa acg aaa ctt aac 3075
 Leu Pro Arg Arg Ala Lys Thr Ala Ala Leu Glu Lys Thr Lys Leu Asn
 1005 1010 1015 1020

ctt gca caa ttt ctc aat gaa gat aca agt tag aagaagaaat gatggaggtg 3128
 Leu Ala Gln Phe Leu Asn Glu Asp Thr Ser
 1025 1030

gagtcctttg aaaaatggcc tttaaataa tgttcagttc tttgctttaa taaagttacc 3188

cttgtatgaa aattaaagtc tgattcttgt agaaattccg gtgtgcgatt tcacattggt 3248

ttatcctgtg ttgaatctat aagggtgctt actactccat ctgctatcaa tcaatcatgg 3308

atttaataag aaaataaggt gggactggga acctaccttt taacaagtct cccgaatttt 3368

catgtttaa atcatggcat atgggcaaca tctaagtgta acaactcgct ggctgcttgc 3428

tttgagaaac ttgacttagc tgtggcatat ccaagataga taataacacc tcagaacaca 3488

tgtaaaaaat gacatcgtaa ggaaaaataa aaacaccaca aactagccag aaacaagctt 3548

agttccaggg aagactagta tgatgaacca gagtccccag catccaagtt caacagttac 3608

attttgataa ctttgtgatc cttacacttt aaaatctttt gataatgcta cttgtatggg 3668

tgatTTTTTT tttccccaa agtgTTTTgca tatgagagcc caagTTTTgct tatgTTtatga 3728

tggttccttg gttagggaga tgttcacata tatgtattaa tgatgggggtt ttctgtgttt 3788

gggatataac aaaatattta ttgtgagtga ttaaaaaata ctagtaggaa aagaatgtga 3848

ES 2 637 292 A1

caggaagttc actacatact aacttatgag cactatttct tcaactgtaa atttatttac 3908

tgaataaaaat tggcacgtgc ctgacttaag aaa 3941

<210> 2
 <211> 1030
 <212> PRT
 <213> Ovis aries

<220>
 <223> Protein Sequence of SEQ ID NO 1

<400> 2
 Met Lys Ser Gln His Phe Arg His Asp His Leu Ser Arg Ala Cys Lys
 1 5 10 15
 Glu Thr His Ile His Thr Pro Ala Leu Ile Gln Leu His Ser His Ser
 20 25 30
 His Pro Gly Ser Thr Asp His Leu Leu Gly Val Gln Ala Val Gly Val
 35 40 45
 Phe Leu Val Asp Asp Lys Thr Gly Phe His Glu Glu Phe Val His Tyr
 50 55 60
 Leu Lys Tyr Ala Met Val Val Tyr Lys Arg Glu Pro Ala Val Glu Arg
 65 70 75 80
 Val Ile Glu Phe Ala Ala Lys Phe Val Thr Ser Phe His Gln Ser Asp
 85 90 95
 Met Glu Asn Asp Glu Glu Glu Glu Asp Gly Gly Ile Leu Asn Tyr Leu
 100 105 110
 Leu Thr Phe Leu Leu Lys Ser His Glu Ala Asn Ser Asn Ala Val Arg
 115 120 125
 Phe Arg Ala Cys Gln Leu Ile Asn Lys Leu Leu Gly Asn Leu Pro Glu
 130 135 140
 Asn Ala Gln Ile Asp Asp Asp Leu Phe Asp Lys Ile Asn Glu Ala Met
 145 150 155 160
 Leu Ile Arg Leu Lys Asp Lys Val Pro Asn Val Arg Ile Gln Ala Val
 165 170 175
 Leu Ala Leu Ser Arg Leu Gln Asp Pro Lys Asp Asp Glu Cys Pro Val
 180 185 190
 Val Asn Ala Tyr Ala Thr Leu Ile Glu Asn Asp Ser Asn Pro Glu Val
 195 200 205
 Arg Arg Ala Val Leu Ser Cys Ile Ala Pro Ser Ala Lys Thr Leu Pro
 210 215 220
 Lys Ile Val Gly Arg Thr Lys Asp Val Lys Glu Thr Val Arg Lys Leu
 225 230 235 240
 Ala Tyr Gln Val Leu Ala Glu Lys Val His Met Arg Ala Leu Ser Ile
 245 250 255
 Ala Gln Arg Val Met Leu Leu Gln Gln Gly Leu Asn Asp Arg Ser Asp
 260 265 270
 Ala Val Lys Gln Ala Ile Gln Lys His Leu Leu Gln Gly Trp Leu His
 275 280 285
 Phe Thr Glu Gly Asn Ile Leu Glu Phe Leu His Arg Leu Asp Val Glu

ES 2 637 292 A1

aaagttgttc agggaatgtg 20

<210> 4
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> PCR primer-downstream

<400> 4
 agatattctg catctcttac cag 23

<210> 5
 <211> 380
 <212> DNA
 <213> Ovis aries

<220>
 <223> Gene sequence of the amplified fragment containing the nucleotide
 T at the position of the marker NCAPG_c.1754C>T

<220>
 <221> mutation
 <222> 186
 <223> /note="mutation site"

<400> 5
 aaagttgttc agggaatgtg tatagagaca acatgtctta gacaaaaaaaa ctatgaaagt 60
 aatatttga gaggtgggca gactatattc ttactaacgc agaatatctt gtgttttggt 120
 ttagaatgat gctgaaacc tacagaagtg tcttatttta tgctatgaac tattgaagca 180
 gatgttcact tcaacaggta taggtgcaac catggatggc atcattgaat ctttggtatg 240
 ttgaaagaaa taatgtagta gctgctttat attgtgagaa ttaagataat acatgtaaag 300
 gacctggtat ataagttata attattcttt tagaaagttt aaaaaaatta ttttatactg 360
 gtaagagatg cagaatatct 380

<210> 6
 <211> 3941
 <212> DNA
 <213> Ovis aries

ES 2 637 292 A1

<220>

<223> Gene sequence of *Ovis aries* non-SMC condensin I complex subunit G (NCAPG), transcript variant X1 with T allele at position c.1754

<220>

<221> CDS

<222> 16..3108

<223> /transl_table=1

<220>

<221> mutation

<222> 1769

<223> /note="Mutation site"

<400> 6

```

aaagtactgt gatga atg aaa tca caa cat ttc agg cac gat cat ttg agc      51
                Met Lys Ser Gln His Phe Arg His Asp His Leu Ser
                1             5             10

aga gcc tgc aaa gaa aca cac ata cac acc cca gca ctg att caa ctc      99
Arg Ala Cys Lys Glu Thr His Ile His Thr Pro Ala Leu Ile Gln Leu
                15             20             25

cat tca cat tcc cac cct ggg agc act gac cac ctg ctc ggc gtg caa      147
His Ser His Ser His Pro Gly Ser Thr Asp His Leu Leu Gly Val Gln
                30             35             40

gct gta gga gtt ttt ttg gtg gat gac aaa aca ggt ttt cat gaa gag      195
Ala Val Gly Val Phe Leu Val Asp Asp Lys Thr Gly Phe His Glu Glu
                45             50             55             60

ttt gtt cat tac ctt aaa tat gct atg gtg gtc tat aaa cga gaa cca      243
Phe Val His Tyr Leu Lys Tyr Ala Met Val Val Tyr Lys Arg Glu Pro
                65             70             75

gct gtg gaa aga gta ata gaa ttt gcc gca aag ttt gtt act tca ttt      291
Ala Val Glu Arg Val Ile Glu Phe Ala Ala Lys Phe Val Thr Ser Phe
                80             85             90

cac caa tca gat atg gaa aat gat gaa gag gag gag gat ggt ggc att      339
His Gln Ser Asp Met Glu Asn Asp Glu Glu Glu Glu Asp Gly Gly Ile
                95             100            105

tta aat tat ttg ctt act ttt cta tta aag tct cat gaa gca aac agc      387
Leu Asn Tyr Leu Leu Thr Phe Leu Leu Lys Ser His Glu Ala Asn Ser
                110            115            120

aat gca gtt aga ttt aga gcg tgc cag ctc ata aac aag ctc ttg gga      435
Asn Ala Val Arg Phe Arg Ala Cys Gln Leu Ile Asn Lys Leu Leu Gly
                125            130            135            140

```

ES 2 637 292 A1

aat ttg cca gaa aat gcc cag att gat gat gat ttg ttt gat aaa att	483
Asn Leu Pro Glu Asn Ala Gln Ile Asp Asp Asp Leu Phe Asp Lys Ile	
145 150 155	
aat gaa gcc atg ctt att aga ttg aaa gat aaa gtt cca aat gta agg	531
Asn Glu Ala Met Leu Ile Arg Leu Lys Asp Lys Val Pro Asn Val Arg	
160 165 170	
ata cag gca gtt ctt gct ctt tca cgc ctt cag gat ccc aaa gat gat	579
Ile Gln Ala Val Leu Ala Leu Ser Arg Leu Gln Asp Pro Lys Asp Asp	
175 180 185	
gaa tgc cca gtg gtt aat gca tat gct act ttg att gaa aat gat tca	627
Glu Cys Pro Val Val Asn Ala Tyr Ala Thr Leu Ile Glu Asn Asp Ser	
190 195 200	
aat cca gaa gtt agg cgg gca gtg tta tcg tgt att gcg cca tca gca	675
Asn Pro Glu Val Arg Arg Ala Val Leu Ser Cys Ile Ala Pro Ser Ala	
205 210 215 220	
aag act ttg cca aaa att gtt ggg cgc acc aag gat gtg aaa gaa act	723
Lys Thr Leu Pro Lys Ile Val Gly Arg Thr Lys Asp Val Lys Glu Thr	
225 230 235	
gtc aga aag ctg gct tat cag gtt tta gct gaa aag gtt cac atg aga	771
Val Arg Lys Leu Ala Tyr Gln Val Leu Ala Glu Lys Val His Met Arg	
240 245 250	
gct ctg tcc att gct cag aga gta atg ctc ctt caa caa ggt ctc aat	819
Ala Leu Ser Ile Ala Gln Arg Val Met Leu Leu Gln Gln Gly Leu Asn	
255 260 265	
gac cga tca gat gct gtg aaa caa gca ata cag aag cac ctt ctc caa	867
Asp Arg Ser Asp Ala Val Lys Gln Ala Ile Gln Lys His Leu Leu Gln	
270 275 280	
ggc tgg tta cat ttt act gaa gga aat ata tta gag ttt ctt cat cga	915
Gly Trp Leu His Phe Thr Glu Gly Asn Ile Leu Glu Phe Leu His Arg	
285 290 295 300	
ttg gat gtg gaa aat tct tct gaa gta gca gtc tct gtt ctc aat gcc	963
Leu Asp Val Glu Asn Ser Ser Glu Val Ala Val Ser Val Leu Asn Ala	
305 310 315	
ttg ttt tcc gtg act cct ctt aat gaa ctg aca gaa atc tgt aaa aat	1011
Leu Phe Ser Val Thr Pro Leu Asn Glu Leu Thr Glu Ile Cys Lys Asn	
320 325 330	
agt gat ggc agg aaa ttg att cca gca gat aca tta act cct gaa ttt	1059
Ser Asp Gly Arg Lys Leu Ile Pro Ala Asp Thr Leu Thr Pro Glu Phe	
335 340 345	

ES 2 637 292 A1

gct ttg tat tgg cgt gtc ctt tgt gaa cat ttg aaa tca aaa gga gaa 1107
Ala Leu Tyr Trp Arg Val Leu Cys Glu His Leu Lys Ser Lys Gly Glu
350 355 360

gaa ggt gaa gaa ttt tta gag cag att ttg cca gag cct gta gta tat 1155
Glu Gly Glu Glu Phe Leu Glu Gln Ile Leu Pro Glu Pro Val Val Tyr
365 370 375 380

gca gag tat tta ctg agt tat att caa agc att cca gtt gtt aat gaa 1203
Ala Glu Tyr Leu Leu Ser Tyr Ile Gln Ser Ile Pro Val Val Asn Glu
385 390 395

gaa cag aga ggt gat ttt tcc tat att ggc aat ttg atg aca aaa gaa 1251
Glu Gln Arg Gly Asp Phe Ser Tyr Ile Gly Asn Leu Met Thr Lys Glu
400 405 410

ttc ata ggt caa caa ttg att cta att atc aag tct ttg gat acc aat 1299
Phe Ile Gly Gln Gln Leu Ile Leu Ile Ile Lys Ser Leu Asp Thr Asn
415 420 425

gaa gaa gga gga agg aaa cga ttg ctg agt atc tta cag gag att ctt 1347
Glu Glu Gly Gly Arg Lys Arg Leu Leu Ser Ile Leu Gln Glu Ile Leu
430 435 440

act cta cct act gtc cca ata tcc cta gtt tct ttt ctt gtt gag aga 1395
Thr Leu Pro Thr Val Pro Ile Ser Leu Val Ser Phe Leu Val Glu Arg
445 450 455 460

ctg ctc cac atc att ata gat gat aat aag aga ata caa att gtt aca 1443
Leu Leu His Ile Ile Ile Asp Asp Asn Lys Arg Ile Gln Ile Val Thr
465 470 475

gaa att atc tca gag att cgg gca ccc att gtt act gtt ggt gtt aat 1491
Glu Ile Ile Ser Glu Ile Arg Ala Pro Ile Val Thr Val Gly Val Asn
480 485 490

aat gat cca gct gat gca aga aag aaa gag ctt aag atg gct gaa ata 1539
Asn Asp Pro Ala Asp Ala Arg Lys Lys Glu Leu Lys Met Ala Glu Ile
495 500 505

aaa gtt aaa ctt att gag gca aaa gac tct ttg gaa aat tgc att acc 1587
Lys Val Lys Leu Ile Glu Ala Lys Asp Ser Leu Glu Asn Cys Ile Thr
510 515 520

tta cag gat ttt cat cga gca tca gaa tta aaa gaa gaa ata aaa gca 1635
Leu Gln Asp Phe His Arg Ala Ser Glu Leu Lys Glu Glu Ile Lys Ala
525 530 535 540

tta gag gat gcc aaa ata aac cta ttg aaa gag aca gag caa cat gaa 1683
Leu Glu Asp Ala Lys Ile Asn Leu Leu Lys Glu Thr Glu Gln His Glu
545 550 555

ES 2 637 292 A1

atg aag gaa gtc cag ata gag aag aat gat gct gaa acc cta cag aag	1731
Met Lys Glu Val Gln Ile Glu Lys Asn Asp Ala Glu Thr Leu Gln Lys	
560 565 570	
tgt ctt att tta tgc tat gaa cta ttg aag cag atg ttc act tca aca	1779
Cys Leu Ile Leu Cys Tyr Glu Leu Leu Lys Gln Met Phe Thr Ser Thr	
575 580 585	
ggc ata ggt gca acc atg gat ggc atc att gaa tct ttg att ctt cct	1827
Gly Ile Gly Ala Thr Met Asp Gly Ile Ile Glu Ser Leu Ile Leu Pro	
590 595 600	
gga ata ata aat gtt cat cct gta gta aga aat ttg gct gta ttg tgt	1875
Gly Ile Ile Asn Val His Pro Val Val Arg Asn Leu Ala Val Leu Cys	
605 610 615 620	
ttg gga tgc tgt gga ctg cag aat cag gat ttt gca agt aaa cac ttt	1923
Leu Gly Cys Cys Gly Leu Gln Asn Gln Asp Phe Ala Ser Lys His Phe	
625 630 635	
gta tta cta ctg cag gtt ttg caa att gat gat gtg aca ata aaa ata	1971
Val Leu Leu Leu Gln Val Leu Gln Ile Asp Asp Val Thr Ile Lys Ile	
640 645 650	
agt gct tta aag gca atc ttt gat caa ctg atg aca ttt gga ttt gaa	2019
Ser Ala Leu Lys Ala Ile Phe Asp Gln Leu Met Thr Phe Gly Phe Glu	
655 660 665	
cca ttt aaa act aaa aaa atc aaa gct act cag aag gaa ggt gca gaa	2067
Pro Phe Lys Thr Lys Lys Ile Lys Ala Thr Gln Lys Glu Gly Ala Glu	
670 675 680	
gta aat tcc aat gaa gag caa gag tca aaa gaa tct gaa gaa gag aca	2115
Val Asn Ser Asn Glu Glu Gln Glu Ser Lys Glu Ser Glu Glu Glu Thr	
685 690 695 700	
gct ata gcc aag aat gtt ctg aaa cta ctt tct gat ttc tta gat agt	2163
Ala Ile Ala Lys Asn Val Leu Lys Leu Leu Ser Asp Phe Leu Asp Ser	
705 710 715	
gag gtg tct gaa ctc agg aca gga gct gca gaa gga cta gcc aag ctg	2211
Glu Val Ser Glu Leu Arg Thr Gly Ala Ala Glu Gly Leu Ala Lys Leu	
720 725 730	
atg ttc tct gga ctc ttg gtc agc agc agg att ctt tct cat ctt gtc	2259
Met Phe Ser Gly Leu Leu Val Ser Ser Arg Ile Leu Ser His Leu Val	
735 740 745	
ttg tta tgg tac aat cct gtg act gaa gag gat gtt cga ctt cga cat	2307
Leu Leu Trp Tyr Asn Pro Val Thr Glu Glu Asp Val Arg Leu Arg His	
750 755 760	

ES 2 637 292 A1

tgc cta ggc gtg ttc ttc ccc atg ttt gct tat gca agc agg act aac	2355
Cys Leu Gly Val Phe Phe Pro Met Phe Ala Tyr Ala Ser Arg Thr Asn	
765 770 775 780	
cag gaa tgt ttt gaa gaa gcc ttt ctt cca act ctg caa aca ctg gcc	2403
Gln Glu Cys Phe Glu Glu Ala Phe Leu Pro Thr Leu Gln Thr Leu Ala	
785 790 795	
aat gcc cct gca tct tct cct cta gct gaa ata gat atc act aat gtt	2451
Asn Ala Pro Ala Ser Ser Pro Leu Ala Glu Ile Asp Ile Thr Asn Val	
800 805 810	
gct gag tta ctt gta gat ttg aca aga cca agt ggg tta aat cct cag	2499
Ala Glu Leu Leu Val Asp Leu Thr Arg Pro Ser Gly Leu Asn Pro Gln	
815 820 825	
gcc aag aat tcc caa gat tat cag gcc tta aca gtt cat gac aat ctg	2547
Ala Lys Asn Ser Gln Asp Tyr Gln Ala Leu Thr Val His Asp Asn Leu	
830 835 840	
gct atg aaa att tgc aat gag atc cta aca tgt cca tat tca cca gaa	2595
Ala Met Lys Ile Cys Asn Glu Ile Leu Thr Cys Pro Tyr Ser Pro Glu	
845 850 855 860	
gtt cgg gtc tat acg aaa gct ttg agt tct tta gaa ctc agc agc gaa	2643
Val Arg Val Tyr Thr Lys Ala Leu Ser Ser Leu Glu Leu Ser Ser Glu	
865 870 875	
ctt gct aaa gat ctt ctg gtt gtg ttg aat gag att ctg gag caa gta	2691
Leu Ala Lys Asp Leu Leu Val Val Leu Asn Glu Ile Leu Glu Gln Val	
880 885 890	
aaa gat aga aca tgt cta aga gct ttg gag aaa atc aag att cag tta	2739
Lys Asp Arg Thr Cys Leu Arg Ala Leu Glu Lys Ile Lys Ile Gln Leu	
895 900 905	
gaa aaa gga atg aaa gaa cat agt gac caa gct gta gca gca cag gat	2787
Glu Lys Gly Met Lys Glu His Ser Asp Gln Ala Val Ala Ala Gln Asp	
910 915 920	
gac atc aca gct gtg act gtt ctt cag agt gaa gat gaa aag aat aaa	2835
Asp Ile Thr Ala Val Thr Val Leu Gln Ser Glu Asp Glu Lys Asn Lys	
925 930 935 940	
gat gta tac ata act cct gtc aag gaa gta aaa gca act gga gtg aaa	2883
Asp Val Tyr Ile Thr Pro Val Lys Glu Val Lys Ala Thr Gly Val Lys	
945 950 955	
tcc act cag caa aag acc aac aga gga cgg aga aaa gtg ata gct tca	2931
Ser Thr Gln Gln Lys Thr Asn Arg Gly Arg Arg Lys Val Ile Ala Ser	
960 965 970	

ES 2 637 292 A1

gct aga acg aac aga aga cgt cag act gtt gaa gct gag gct aac tct 2979
Ala Arg Thr Asn Arg Arg Arg Gln Thr Val Glu Ala Glu Ala Asn Ser
975 980 985

gaa agt gat cat gaa gtt cca gaa cca gaa tca gaa atg aag atg aga 3027
Glu Ser Asp His Glu Val Pro Glu Pro Glu Ser Glu Met Lys Met Arg
990 995 1000

tta cca aga cga gcc aaa aca gca gca cta gaa aaa acg aaa ctt aac 3075
Leu Pro Arg Arg Ala Lys Thr Ala Ala Leu Glu Lys Thr Lys Leu Asn
1005 1010 1015 1020

ctt gca caa ttt ctc aat gaa gat aca agt tag aagaagaaat gatggaggtg 3128
Leu Ala Gln Phe Leu Asn Glu Asp Thr Ser
1025 1030

gagtcctttg aaaaatggcc tttaaaatta tgttcagttc tttgctttaa taaagttacc 3188

cttgtatgaa aattaaagtc tgattcttgt agaaattccg gtgtgcgatt tcacattggt 3248

ttatcctgtg ttgaatctat aagggtgctt actactccat ctgctatcaa tcaatcatgg 3308

atttaataag aaaataaggt gggactggga acctaccttt taacaagtct cccgaatttt 3368

catgtttaaa atcatggcat atgggcaaca tctaagtgta acaactcgct ggctgcttgc 3428

tttgagaaac ttgacttagc tgtggcatat ccaagataga taataacacc tcagaacaca 3488

tgtaaaaaat gacatcgtaa ggaaaaataa aaacaccaca aactagccag aaacaagctt 3548

agttccaggg aagactagta tgatgaacca gagtccccag catccaagtt caacagttac 3608

atthtgataa ctttgtgatc cttacacttt aaaatctttt gataatgcta cttgtatggg 3668

tgattttttt tttccccaa agtgtttgca tatgagagcc caagtttgct tatgttatga 3728

tggttccttg gttagggaga tgttcacata tatgtattaa tgatggggtt ttctgtgttt 3788

gggatataac aaaatattta ttgtgagtga ttaaaaaata ctagtaggaa aagaatgtga 3848

caggaagttc actacatact aacttatgag cactatttct tcaactgtaa atttatttac 3908

tgaataaaat tggcacgtgc ctgacttaag aaa 3941

<210> 7
<211> 1030
<212> PRT
<213> Ovis aries

<220>
<223> Sequence protein of SEQ ID NO 5

ES 2 637 292 A1

<220>

<221> SITE

<222> 585

<223> Mutation site

<400> 7

Met Lys Ser Gln His Phe Arg His Asp His Leu Ser Arg Ala Cys Lys
1 5 10 15
Glu Thr His Ile His Thr Pro Ala Leu Ile Gln Leu His Ser His Ser
20 25 30
His Pro Gly Ser Thr Asp His Leu Leu Gly Val Gln Ala Val Gly Val
35 40 45
Phe Leu Val Asp Asp Lys Thr Gly Phe His Glu Glu Phe Val His Tyr
50 55 60
Leu Lys Tyr Ala Met Val Val Tyr Lys Arg Glu Pro Ala Val Glu Arg
65 70 75 80
Val Ile Glu Phe Ala Ala Lys Phe Val Thr Ser Phe His Gln Ser Asp
85 90 95
Met Glu Asn Asp Glu Glu Glu Glu Asp Gly Gly Ile Leu Asn Tyr Leu
100 105 110
Leu Thr Phe Leu Leu Lys Ser His Glu Ala Asn Ser Asn Ala Val Arg
115 120 125
Phe Arg Ala Cys Gln Leu Ile Asn Lys Leu Leu Gly Asn Leu Pro Glu
130 135 140
Asn Ala Gln Ile Asp Asp Asp Leu Phe Asp Lys Ile Asn Glu Ala Met
145 150 155 160
Leu Ile Arg Leu Lys Asp Lys Val Pro Asn Val Arg Ile Gln Ala Val
165 170 175
Leu Ala Leu Ser Arg Leu Gln Asp Pro Lys Asp Asp Glu Cys Pro Val
180 185 190
Val Asn Ala Tyr Ala Thr Leu Ile Glu Asn Asp Ser Asn Pro Glu Val
195 200 205
Arg Arg Ala Val Leu Ser Cys Ile Ala Pro Ser Ala Lys Thr Leu Pro
210 215 220
Lys Ile Val Gly Arg Thr Lys Asp Val Lys Glu Thr Val Arg Lys Leu
225 230 235 240
Ala Tyr Gln Val Leu Ala Glu Lys Val His Met Arg Ala Leu Ser Ile
245 250 255
Ala Gln Arg Val Met Leu Leu Gln Gln Gly Leu Asn Asp Arg Ser Asp
260 265 270
Ala Val Lys Gln Ala Ile Gln Lys His Leu Leu Gln Gly Trp Leu His
275 280 285
Phe Thr Glu Gly Asn Ile Leu Glu Phe Leu His Arg Leu Asp Val Glu
290 295 300
Asn Ser Ser Glu Val Ala Val Ser Val Leu Asn Ala Leu Phe Ser Val
305 310 315 320
Thr Pro Leu Asn Glu Leu Thr Glu Ile Cys Lys Asn Ser Asp Gly Arg
325 330 335
Lys Leu Ile Pro Ala Asp Thr Leu Thr Pro Glu Phe Ala Leu Tyr Trp
340 345 350
Arg Val Leu Cys Glu His Leu Lys Ser Lys Gly Glu Glu Gly Glu Glu

ES 2 637 292 A1

		355					360					365			
Phe	Leu	Glu	Gln	Ile	Leu	Pro	Glu	Pro	Val	Val	Tyr	Ala	Glu	Tyr	Leu
	370					375					380				
Leu	Ser	Tyr	Ile	Gln	Ser	Ile	Pro	Val	Val	Asn	Glu	Glu	Gln	Arg	Gly
385					390					395					400
Asp	Phe	Ser	Tyr	Ile	Gly	Asn	Leu	Met	Thr	Lys	Glu	Phe	Ile	Gly	Gln
				405					410					415	
Gln	Leu	Ile	Leu	Ile	Ile	Lys	Ser	Leu	Asp	Thr	Asn	Glu	Glu	Gly	Gly
			420					425					430		
Arg	Lys	Arg	Leu	Leu	Ser	Ile	Leu	Gln	Glu	Ile	Leu	Thr	Leu	Pro	Thr
	435					440					445				
Val	Pro	Ile	Ser	Leu	Val	Ser	Phe	Leu	Val	Glu	Arg	Leu	Leu	His	Ile
	450					455					460				
Ile	Ile	Asp	Asp	Asn	Lys	Arg	Ile	Gln	Ile	Val	Thr	Glu	Ile	Ile	Ser
465					470					475					480
Glu	Ile	Arg	Ala	Pro	Ile	Val	Thr	Val	Gly	Val	Asn	Asn	Asp	Pro	Ala
				485					490					495	
Asp	Ala	Arg	Lys	Lys	Glu	Leu	Lys	Met	Ala	Glu	Ile	Lys	Val	Lys	Leu
			500					505					510		
Ile	Glu	Ala	Lys	Asp	Ser	Leu	Glu	Asn	Cys	Ile	Thr	Leu	Gln	Asp	Phe
			515				520						525		
His	Arg	Ala	Ser	Glu	Leu	Lys	Glu	Glu	Ile	Lys	Ala	Leu	Glu	Asp	Ala
	530					535					540				
Lys	Ile	Asn	Leu	Leu	Lys	Glu	Thr	Glu	Gln	His	Glu	Met	Lys	Glu	Val
545					550					555					560
Gln	Ile	Glu	Lys	Asn	Asp	Ala	Glu	Thr	Leu	Gln	Lys	Cys	Leu	Ile	Leu
				565					570					575	
Cys	Tyr	Glu	Leu	Leu	Lys	Gln	Met	Phe	Thr	Ser	Thr	Gly	Ile	Gly	Ala
			580					585					590		
Thr	Met	Asp	Gly	Ile	Ile	Glu	Ser	Leu	Ile	Leu	Pro	Gly	Ile	Ile	Asn
		595				600						605			
Val	His	Pro	Val	Val	Arg	Asn	Leu	Ala	Val	Leu	Cys	Leu	Gly	Cys	Cys
	610					615					620				
Gly	Leu	Gln	Asn	Gln	Asp	Phe	Ala	Ser	Lys	His	Phe	Val	Leu	Leu	Leu
625					630					635					640
Gln	Val	Leu	Gln	Ile	Asp	Asp	Val	Thr	Ile	Lys	Ile	Ser	Ala	Leu	Lys
				645					650					655	
Ala	Ile	Phe	Asp	Gln	Leu	Met	Thr	Phe	Gly	Phe	Glu	Pro	Phe	Lys	Thr
			660					665					670		
Lys	Lys	Ile	Lys	Ala	Thr	Gln	Lys	Glu	Gly	Ala	Glu	Val	Asn	Ser	Asn
		675					680					685			
Glu	Glu	Gln	Glu	Ser	Lys	Glu	Ser	Glu	Glu	Glu	Thr	Ala	Ile	Ala	Lys
		690				695					700				
Asn	Val	Leu	Lys	Leu	Leu	Ser	Asp	Phe	Leu	Asp	Ser	Glu	Val	Ser	Glu
705					710					715					720
Leu	Arg	Thr	Gly	Ala	Ala	Glu	Gly	Leu	Ala	Lys	Leu	Met	Phe	Ser	Gly
			725						730					735	
Leu	Leu	Val	Ser	Ser	Arg	Ile	Leu	Ser	His	Leu	Val	Leu	Leu	Trp	Tyr
			740					745					750		
Asn	Pro	Val	Thr	Glu	Glu	Asp	Val	Arg	Leu	Arg	His	Cys	Leu	Gly	Val
		755					760					765			
Phe	Phe	Pro	Met	Phe	Ala	Tyr	Ala	Ser	Arg	Thr	Asn	Gln	Glu	Cys	Phe



- ②① N.º solicitud: 201730995
②② Fecha de presentación de la solicitud: 31.07.2017
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C12Q1/68** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	AL-MAMUN, H. A et al. Genome-wide association study of body weight in Australian Merino sheep reveals an orthologous region on OAR6 to human and bovine genomic regions affecting height and weight. Genetics Selection Evolution. Agosto 2015, Vol. 47, N° artículo 66, páginas 1-11. ISSN 1999-193X (impreso), ISSN 1297-9686 (electrónico), <DOI: 10.1186/s12711-015-0142-4>. Especialmente epígrafes "Genotyping and quality control" (página 2), "Discussion" (páginas 5-9) y "Conclusions" (páginas 9-10).	1-7
X	BONGIORNI, S. et al. Identification of a short region on chromosome 6 affecting direct calving ease in Piedmontese cattle breed. PLoS One. Diciembre 2012, Vol. 7, N° 12, N° artículo: e50137. ISSN 1932-6203 <DOI: 10.1371/journal.pone.0050137>. Especialmente epígrafes "Association of additional SNPs located within LAP3, NCAPG and LCORL genes" (páginas 2-3); "Discussion" (páginas 4-5) y "SNP Chip ADN Genotyping" (página 5).	1-7
A	MATIKA, O. et al. Genome-wide association reveals QTL for growth, bone and in vivo carcass traits as assessed by computed tomography in Scottish Blackface lambs. Genetics Selection Evolution. Febrero 2016, Vol. 48, N° artículo 11, páginas 1-15. ISSN 0999-193X (impreso) ISSN 1297-9686 (electrónico) <DOI: 10.1186/s12711-016-0191-3>. Especialmente epígrafes "Data description" (página 2); "Discussion" (páginas 6-12).	1-7
A	OLSEN, H. G. et al. Fine mapping of quantitative trait loci on bovine chromosome 6 affecting calving difficulty. Journal of Dairy Science. Noviembre 2008, Vol. 91, N° 11, páginas 4312 – 4322. ISSN 0022-0302. Especialmente epígrafe "Discussion" (páginas 4319-4321).	1-7
A	Base de datos GenPept. Número de acceso XP_012035091, Versión 1. [En línea] 17.12.2015 [recuperado el 25.09.2017]. Recuperado de Internet <URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/XP_012035091 >	1, 3, 4, 6, 7

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
02.10.2017

Examinador
E. Relaño Reyes

Página
1/2

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C12Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, XPESP, INSPEC, COMPDX, NPL, XPOAC, REGISTRY, DGENE, EM_REL_MAM, NRNL1, EM_REL_UNC, EMNEW, EM_REL, EM_CDS_CUM, UNIPARC