

Utilização de marcadores genéticos em suínos. I. Características reprodutivas e de resistência a doenças

M. V. da Silva, P. S. Lopes, S. E. Guimarães e R. de Almeida Torres

Departamento de Zootecnia. Universidade Federal de Viçosa.
36571-000 - Viçosa-MG - Brasil

The use of genetic markers in swine. I. Reproductive and disease resistance traits

ABSTRACT: In the last two decades, the genomic genetic in domestic animals has been the target of intensive studies to clarify questions concerning molecular structure, regulation and expression of genes. Certainly, new opportunities to increase animal productivity, performance, reproductive rates, food efficiency, carcass quality, health and well-being are expected. Currently, more than 1,800 genes and markers are mapped in swine. In this context, determination of informative DNA sequences and development of new techniques to monitoring these sequences are important. The association of molecular and quantitative genetics, will allow the use of introgression and marker assisted selection. Considering that reproduction and sanitation are primordial to the success of the production systems, these biotechnologies could generate benefits to all productive pork chain segments.

Key words: DNA, production, breeding value, markers, pigs, reproductive traits, disease resistance

© 2003 ALPA. Todos los derechos reservados

Arch. Latinoam. Prod. Anim. 2003. 11(1): 1-10

RESUMO: Nas duas últimas décadas, a genética genômica em animais domésticos tem sido alvo de intensos estudos e, assim, clareado questões relativas não só à estrutura molecular dos genes, mas também à sua regulação e expressão. Certamente, ela criará novas oportunidades para a elevação da produtividade na pecuária, por meio do aumento do desempenho e taxas reprodutivas e de melhorias na eficiência de utilização dos alimentos, qualidade de carcaça, saúde e bem-estar dos animais. Atualmente, mais de 1.800 genes e marcadores estão mapeados em suínos; nesse contexto, a determinação das seqüências informativas de DNA e o desenvolvimento de técnicas que permitam o monitoramento dessas seqüências são importantes para a seleção genômica, que, em combinação com a genética quantitativa, capacitará a utilização da introgressão e da seleção assistida por marcadores. Considerando-se que a reprodução e a sanidade são fundamentais para o sucesso de sistemas de produção de animais domésticos, pois estão diretamente relacionadas com a disponibilidade de animais e com os custos de produção, a aplicação dessas biotecnologias na atividade poderá gerar benefícios a todos os segmentos da cadeia produtiva de carne suína, desde o aumento na lucratividade para o produtor até a geração de produtos mais baratos e seguros para o consumidor.

Palavras chave: DNA, produção, valores genéticos, marcadores, suínos, reprodução, sanidade

Introdução

A eficiência dos sistemas de produção de suínos é, freqüentemente, reduzida devido a falhas na reprodução ou doenças, com conseqüente aumento dos

custos para os produtores e para o mercado consumidor. Rothschild (1999) afirmou que, considerando-se somente as doenças, há perdas de vários bilhões de dólares na indústria suinícola, em virtude de aumento da mortalidade, morbidade, cus-

Recibido Mayo 05, 2002. Aceptado Noviembre 21, 2002

¹Núcleo de Pesq. Zootéc. Geraldo J. R. Alckmin/IZ/APTA/SAA-SP CP 07 - 12400 - 000
Pindamonhangaba-SP - Brasil e-mail : mbarbosa@tdnet.com.br

tos veterinários e perdas de produtos. Do ponto de vista do melhoramento genético, esses problemas ainda estão relacionados com menores ganhos genéticos anuais, provocando aumentos no intervalo de gerações e, ou, diminuição da intensidade de seleção.

Outro aspecto importante relaciona-se com os métodos usuais de controle de doenças, como vacinação, medicação, higienização e isolamento de animais, os quais caminham em sentido contrário ao desejo do consumidor, que intenciona adquirir produtos de qualidade, sem presença de drogas e que não ofereçam risco à saúde e ao meio ambiente. Ressalta-se, também, que a falta de efetividade de algumas vacinas é preocupante, razão pela qual é imperativo o melhor entendimento do sistema imunológico dos animais, bem como os cuidados com o ambiente, dado que o surgimento das doenças é, de modo geral, resultado de interações entre a predisposição genética do animal e o ambiente ao qual ele é exposto (Rothschild, 1999).

Nesse contexto, a genética é ferramenta imprescindível para a melhoria das características de importância econômica, dentre as quais as reprodutivas e de resistência a doenças. A genética quantitativa, ciência na qual grande parte da teoria do melhoramento animal está apoiada, teve seu desenvolvimento e uso baseados quase que exclusivamente na suposição de que a variação genética em características quantitativas de interesse é controlada por poligenes, isto é, muitos genes de pequeno efeito (Kinghorn *et al.*, 1999).

O modelo clássico de herança, sob esta suposição, provou ser relativamente robusto em médio prazo, pois bons resultados têm sido obtidos com sua utilização. De acordo com Webb(2000), a aplicação do BLUP na seleção de suínos, nos últimos dez anos, tem gerado previsões do mérito genético dos animais para características de baixa herdabilidade com significativa acurácia e, juntamente com a inseminação artificial, tem permitido comparações diretas do mérito genético entre rebanhos, abrindo caminho para comparações entre núcleos geograficamente distantes.

Por outro lado, em situações onde os efeitos maiores sobre o fenótipo são devidos a um ou a poucos pares de genes, este modelo não tem mostrado a mesma eficiência. Tais genes de efeito maior, segregando em uma população, são chamados de QTL (Falconer e Mackay, 1996) e, muitas vezes, não podem ser individualmente localizados. É possível, entretanto, localizar a região do genoma onde estes locos podem estar presentes e estimar a fração da variação total devido a eles. Desta forma, pode-se verificar que o que é identificado como QTL é um segmento cromossômico, onde podem estar situados um ou mais genes relacionados com expressão de uma característica, e

não necessariamente um único loco (Falconer e Mackay, 1996).

A detecção individual de genes pode levar a aplicações úteis em várias áreas, tal como a identificação de genes relacionados com aumento da eficiência de seleção no melhoramento animal, especialmente em características de baixa herdabilidade ou naquelas que podem ser medidas após o abate dos indivíduos ou em apenas um sexo.

Após a identificação desses genes ou QTL, podem ser utilizadas estratégias como introgressão (MAI), que visa introduzir genes de uma raça ou linhagem em outra, e seleção assistida por marcadores (MAS), cujo propósito é aumentar a frequência de genes (ou QTL) favoráveis.

Desse modo, este trabalho objetivou revisar e discutir aplicações da genética genômica no melhoramento de características reprodutivas e de resistência a doenças em suínos.

Introgressão Assistida por Marcadores (MAI) e Seleção Assistida por Marcadores (MAS)

As informações obtidas por meio de DNA, juntamente com os registros fenotípicos, podem ser extremamente úteis no aumento da acurácia na predição dos valores genéticos e, conseqüentemente, da resposta obtida no processo de seleção (De Vries *et al.*, 1998). Por meio da utilização das informações sobre os marcadores, as regiões cromossômicas que eles delimitam podem ser acompanhadas por várias gerações e os parentescos entre os animais podem ser estimados por meio dos genes idênticos por descendência (IBD) (Visscher *et al.*, 2000). Segundo esses autores, o estudo das associações entre estes genes IBD e os registros fenotípicos têm permitido identificar e utilizar as ligações entre locos de marcadores e QTL, para combinar alelos provenientes de diferentes raças ou linhagens, em programas de introgressão, para criar linhagens sintéticas, ou, ainda, aumentar a resposta à seleção dentro das linhagens.

Em programas de introgressão, objetiva-se incorporar uma região específica do genoma de uma população doadora (PD) ao genoma de uma população receptora (PR). Neste caso, considera-se que a PR seja amplamente superior à PD, mas esta última possui um gene (ou um pequeno número de genes) de grande interesse, o qual o pesquisador deseja transferir para a PR, enquanto o restante de seu genoma permanece inalterado (Whittaker, 2001). Quando são usados marcadores em vez de genes, tal processo é conhecido como introgressão e é iniciado obtendo-se uma população F1, originada do cruzamento entre PD e PR,

e retrocruzando-a com PR, por várias gerações. Durante os repetidos retrocruzamentos, os marcadores são usados para identificar o alelo que está sendo introgridido.

Após várias gerações, efetua-se o cruzamento entre os indivíduos da população retrocruzada final, de modo a gerar progênies homozigotas para o alelo introgridido. Terminado o processo, o background genético da linhagem resultante é basicamente o mesmo da PR, mas com os genes favoráveis à característica de interesse, existentes na PD, fixados.

De acordo com Visscher *et al.* (2000), vários exemplos que mostram o uso comercial da introgressão assistida por marcadores (MAI), em programas de melhoramento de suínos, podem ser citados. Um deles é o uso do alelo dominante para cor branca, presente no loco I do cromossomo 8 (Johansson *et al.*, 1992), e de sua extensão no loco E do cromossomo 6 (Mariani *et al.*, 1996), para introduzir a cor branca em linhagens em que há predomínio de outras cores, como efetuado pela Costwold, que introduziu este gene do Large White no Duroc, formando a linhagem White Duroc (Webb, 2000).

Outro exemplo clássico de introgressão é a transferência de genes ligados ao tamanho da leitegada de raças chinesas para linhagens comerciais (Rothschild *et al.*, 1996). Usando este exemplo, também se pode considerar uma vantagem adicional do uso da MAI, que é a possibilidade de se efetuar a seleção combinada com genes que influenciem outras características de interesse. Assim, ao mesmo tempo que a introgressão dos alelos ligados ao tamanho da leitegada, em linhagens de fêmeas, é realizada, pode-se buscar associá-la à introgressão dos genes relacionados com produção de carne magra, presentes no cromossomo 7 de animais da raça Meishan (Rothschild, 1998).

A seleção assistida por marcadores (MAS) tem o objetivo de usar o genótipo de major genes identificados, ou de marcadores ligados, para melhorar a resposta à seleção dentro das linhagens (Visscher *et al.*, 2000), ou, segundo Whittaker (2001), aumentar o valor de determinada característica em gerações subseqüentes, selecionando os indivíduos a partir do genótipo do QTL que eles possuem.

Em programas de melhoramento de suínos, o benefício da MAS estaria relacionado não só com o aumento da acurácia na predição dos valores genéticos, mas também com o aumento da intensidade de seleção, para características limitadas pelo sexo, e com a redução do intervalo de gerações, em características de carcaça (Visscher *et al.*, 2000). Esses autores afirmaram que, com o uso da MAS, maiores ganhos genéticos seriam obtidos no melhoramento de suínos, quando comparados aos ganhos obtidos pelos métodos tradicionais. Obviamente, este aumento é dependente dos parâmetros

genéticos assumidos, como herdabilidade da característica, tipo e tamanho do efeito do QTL, frequência do QTL e frequência de recombinação entre marcador e QTL. No entanto, alguns problemas relacionados com MAS, como o alto custo, possíveis perdas em outras características e inconsistência dos efeitos do marcador entre linhagens, foram relatados por Webb (2000), que ainda afirmou que, no estágio atual, o uso da MAS é arriscado, enquanto a seleção pelo BLUP já possui eficiência comprovada e menores custos. Em relação aos ganhos genéticos obtidos por BLUP e pela MAS, Corrêa (2001) relatou que, no longo prazo, a menor eficiência do BLUP é minimizada.

Encontram-se, na literatura, referências a marcadores usados na fase de detecção da MAS e que são poderosa ferramenta para mapeamento comparativo e seleção de genes candidatos posicionais, que auxiliem na identificação dos major genes. Estes genes posicionais podem ser definidos como os existentes em regiões identificadas do mapa e que estejam ligados à variação na característica, ou ainda, genes que residam em regiões homólogas de mapas saturados de outras espécies, como humanos e camundongos (Clutter, 1999).

Outra consideração importante é em relação à utilização de QTL, genes candidatos e major genes na MAS. Deve-se ter em mente que a seleção de regiões cromossômicas, em vez de alelos individuais, pode ser menos efetiva em razão da frequência de recombinação entre marcador e QTL (Guimarães, comunicação pessoal).

Em relação ao uso de genes candidatos, Beuzen *et al.* (2000) afirmaram que a presença de um gene pode estar associada à presença de outro gene, o que é particularmente verdadeiro para genes estreitamente ligados em populações de animais domésticos. Assim, uma associação entre um gene candidato e uma característica pode ser causada pela existência de desequilíbrio de ligação entre o loco candidato e o verdadeiro QTL.

Características reprodutivas

O desempenho reprodutivo, em especial o tamanho e o peso de leitegada, é essencial ao sucesso da criação de suínos (Pires *et al.*, 2000), pois o aumento do número de leitões desmamados por porca refletirá em maior retorno econômico para os produtores, sem maiores custos adicionais (Rothschild, 1997).

No entanto, segundo Pires (1999), apesar da importância dessa característica em experimentos de seleção, respostas quase sempre nulas têm sido observadas, a despeito da existência de variabilidade genética. Os resultados obtidos por Johnson *et al.* (1999)

corroboram essa afirmação, dado que esses autores encontraram herdabilidades de 0,10 a 0,15 e desvios-padrão fenotípicos em 2,5 a 3 leitões.

Segundo Christenson *et al.* (1993), a partição da característica de tamanho da leitegada em taxa de ovulação, espaço uterino, taxa de fertilização e sobrevivência embrionária pode melhorar as taxas de ganho genético; entretanto, tais características são de difícil mensuração, o que pode comprometer a eficiência da seleção. Cassady *et al.* (2000), todavia, revelaram que a seleção para o aumento da concentração plasmática de FSH parece ser um método prático para a elevação da taxa de ovulação, em programas de melhoramento de suínos, sem necessidade de se lançar mão da laparoscopia.

Atualmente, os avanços nas técnicas moleculares podem ser usados para aumentar os ganhos genéticos por meio da identificação de genes que influenciam as características de importância econômica e posterior utilização em programas de seleção assistida por marcadores (MAS). Como exemplo, podem ser citados os trabalhos desenvolvidos por Wilkie *et al.* (1996), Rathje *et al.* (1997), Henderson *et al.* (1998) e Knott *et al.* (1998), que encontraram QTL associados a taxa de ovulação e capacidade uterina, no cromossomo 8, os quais são de interesse, dada a existência de sintonia com o gene BOOROLA, localizado em região homóloga no cromossomo 6 dos ovinos (Rothschild e Plastow, 1999). Milan *et al.* (1998), no cromossomo 4, Wilkie *et al.* (1996), no 6 e Rathje *et al.* (1997) e Henderson *et al.* (1998), no 15, também encontraram QTL com efeito sobre características reprodutivas.

Normalmente, a quase totalidade dos experimentos conduzidos para detecção de QTL em suínos utiliza cruzamentos entre raças exóticas, como a chinesa Meishan, e raças comerciais, como a Large White. Recentemente, entretanto, Cassady *et al.* (2001) realizaram o primeiro trabalho que visou encontrar QTL associados às características reprodutivas em populações originadas de cruzamentos entre uma linhagem selecionada durante 10 gerações para aumento da taxa de ovulação e sobrevivência embrionária (Linhagem I) e outra linhagem sob acasalamento ao acaso (Linhagem C), ambas derivadas da mesma população base, formada por indivíduos F3, originários do cruzamento entre Large White e Landrace (Rathje *et al.*, 1997). A principal vantagem da utilização desse tipo de população, em relação à população exótica-comercial, é que o cruzamento entre linhagens com o uso de fenótipos comerciais viáveis tem aplicação mais imediata na indústria, ao passo que a introgressão de genes de raças exóticas é mais lenta em linhagens ou raças comercialmente relevantes. Por outro lado, a desvantagem mais evidente é a diminuição do poder de detecção, em razão da menor

divergência fenotípica e de os marcadores serem menos informativos.

Os resultados de Rohrer *et al.* (1999), ao mapearem QTL relacionados com taxa de ovulação e capacidade uterina em cruzamentos entre Meishan e comerciais, evidenciaram a necessidade de estudar os supostos QTL encontrados em populações comerciais para determinar se a variação alélica realmente existe. Wilkie *et al.* (1999) e Cassady *et al.* (2001) revelaram a existência de supostos QTL em vários cromossomos que influenciam características reprodutivas em suínos. Todavia, Cassady *et al.* (2001) relataram que marcadores informativos adicionais deveriam ser genotipados na população estudada, a qual foi originada de cruzamentos entre linhagens divergentes, para identificar resultados falso-positivos. Esses autores concluíram, ainda, que não havia informação suficiente que permitisse o uso comercial e imediato dos prováveis QTL na MAS.

Como observado por Rothschild e Plastow (1999), dada a necessidade de famílias com grande número de indivíduos, a dificuldade de mensuração e o tempo requerido para obtenção de informações sobre características reprodutivas, os resultados de scans de QTL para elas são de uso limitado. Todavia, alguns resultados iniciais são promissores, como os obtidos por Henderson *et al.* (1998), Milan *et al.* (1998) e também por Rathje *et al.* (1997), os quais encontraram, no cromossomo 8, QTL relacionados ao aumento de 3,07 oócitos. Supostos QTL ligados à características reprodutivas, localizados em diversos cromossomos, podem ser observados na Tabela 1.

Por outro lado, a análise de genes candidatos para características reprodutivas tem sido ferramenta valiosa. Por meio dessa abordagem, Rothschild *et al.* (1991) iniciaram os trabalhos para verificar o papel do gene receptor de estrógeno (ESR) sobre o tamanho da leitegada, dado que o estrógeno é um dos principais hormônios ligados ao processo reprodutivo. Posteriormente, Rothschild *et al.* (1996) e Short *et al.* (1997a) verificaram efeito favorável de substituição do alelo B do loco do gene receptor de estrógeno (ESR B), o qual estava relacionado com aumento de 0,42 leitões/leitegada, principalmente no primeiro parto. Isler *et al.* (1999) também mostraram associação entre o ESR e outras características reprodutivas, como tamanho dos cornos uterinos, peso total dos fetos por útero, número de fetos mumificados por útero, peso médio dos fetos por útero, número de fetos por útero, peso de leitegada dos leitões nascidos vivos, peso total da leitegada ao nascimento, número de leitões desmamados e peso de leitegada no desmame.

Atualmente, vários estudos têm sido conduzidos com vistas em investigar outros genes candidatos relacionados com tamanho da leitegada (Tabela 2).

Tabela 1 Existência de prováveis QTL ligados às características reprodutivas, de acordo com o número do cromossomo, em suínos.

Cromossomo	Referência
4	Wilkie et al.(1996)e Milan et al. (1998)
5	Cassady et al. (2001)
6	Wilkie et al.(1996)
7	Wilkie et al.(1996)e Milan et al. (1998)
8	Cassady et al. (2001)
9	Cassady et al. (2001)
11	Cassady et al. (2001)
13	Rathje et al. (1997) e Cassady et al. (2001)
15	Rathje et al. (1997) e Henderson et al. (1998)

Estes genes são de grande interesse, em virtude do papel que possuem na fisiologia da característica, sendo os principais descritos a seguir.

Os genes da Proteína 4 de Ligação do Retinol (RBP4) (Messer *et al.*, 1996a; Rothschild *et al.*, 2000), e do Receptor Gama do Ácido Retinóico (RARG) (Messer *et al.*, 1996b), expressam-se durante uma fase crítica da gestação das porcas, que é a fixação dos embriões na parede do endométrio. Este sistema integrado de expressão do gene da Proteína de Ligação do Retinol (RBP) e de secreção de proteína permite o transporte de retinol (precursor do ácido retinóico ou vitamina A) do endométrio uterino para a nidadação, no início da gestação, e para a unidade feto-placentária, ao longo

de toda a gestação.

Em linhagens comerciais, Rothschild *et al.* (2000) verificaram que o alelo 1, do RBP4, estava relacionado com aumentos de 0,26 a 0,50 leitões/leitegada, e que estes aumentos no tamanho da leitegada não foram acompanhados de diminuições do peso no nascimento, o que poderia acarretar redução da sobrevivência. Esses autores concluíram que não foi possível determinar se o RBP4 é um major gene ou se ele está ligado a um gene ou a genes que influenciem a característica, mas este parece ser considerado um razoável gene candidato para tamanho da leitegada, principalmente para seleção em linhagens de Landrace, onde a frequência do ESR B é extremamente baixa.

Tabela 2. Localização de marcadores (ligados e diretos) que influenciam características reprodutivas.

Marcador	Nome	Classe1	Crom	Referência
Receptor de estrógeno	ESR	GC	1	Rothschild et al. (1996) e Short et al. (1997a)
Proteína de ligação 4 do retinol	RBP4	GC	14	Messer et al. (1996a) e Rothschild et al.(2000)
Receptor gama do ác. retinóico	RARG	GC	5	Messer et al. (1996b)
Receptor de leptina	LEPR	GC	6	Vincent et al. (1997)
Receptor de melatonina 1A	MTNR1A	GC	17	Messer et al. (1997)
Osteopontina (ou osteontina)	OPN	QTL	8	Short et al. (1997b)
Prolactina	PRL	QTL	7	Vincent et al. (1998a)
Receptor de prolactina	PRLR	GC	16	Vincent et al. (1998b)
Hormônio folículo estimulante	FSH	GC	2	Li et al. (1998)
Prostaglandina Endoperoxidase Sintetase 2 (ou Ciclooxygenase)2	PTGS2 (COX2)	GC	9	Gladney et al. (1999)
Fator de crescimento epidérmico	EGFL1F	GC	8	Mendez et al. (1999)

1 Classe: QTL , GC = gene candidato

2 Ciclooxygenase (COX2) é outro nome dado a PTGS2

Ao estudarem o RBP4 em duas linhagens francesas de Large White (Francesa Hiperprolífica e Controle), Messer *et al.* (1996b) observaram aumentos de 0,45 a 0,52 leitões/leitegada, relacionados com o alelo 1. No mesmo trabalho, esses autores verificaram efeitos aditivos médios de 0,14 e 0,21 leitões/leitegada do RARG, e concluíram que ambos os genes podem ser utilizados em MAS para aumento do tamanho da leitegada.

Ao utilizarem essas mesmas linhagens francesas, Messer *et al.* (1997) genotiparam os animais para estudar o gene Receptor da Melatonina 1A (MTNR1A). A melatonina é um hormônio produzido pela glândula pineal e está relacionado com a regulação do ritmo circadiano e com as mudanças estacionais na atividade reprodutiva de mamíferos como suínos, ovinos e bovinos. Esses autores observaram frequências de 0,23 e 0,77 nos fragmentos de 4,3 e 3,9 kb, respectivamente, na linhagem hiperprolífica, e de 0,04 e 0,96 nos mesmos fragmentos na linhagem controle, sugerindo que um alelo do MTNR1A esteja relacionado com aumento do tamanho da leitegada, embora recomendassem a realização de outros estudos para estimar seus efeitos com maior acurácia.

Outro gene que pode exercer influência na atividade reprodutiva é o receptor de leptina (LEPR), uma proteína secretada pelo tecido adiposo que regula a deposição de gordura e a saciedade. Vincent *et al.* (1997) obtiveram as frequências dos alelos A e B, da LEPR, em sete raças de suínos e não encontraram indícios da existência de um alelo materno. Todavia, Rothschild *et al.* (1997) afirmaram que, em trabalhos futuros, deverão ser consideradas as possíveis ligações entre obesidade e reprodução em suínos, a exemplo dos resultados obtidos em camundongos.

A osteopontina (OPN) é uma glicoproteína fosforilada expressa por células transformadas, macrófagos, linfócitos T ativados, células epiteliais especializadas e células ósseas, a qual é encontrada no leite e na matriz mineralizadora do osso. A síntese de OPN pelas células ósseas é regulada por fatores de crescimento, glicocorticóides, que promovem a formação óssea, hormônio calcitrol osteotrópico (1,25 dihidroxicolocalciferol) e ácido retinóico, que mediam a reabsorção óssea (Zhang *et al.*, 1992). Southwood *et al.* (1998) verificaram, em duas populações comerciais, efeitos aditivos significativos do alelo 4 do OPN, o qual estava relacionado com aumentos de 1,38 e 1,61 leitões/leitegada, e concluíram que os efeitos da OPN foram independentes dos efeitos do ESR, o que permitiria a utilização de ambos os marcadores na MAS.

A prolactina (PRL) é um hormônio peptídeo da pituitária anterior que está envolvido em diferentes atividades endócrinas, como produção de progesterona, regulação da função do córtex adrenal

(Kaminska *et al.*, 2000) e comportamento pré-parto (Rushen *et al.*, 2001), sendo essencial ao sucesso reprodutivo (Vincent *et al.*, 1998a). Seu receptor (PRLR) tem sido detectado em vários tecidos, incluindo cérebro, ovário, placenta e útero em muitos mamíferos (Kelly *et al.*, 1991). Experimentos conduzidos com camundongos evidenciaram que mutações no PRLR estavam associadas às falhas na nidação, às taxas de fertilidade reduzidas e ao desenvolvimento de embriões defeituosos (Ormandy *et al.*, 1997). Tais características fazem do PRLR um gene candidato a características reprodutivas, preferencialmente a PRL. Em linhagens comerciais da PIC, Vincent *et al.* (1998b) verificaram que alguns alelos da PRLR estavam relacionados com aumentos no tamanho da leitegada nas linhagens brancas estudadas, sem provocar alterações do peso médio no nascimento. Segundo esses autores, não foram estudados outros possíveis efeitos pleiotrópicos, todavia, a utilização do PRLR como marcador adicional na MAS para o alelo B do ESR, pela PIC, parece ser viável.

A maioria dos genes ligados aos hormônios gonadotróficos tem sido investigada quanto à variação do DNA, dentro e entre raças e cruzamentos. Dentre eles, destaca-se o loco ligado ao hormônio foliculo estimulante (FSH), que é um hormônio trófico produzido pela hipófise anterior e que está relacionado com a maturação de pequenos e médios folículos para grandes folículos (Mannaertz *et al.*, 1994). Ao estudarem as relações entre tamanho da leitegada e vários hormônios e seus receptores, em cruzamentos que envolvem raças exóticas e comerciais, Li *et al.* (1998) relataram efeitos médios de substituição do alelo B do FSH iguais +2,53 leitões, para a característica número total de leitões nascidos, e +2,12 leitões, para a característica número de leitões nascidos vivos, além de não observarem efeitos pleiotrópicos em características de desempenho. Esses autores afirmaram que as informações obtidas neste estudo estão sendo empregadas na MAS, em uma nova linhagem de suínos híbridos, na China.

Mais recentemente, Gladney *et al.* (1999) mapearam outro loco presente no cromossomo 9 de suínos, que está ligado a hormônios e enzimas com ação sobre características reprodutivas, chamado gene da Prostaglandina Endoperoxidase Sintetase 2 (PTGS2), também conhecido como Ciclooxygenase 2 (COX 2). A PTGS2 é uma enzima que limita a estimulação da síntese de prostaglandinas e está também envolvida na síntese de tromboxanes e prostacilinas (Kosaka *et al.*, 1994). Em ratos, este loco está associado a baixos índices reprodutivos devido a falhas no processo reprodutivo de fêmeas, no qual estão incluídas a ovulação, a fertilização e a nidação (Lim *et al.*, 1997).

O gene ligado ao hormônio Fator de Crescimento

Epidérmico (EGF) (Mendez *et al.*, 1999) também vem sendo estudado, dado o seu papel na fisiologia da reprodução. O EGF é produzido a partir da concepção, no útero da porca, estimulando o crescimento e a proliferação do epitélio da pele, no feto, e o crescimento e amadurecimento do epitélio pulmonar, no neonato (Hadley, 1996, citado por Linville *et al.*, 2001).

Resultados das possíveis influências de seis genes candidatos (ESR, RBP4, FSH, PRLR, EGF e PTGS2) nas características reprodutivas, em populações selecionadas por várias gerações para taxa de ovulação, sobrevivência embrionária e tamanho da leitegada, foram publicados por Linville *et al.* (2001). De forma geral, nenhuma das estimativas dos efeitos de substituição alélica para os genes candidatos estudados diferiu, significativamente, de zero, o que indica que a seleção direta para alelos dos genes estudados pode não resultar em aumento do tamanho da leitegada em todas as populações.

Características ligadas à resistência a doenças

De acordo com Rothschild e Plastow (1999) e Webb (2000), os scans de QTL para resistência a doenças e, ou, respostas imunológicas têm recebido pouca atenção por parte dos pesquisadores, apesar de estas características constituírem a principal fonte de prejuízos na produção de suínos. Segundo informações de Rothschild (1999), as perdas estimadas na cadeia produtiva de suínos nos EUA, devido às doenças, excedem 1,5 bilhão de dólares anualmente, em decorrência de mortalidade, perda da eficiência de produção por doenças subclínicas, aumento dos custos veterinários e perda de produtos industrializados.

Do ponto de vista genético, é difícil estabelecer relação entre causa e efeito, pois a pressão de seleção sobre características de importância econômica provoca estresse de produção que pode aumentar a incidência de doenças. Por outro lado, as doenças têm impacto nos programas de melhoramento por meio da redução da eficiência de seleção.

O início das doenças, freqüentemente, é resultado da interação entre o genótipo do indivíduo e os efeitos de ambiente aos quais ele está exposto. Se o animal tem predisposição genética para contrair certa doença, os métodos-padrão de prevenção podem ser somente parcialmente efetivos na proteção, em razão do ambiente. Assim, uma alternativa viável pode ser a seleção para o aumento da resistência às doenças nos animais domésticos, o que, no entanto, é extremamente complexo.

A existência de variação genética para a resposta

imunológica dentre e entre raças, segundo Webb (2000), somente foi demonstrada recentemente. Na Universidade de Guelph, a seleção dos animais, por meio de soluções BLUP para alta e baixa resposta imunológica, teve sucesso no estabelecimento de diferenças genéticas (Mallard *et al.*, 1992, citados por Webb, 2000). Na Universidade de Iowa, a raça Duroc mostrou maior resistência ao vírus da síndrome reprodutiva e respiratória suína (PRRS) do que outras raças (Halbur *et al.*, 1998). Zhang *et al.* (2000) relataram que um gene localizado no cromossomo 10, o RHIV - 1, estava relacionado com a replicação do vírus da PRRS.

O controle genético de certas doenças pode ser resultado da presença ou ausência de receptores que possuem herança Mendeliana, como no caso da *Escherichia coli* em suínos. Muitas cepas de *E. coli* (K88, K99, 987P e F41) são capazes de atacar receptores específicos e colonizar o intestino de leitões neonatos, sendo responsáveis pela produção de uma enterotoxina que estimula as células intestinais a secretarem fluidos, resultando em diarreia (PIC, 1999). Atualmente, devido aos métodos de prevenção, apenas a K88 tem influência na diarreia em leitões recém-nascidos e desmamados, enquanto a *E. coli* F18 (ECF18) atua somente nos desmamados. Essa última também está relacionada com a produção de Shiga-like toxin, que entra na circulação sanguínea e causa estragos nas paredes de veias e artérias, podendo resultar em necrose vascular dos vasos do cérebro, a chamada Doença do Edema.

Edfors-Lilja *et al.* (1995) relataram a localização de dois receptores da K88 (K88abR e K88acR) no cromossomo 13 e, de acordo com Gibbons *et al.* (1977), alguns indivíduos recessivos que não possuíam o receptor para K88 mostraram-se mais resistentes à infecção, mas animais susceptíveis, muitas vezes, permaneceram na população, em razão da presença de anticorpos maternos, que ofereceram alguma proteção. Em uma população F2 originada do cruzamento entre o porco selvagem europeu e a raça Yorkshire sueca, Edfors-Lilja *et al.* (1998) identificaram QTL relacionados com características imunológicas, como contagem de leucócitos totais, proliferação induzida de mitogenina e concentrações pré-vacinação de imunoglobulinas para *E. coli* K88. Apesar de alguns autores, como Rothschild e Plastow (1999), relatarem o uso comercial dos receptores da K88, não foram encontrados outros trabalhos que fizessem referência a esse fato. Todavia, a PIC possui um programa que utiliza marcadores para identificação de animais resistentes à ECF18, denominado DR2 (PIC, 1999). Tal programa, segundo a empresa, não só reduziu a mortalidade de leitões, como permitiu também a redução do número de organismos no ambiente, pois a bactéria não consegue se reproduzir em animais resistentes.

Meijeirink *et al.* (1997), citados por Rothschild e Plastow (1999), localizaram dois genes chamados fucosiltransferase alfa 1 e 2, ou simplesmente FUT1 e FUT2, no cromossomo 11 dos suínos, muito próximos aos locos do ECFR18. No entanto, permanece a dúvida se os produtos desses dois genes realmente estão envolvidos na síntese de carboidratos estruturais relacionados com adesão das bactérias.

O gene para Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1 (NRAMP1), o qual está associado à resistência a *Salmonella*, em camundongos, foi também mapeado no cromossomo 15 de suínos, por Sun *et al.* (1998), e outros estudos estão sendo conduzidos, no momento, para investigar melhor o papel dessa proteína.

Dentre todas as espécies domésticas, a suína é a mais estudada, provavelmente pelo fato de ser a mais parecida com a humana, do ponto de vista fisiológico. Experimentos têm revelado que o complexo principal de histocompatibilidade suíno (complexo SLA) está associado à resposta imunológica à vacinação, como, por exemplo, os trabalhos conduzidos por Vaiman *et al.* (1978b) e Rothschild *et al.* (1984), com a vacina *B. brochiseptica*. Lunney *et al.* (1986) mostraram que o antígeno do polipeptídeo sintético (T,G)-A-L está sob o controle dos genes SLA da classe III, em suínos miniatura, enquanto as relações entre o SLA e a quantidade de moléculas desta classe foram observadas por Vaiman *et al.* (1978a). Evidências de associações entre SLA e infecções parasitárias foram relatadas por Lunney e Murrell (1988). Recentemente, segundo Rothschild e Plastow (1999), o complexo SLA, no cromossomo 7, foi associado à resistência às infecções primárias por *Trichinella spiralis* mas não com a toxoplasmose.

Em estudo sobre as diferenças genéticas na resistência/susceptibilidade ao vírus pseudorabies (PrV), entre as raças Large White e Meishan, Reiner *et al.* (2002) encontraram regiões cromossômicas associadas à ausência/presença de sintomas neurológicos nos cromossomos 9, 5, 6 e 13, as quais explicavam até 17,9% da variância fenotípica observada nos animais F2. Esses autores concluíram que os QTL estavam próximos a genes candidatos, com papel crucial na defesa do organismo contra infecções causadas pelo PrV.

De acordo com Rothschild e Plastow (1999), outros genes candidatos estão sendo estudados, como os genes clotting factor IX e o gene familiar hypercholesterolaemia, reportados por Signer *et al.* (1996) e por Hasler-Rapacz *et al.* (1996), respectivamente, citados por Rothschild e Plastow (1999).

De modo geral, a literatura relata limitações da genética molecular relacionadas com pesquisas que

buscam associações entre genes e resistência às doenças, como por exemplo, a utilização mais intensa de scans de QTL. A limitação de verbas para essas pesquisas, a falta de associações entre as respostas imunológicas e as correlações indesejáveis entre essas respostas e as características de produção também têm dificultado a obtenção de resultados satisfatórios. Deve-se ressaltar, no entanto, que os benefícios dessas pesquisas seriam grandes tanto para os produtores, que reduziriam os custos de produção e melhorariam o desempenho dos animais, quanto para os consumidores, que teriam disponíveis produtos mais baratos e saudáveis.

Implicações e considerações finais

As perdas econômicas causadas por falhas reprodutivas e doenças são consideráveis em sistemas de produção de suínos, tendo grande impacto no preço final dos produtos. Por sua vez, o sistema habitual de controle de doenças, como vacinação, medicação etc., tem aceitação cada vez menor por parte dos consumidores, em razão do uso, muitas vezes, indiscriminado de drogas, que podem alterar a qualidade do alimento.

O desenvolvimento de mapas genômicos de suínos permite a identificação de marcadores específicos associados a genes com influência em características de importância econômica. Essa espécie apresenta algumas vantagens nesse tipo de estudo, tais como produção de ninhadas com dez ou mais indivíduos, curtos períodos de gestação e disponibilidade de várias raças geneticamente divergentes. Adicionalmente, o menor número e a facilidade de distinção dos cromossomos, em relação aos bovinos, caprinos e aves, facilitam o uso de técnicas de mapeamento físico.

Uma vez mapeados, os genes podem ser utilizados em programas de melhoramento, incluindo introgressão (MAI) e seleção assistida por marcadores (MAS) e clonagem posicional. Todavia, no caso da MAI e da MAS, alguns pontos a respeito do impacto de prováveis erros cometidos durante o processo, como a existência de falsos positivos, estimativas incorretas do efeito e, ou, da posição do QTL e risco de perda do alelo de interesse (Visscher e Haley, 1995), devem ser melhor discutidos.

Uma das maneiras de evitar perdas, em razão desses problemas, é por meio de estratégias, como, por exemplo, a seleção precoce de machos, com base em marcadores para tamanho da leitegada, que serão usados em testes de desempenho e de fêmeas para resistência à doenças.

Algumas raças de suínos, como a chinesa Meishan, são bem conhecidas por sua alta prolificidade, sendo amplamente usada em cruzamentos experimentais com raças ou linhagens comerciais para detecção de QTL ligados às características reprodutivas, com destaque

ao tamanho da leitegada. Os resultados são promissores, a despeito da lentidão na introgressão de genes de raças exóticas em linhagens ou raças comercialmente relevantes.

Por outro lado, há limitações nos estudos e na adoção de técnicas que visem à maior resistência a doenças em suínos, como a falta de investimentos e de associações entre respostas imunológicas e as correlações negativas entre estas e as características de importância econômica (Rothschild, 1999). Todavia, segundo Rothschild e Plastow (1999), desenvolvimentos futuros na genética quantitativa e em pesquisas do genoma da espécie suína, aliadas ao uso de tecnologias como organismos geneticamente modificados, provavelmente irão acelerar o processo de descoberta de novos genes e suas aplicações na seleção assistida por marcadores.

Literatura Citada

- Beuzen, N. D., M.J. Stear, and K.C. Chang. 2000. Molecular markers and their use in animal breeding. *Vet. J.*, 160:42.
- Cassady, J.P., R.K. Johnson, and J.J. Ford. 2000. Comparison of plasma FSH concentration in boars and gilts from lines selected for ovulation rate and embryonal survival, and litter size and estimation of (co)variance components for FSH and ovulation rate. *J. Anim. Sci.*, 78:1430.
- Cassady, J.P., R.K. Johnson, D. Pomp, G.A. Rohrer, L.D. Van Vleck, E.K. Spiegel, and K.M. Gilson. 2001. Identification of quantitative trait locos affecting reproduction in pigs. *J. Anim. Sci.*, 79:623.
- Clutter, A.C. 1999. Developing tools for marker-assisted selection in pigs. I International Symposium on Animal Breeding and Genetics, Viçosa, Brasil, p. 269.
- Christenson, R.K. 1993. Ovulation rate and embryonic survival in Chinese Meishan and white crossbreed pigs. *J. Anim. Sci.*, 71:3060.
- Corrêa, F.J.C. 2001. Avaliação de métodos tradicionais, assistida por marcadores moleculares e por genes candidatos, com dados simulados. Tese Mestrado em Zootecnia. Universidade Federal de Viçosa. Viçosa.
- De Vries, A.A., Sosnicki, J.P. Garnier, and G.S. Plastow. 1998. The role of major genes and DNA technology in selection for meat quality in pigs. *Meat Sci.*, 49(Supplement 1):s245.
- Edfors-Lilja, I., U. Gustafsson, Y. Duval-Iflah, H. Ellergen, M. Johanson, R.K. Juneja, L. Marklund, and L. Andersson. 1995. The porcine intestinal receptor for *Escherichia coli* K88ab, K88ac: regional localization on chromosome 13 and influence of IgG response to K88 antigen. *Anim. Genet.*, 26:237.
- Edfors-Lilja, I., E. Watrang, L. Marklund, M. Moller, L. Andersson-Eklund, L. Andersson, and C. Fossum. 1998. Mapping quantitative trait locos for immune capacity in the pig. *J. Immunol.*, 161(Issue 2):829.
- Falconer, D.S., and T.F.C Mackay. 1996. Introduction to quantitative genetics. Essex, UK: Longman Group Limited, 6th edition, 464 p.
- Gibbons, R.A., R. Sellwood, M. Burrows, and P.A. Hunter. 1977. Inheritance of resistance to neonatal diarrhoea in the pig: examination of the genetic system. *Theor. Appl. Genet.*, 81:65.
- Gladney, C.D., V.G. Martinez, B.J. Brumbaugh, B.J. DEGroot, R.C. Linville, A.M. Oommen, R.M. Huebinger, L.A. Messer, M.F. Allan, and D. Pomp. 1999. Mapping of the prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) gene to porcine chromosome 9 and bovine chromosome 16 by linkage analysis using novel PCR-RFLP. *J. Anim. Sci.*, 77:787.
- Halbur, P.G., M.F. Rothschild, P.S. Paul, B.J. Tacker, and X.J. Meng. 1998. Differences in susceptibility of Duroc, Hampshire, and Meishan pigs to infection with a high virulence strain (VR2385) of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *J. Anim. Breed. Genet.*, 115(1):181.
- Henderson, D.A., T.H. Short, M. Ellis, M. Feltes, R. Wheeler, M.B. Evans, G. Wales, and G. S. Plastow. 1998. Selected chromosomal scan in a swine resource population for quantitative trait locos. *J. Anim. Sci.*, 76 (Supplement 1):55.
- Isler, B.J., K.M. Irvin, S.M. Neal, S.J. Moeller, M.E. Davis, and D.L. Meeker. 1999. Examination of the relationship between the estrogen receptor gene and reproductive traits in swine. *NSIF Proceedings*, 3 p.
- Johansson, M., H. Ellegren, L. Marklund, U. Gustavsson, E. Ringmar-Cederberg, K. Andersson, I. Edfors-Lilja, and L. Andersson. 1992. The gene for dominant white color in the pig is closely linked to ALB and PDGFRA on chromosome 8. *Genomics*, 14:965.
- Johnson, R.K., M.K. Nielsen, and D.S. Casey. 1999. Response in ovulation rate, embryonal survival, and litter traits in swine to 14 generations of selection to increase litter size. *J. Anim. Sci.*, 70:2000.
- Kaminska, B., M. Opalka, R.E. Ciereszko, and L. Dusza. 2000. The involvement of prolactin in the regulation of adrenal cortex function in pigs. *Domest. Anim. Endocrinol.*, 19:147.
- Kelly, P., J. Djiane, M. Postel-Vinay, and M. Edery. 1991. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocrine Ver.*, 12:235.
- Kinghorn, B., J. Van der Werf, and J. Dekkers. 1999. Quantitative genetics for new technologies in animal breeding. A course notes. Perth, Australia. (Mimeog.)
- Knott, S.A., L. Marklund, C.S. Haley, K. Andersson, W. Davies, H. Ellegren, M. Fredholm, I. Hansson, B. Hoyheim, K. Lundström, M. Moller, and L. Andersson. 1998. Multiple marker mapping of quantitative trait locos in a cross between outbred Wild Boar and Large White pigs. *Genetics*, 149:1069.
- Kosaka, T., A. Myiata, H. Ihara, S. Hara, T. Sugimoto, O. Takeda, E.I. Takahashi, and T. Tanabe. 1994. Characterization of the human gene (PTGS2) encoding prostaglandin-endoperoxidase synthase 2. *Eur. J. Biochem.*, 221:889.
- Li, N., Y.F. Zhao, L. Xiao, F.J. Zhang, Y.Z. Chen, R.J. Dai, J.S. Zhang, S.Q. Shen, Y.F. Chen, and C.X. Wu. 1998. Candidate gene approach for identification of genetic locos controlling litter size in swine. *Proc. World Cong. Genet. Appl. Livest. Prod.*, 26:183 [CD-ROM].
- Lim, H., B.C. Paria, S.K. Das, J.E. Dinchunk, R. Langenbach, J.M. Traskos, and S.K. Dey. 1997. Multiple female reproductive failures in Cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell*, 91:197.
- Linville, R. C., Pomp, D., Johnson, R. K., and M.F. Rothschild. 2001. Candidate gene analysis for locos affecting litter size and ovulation rate in swine. *J. Anim. Sci.*, 79:60.
- Lunney, J., and Murrell, K.D. 1988. Immunogenetic analysis of Trichinella spiralis infections in swine. *Vet. Parasitol.*, 29:179.
- Lunney, J.K., M.D. Pescovitz, and D.H. Sachs. 1986. The swine major histocompatibility complex: its structure and function. In: Tumbleson, M.E. (ed.), *Swine in Biomedical Research*. Plenum, New York, 3:1821.
- Mannaertz, B., J. Uilenbrock, p. Schot, and R. de Leeuw. 1994. Folliculogenesis in hypophesectomized rats after treatment with recombinant human follicle stimulating hormone. *Biol. Reprod.*, 51(1):72.
- Mariani, P., M.M. Johansson, B. Hoyheim, L. Marklund, W. Davies, H. Ellegren, and L. Andersson, L.. 1996. The extension coat color loco and the locos for blood group O and tyrosine aminotransferase are on pig chromosome 6. *J. Hered.*, 87:272.
- Mendez, E.A., L.A. Messer, N.J. Larsen, A. Robic, and M.F. Rothschild. 1999. Epidermal growth factor maps to pig chromosome 8. *J. Anim. Sci.*, 77:494.
- Messer, L., L. Wang, J. Yelich, D. Pomp, R.D. Geisert, and M.F. Rothschild. 1996a. Linkage mapping of the retinol-binding protein (RBP4) gene to porcine chromosome 14. *Mammalian Genome*, 7:396.
- Messer, L.A., L. Wang, C. Legault, and M.F. Rothschild. 1996b. Mapping of calpastatin and investigation of candidate genes for litter size in French Large white pigs. *Anim. Genet.*, 27 (Supplement 2):114.
- Messer, L.A., L. Wang, C.K. Tuggle, M. Yerle, P. Chardon, D. Pomp, J.E. Womack, W. Barendse, A.m. Crawford, D.R. Notter, and M.F. Rothschild. 1997. Mapping of the melatonin receptor 1a (MTNR1A) gene in pigs, sheep, and cattle. *Mam-*

- malian Genome, 8:368.
- Milan, D., J.P. Bidanel, P. Le Roy, C. Chevalet, N. Woloszyn, J.C. Caritez, J. Gruand, M. Bonneau, L. Lafaucheur, C. Renard, M. Vaiman, P. Mormède, C. Désautés, J. Gellin, and L. Ollivier. 1998. Current status of QTL detection in Large White x Meishan crosses in France. *Proc. World Cong. Genet. Appl. Livest. Prod.*, 26:414.
- Ormandy, C.J., N. Binart, and P.A. Kelly. 1997. Mammary gland development in prolactin receptor knockout mice. *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*, 2:355.
- PIC. 1999. E. coli F18 resistance using DR2 PICmarq™ technology. PIC, Franklin, KY.
- Pires, A.V. 1999. Avaliação genética de características reprodutivas em suínos. Tese Mestrado em Genética e Melhoramento. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.
- Pires, A. V., P.S. Lopes, R.A. Torres, R.F. Euclides, A.J. Regazzi, e A.R.C. Costa. 2000. Avaliação de modelos para estimativas de componentes de (co)variância em características reprodutivas de suínos. *Rev. Bras. Zoot.*, 29(6):1689.
- Rathje, T. A., G.A. Rohrer, and R.K. Johnson. 1997. Evidence for quantitative trait locos affecting ovulation rate in pigs. *J. Anim. Sci.*, 75:1486.
- Reiner, G., E. Melchinger, M. Kramakova, E. Plaff, A. Saalmuller, and H. Geldermann. 2002. Detection of quantitative trait locos for resistance/susceptibility to pseudorabies virus in swine. *J. Gen. Virol.*, 83(Pt 1): 167.
- Rohrer, G.A., J.J. Ford, T.H. Wise, J.L. Vallet, and R.K. Christenson. 1999. Identification of quantitative trait locos affecting female reproductive traits in a multigeneration Meishan-White composite swine population. *J. Anim. Sci.*, 77:1385.
- Rothschild, M.F., H.L. Chen, L.L. Christian, W. R. Lie, L. Venier, M. Cooper, C. Briggs, and C. M. Warner. 1984. Breed and swine lymphocyte antigen haplotype differences in agglutination titers following vaccination with *B. bronchiseptica*. *J. Anim. Sci.*, 59:643.
- Rothschild, M. F., R. G. Larson, C. Jacobson, and P. Pearson. 1991. Pvu II polymorphisms at the porcine estrogen receptor loci (ESR). *Anim. Genet.*, 22:448.
- Rothschild, M.F., C. Jacobson, D.A. Vaske, C.K. Tuggle, L. Wang, T. Short, G. Erhardt, S. Sasaki, A. Vincent, D.G. McLaren, O. Southwood, H. van der Steen, A. Mileham, and G. Plastow. 1996. The estrogen receptor loco is associated with a major gene influencing litter size in pigs. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, 93:201.
- Rothschild, M.F., L. A. Messer, and A. Vincent. 1997. Molecular approaches to improved pig fertility. *J. Reprod. Fert. Supp.*, 52:227.
- Rothschild, M.F. 1998. Identification of quantitative trait locos and interesting candidate genes in the pig: progress and prospects. In: *Proc. World Congr. Genet. Appl. Livest. Prod.* [CD-ROM].
- Rothschild, M. F. 1999. Selection for disease resistance in the pig. <<http://mark.asci.ncsu.edu/nsif/98proc/rothschild.htm>> (05/05/01)
- Rothschild, M.F., and G. Plastow. 1999. Advances in pig genomics and industry applications. *Ag. Biotech. Net.*, 1:1.
- Rothschild, M.F., L. A. Messer, A. Day, R. Wales, T. Short, O. Southwood, and G. Plastow. 2000. Investigation of the retinol binding protein (RBP4) gene as a candidate gene for increased litter size in pigs. *Mammalian Genome*, 11:75.
- Rushen, J., S. Robert, and C. Farmer. 2001. Evidence of a limited role for prolactin in the preparturient activity of confined gilts. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 72:309.
- Short, T.H., M.F. Rothschild, O.I. Southwood, D.G. McLaren, A. DeVries, H. van der Steen, G.R. Eckardt, C.K. Tuggle, J. Helm, D.A. Vaske, A.J. Mileham, and G.S. Plastow. 1997a. Effect of the estrogen receptor loco on reproduction and production traits in four commercial pig lines. *J. Anim. Sci.*, 75:3138.
- Short, T.H., O.I. Southwood, D.G. McLaren, A. De Vries, H. van der Steen, G.J. Evans, A.J. Mileham, and G.S. Plastow. 1997b. Evidence of a new genetic marker for litter size in pigs. *J. Anim. Sci.*, 75 (Supplement 1):29.
- Southwood, O.I., T.H. Short, and G.S. Plastow. 1998. Genetic markers for litter size. In: *Proc. World Cong. Genet. Appl. Livest. Prod.*, 26:453.
- Sun, H.S., L. Wang, M.F. Rothschild, and C.K. Tuggle. 1998. Mapping of the natural-resistance associated macrophage protein (NRAMP1) gene in pigs. *Anim. Genet.*, 29:138.
- Vaiman, M., G. Hauptman, and S. Mayer. 1978a. Influence of the major histocompatibility complex in the pig (SLA) on haemolytic complement levels. *J. Immunogenet.*, 5:59.
- Vaiman, M., J.J. Metzger, C. Renard, J.P. Vila. 1978b. Immune response gene(s) controlling the humoral anti-lysozyme response (Ir-Lys) linked to the major histocompatibility complex SLA in the pig. *Immunogenetics*, 7:231.
- Vincent, A. L., L. Wang, and M. F. Rothschild. 1997. A restriction fragment length polymorphism in the porcine leptin receptor (LEPR) gene. *J. Anim. Sci.*, 75:2287.
- Vincent, A. L., L. Wang, C. K. Tuggle, and M.F. Rothschild. 1998a. Linkage and physical mapping of prolactin to porcine chromosome 7. *Anim. Genet.*, 29(1):27.
- Vincent, A.L., Evans, G., Short, T.H., O.I. Southwood, G.S. Plastow, C.K. Tuggle, and M.F. Rothschild. 1998b. The prolactin receptor gene is associated with increased litter size in pigs. *Proc. World Cong. Genet. Appl. Livest. Prod.*, 27:15.
- Visscher, P.M., and Haley, C.S. 1995. Utilizing genetic markers in pig breeding programmes. *Anim. Breed. Abstr.* 63(1):1.
- Visscher, P., R. Pong-Wong, C. Whittemore, and C. Haley. 2000. Impact of biotechnology on (cross)breeding programmes in pigs. *Livest. Prod. Sci.*, 65(1-2):57.
- Webb, J. 2000. New opportunities for genetic change in pigs. *Advances in pork production*, 11:83.
- Whittaker, J. C. 2001. Marker-assisted selection and introgression. Ed. BALDING, D., BISHOP, M., CANNINGS, C. Chichester, UK: John Wiley, 1st edition, 863 p.
- Wilkie, P.J., A.A. Paszek, G.H. Flickinger, G.A. Rohrer, L.J. Alexander, C.W. Beattie, and L.B. Schook. 1996. Scan of eight porcine chromosomes for growth, carcass and reproductive traits reveals two likely quantitative trait locos. *Anim. Genet.*, 27 (Supplement 2):117.
- Wilkie, P.J., A.A. Paszek, C.W. Beattie, L.J. Alexander, M.B. Wheeler, and L.B. Schook. 1999. A genomic scan of porcine reproductive traits reveals possible quantitative trait locus (QTL) for number of corpora lutea. *Mammalian Genome*, 10:573.
- Zhang, Q., J.L. Wrana, and J. Sodek, 1992. Characterization of the promoter region of the porcine OPN (osteopontin, secreted phosphoprotein 1) gene. Identification of positive and negative regulatory elements and a 'silent' second promoter. *Eur. J. Biochem.*, 207(2):649.
- Zhang, X., C. Wang, L.B. Schook, R.J. Hawken, and M. S. Rutherford. 2000. An RNA helicase, RHIV -1, induced by porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) is mapped on porcine chromosome 10q13. *Microb. Pathog.*, 28(5):267.