

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA  
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN CIENCIAS VETERINARIAS**



**“ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO DEL GEN RECEPTOR DE  
PROLACTINA (PRLR) Y CARACTERES DE PROLIFICIDAD Y PRODUCTIVIDAD EN  
CERDAS YORKSHIRE X LANDRACE”**

**TESIS**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**PRESENTA:**

**MVZ. ALFONSO GONZÁLEZ ARANGURÉ**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ALBERTO BARRERAS SERRANO**

**MEXICALI, B. C., MÉXICO**

**OCTUBRE DE 2010**

**Asociación entre el polimorfismo del gen receptor de prolactina (PRLR) y caracteres de prolificidad y productividad en cerdas Yorkshire x Landrace. Tesis presentada por Alfonso González Aranguré como requisito parcial para obtener el grado de Maestro en Ciencias Veterinarias, que ha sido aprobada por el comité particular indicado:**

---

Dr. Alberto Barreras Serrano  
Director principal

---

Ph.D. Fernando Figueroa Saavedra  
Asesor

---

Dr. Eduardo Sánchez López  
Asesor

---

Ph.D. Cristina Pérez Linares  
Asesor

---

Mexicali, Baja California  
Lugar y Fecha

Octubre 2010

## CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN .....	i
ABSTRACT .....	ii
LISTA DE CUADROS .....	iii
LISTA DE FIGURAS .....	iv
INTRODUCCIÓN .....	1
REVISIÓN DE LITERATURA .....	4
La productividad del cerdo .....	4
Parámetros productivos y reproductivos de la cerda .....	4
Mejoramiento genético animal .....	4
<i>Variación en las características de Prolifricidad</i> .....	6
<i>Objetivos de la selección en cerdos</i> .....	6
Genética molecular aplicada en la producción animal .....	9
Importancia de los genes candidatos .....	10
Genes candidatos para características reproductivas .....	12
Gen receptor de prolactina (PRLR) .....	12
Selección asistida por marcadores .....	13
<i>Limitaciones del esquema SAM y marcadores moleculares</i> .....	16
Efectos medios de sustitución alélica.....	17
MATERIALES Y MÉTODOS .....	20
Animales .....	20
Muestras de ADN .....	20
Genotipificación .....	21
Variables a estudiar .....	21
Análisis estadístico .....	22
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	24
Frecuencias genéticas y genotípicas .....	24
Efectos del gen PRLR sobre caracteres reproductivos .....	24
Interacción genotipo PRLR por número de parto .....	27
Efectos aditivos y de dominancia del gen PRLR .....	29

CONCLUSIONES ..... 31  
LITERATURA CITADA ..... 32

## RESUMEN

### **Asociación entre el polimorfismo del gen receptor de prolactina (PRLR) y caracteres de prolificidad y productividad en cerdas Yorkshire x Landrace**

La eficiencia económica de los sistemas de producción porcina esta directamente influenciada por la tasa reproductiva de la hembra. El propósito de este estudio fue analizar la variabilidad genética del gen PRLR e investigar probables asociaciones entre sus genotipos con caracteres de prolificidad y productividad en cerdas Yorkshire X Landrace. Los genotipos para el gen PRLR fueron identificados con PCR-RFLP. Se probó equilibrio Hardy-Weinberg utilizando la prueba de chi-cuadrada. Se analizaron 300 registros para las variables total nacidos vivos (TNV), tamaño de camada al nacer (TCN) y al destete (TCD), peso de la camada al nacer (PCN) y al destete (PCD) para asociación empleando un modelo lineal mixto que incluyó como variables de clasificación fijas el genotipo del gen PRLR, número de parto, y subclase año-estación de parto; y como componentes aleatorios la reproductora y el error. El procedimiento MIXED del SAS fue utilizado para realizar este análisis. Los efectos de aditividad y dominancia del gen fueron estimados adicionando coeficientes de regresión en el modelo lineal. Para aditividad la covariable toma valores 0, 1 y 2 para el número de alelos favorables A en el genotipo, mientras que para dominancia la covariable asume valores 0, 1 y 0 en substitución de los genotipos AA, AB, BB. La frecuencia del alelo A fue estimada en 0.36 y del alelo B en 0.64. Las frecuencias genotípicas para AA, AB y BB fueron de 0.08, 0.56 y 0.36, respectivamente. No se observaron diferencias ( $P > 0.05$ ) entre los pesos de la camada al nacer entre genotipos BB y AB (15.20 y 15.26 kg, respectivamente) pero diferentes ( $P < 0.05$ ) entre ellos con el genotipo AA (14.15 kg). No se observaron diferencias ( $P > 0.05$ ) entre los pesos de la camada al destete entre los genotipos estudiados (AA, AB y BB, con 59.93, 57.11 y 57.17 kg respectivamente). La substitución del alelo B por A en PCN y PCD fue de 0.08 y 0.73 kg, respectivamente pero no diferentes de cero ( $P > 0.05$ ). Los valores de dominancia en PCN y PCD fueron de 0.46 y 0.55 kg, respectivamente pero no diferentes de cero ( $P > 0.05$ ). Es importante seguir investigando aspectos de asociación del polimorfismo del gen PRLR con caracteres productivos en la mejora productiva de la cerda.

**Palabras clave:** gen PRLR, prolificidad, efectos aditivos y de dominancia, cerdos.

## ABSTRACT

### **Association between the polymorphism of prolactin receptor (PRLR) gene with prolificacy and productivity traits in Yorkshire x Landrace sows**

The economic efficiency of swine production system is influenced directly by the reproductive rate of the female. The aim of this study was to analyze the genetic variability of PRLR gene and to estimate associations between its genotypes with prolificacy and productivity traits in Yorkshire X Landrace sows. 300 records of total number of born (TNB), number born alive (NBA), number of weaned piglets (NWP), litter weight at birth (LWB) and litter weight at weaning (LWW) were used in this study. The polymorphism was detected using PCR-RFLP method. The association between PRLR genotypes with reproductive traits was evaluated by a mixed linear model. Least square means for all variables were calculated for each genotype. The additive and dominance effects of the gene were estimated by adding the regression coefficients in the linear model. Additive covariate takes values 0, 1 and 2 for the number of favorable alleles in the genotype A, whereas the covariate dominance assumes values 0, 1 and 0 in place of the genotypes AA, AB, BB. The allele A frequency was estimated at 0.36 and allele B at 0.64. The genotype frequencies for AA, AB and BB were 0.08, 0.56 and 0.36, respectively. There were no differences ( $P > .05$ ) between the litter weights at birth between genotypes BB and AB (15.20 and 15.26 kg, respectively) but different ( $P < 0.05$ ) between them with genotype AA (14.15 kg). There were no differences ( $P > .05$ ) between the litter weights at weaning between the studied genotypes (AA, AB and BB, 59.93, 57.11 and 57.17 kg respectively). The substitution of allele B by A in LWB and LWW was 0.08 and 0.73 kg, respectively, but not different from zero ( $P > 0.05$ ). The dominance values of LWB and LWW were 0.46 and 0.55 kg, respectively, but not different from zero ( $P > 0.05$ ). It is important to further investigate aspects of association of PRLR gene polymorphism with production traits in improving production of the sow.

**Key words:** PRLR gene, prolificacy, additive and dominance effects, pigs.

## LISTA DE CUADROS

<b>Cuadro</b>		<b>Pág</b>
1	Parámetros productivos de la cerda .....	5
2	Índice de herencia para características de la cerda .....	7
3	Resultados de estimación de efectos aditivos y de dominancia en el gen receptor de prolactina (PRLR), para total nacidos vivos (TNV), según varios autores .....	19
4	Medias mínimo cuadráticas (media $\pm$ E.E.) para características reproductivas por genotipo y general para el gen receptor de prolactina (PRLR), en cerdas de genotipo Yorkshire X Landrace .....	25
5	Medias mínimo cuadráticas junto con errores estándar para los efectos de genotipos del receptor de prolactina (PRLR) sobre características reproductivas en hembras de diferentes número de partos (NP) .....	28
6	Efectos aditivos (a) y de dominancia (d) para el gen PRLR, estimados para características reproductivas en cerdas Yorkshire x Landrace .....	30

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>		<b>Pág</b>
1	Estructura del PRLR .....	14



## INTRODUCCIÓN

En la actualidad la eficiencia de los sistemas de producción porcina es determinada por la prolificidad de sus vientres. La prolificidad determina el número de lechones nacidos vivos por año, mientras que la productividad está determinada por el peso de la camada tanto al nacimiento como al destete (Rothschild, 1996; Trujillo et al., 2002). Ambas características son de importancia económica y la variación observada en su expresión en la población porcina es explicada por la acción conjunta de factores genéticos y ambientales (Falconer y Mackay, 1996).

La mejora genética de características reproductivas, como tamaño de camada en cerdos, es de gran importancia para los porcinocultores debido a que un incremento en el número de lechones destetados reduce los costos totales de producción de animales para abasto (Tess et al., 1983). Entonces, la eficiencia económica de los sistemas de producción porcina descansa en la prolificidad y productividad de la hembra. La respuesta esperada en la mejora genética sobre características como tamaño de camada utilizando selección es variable como resultado de su bajo índice de herencia el cual oscila entre 10 y 15%, además de ser un carácter que se manifiesta en etapas tardías de crecimiento del animal.

Los avances biotecnológicos, entre ellos la genética molecular en la producción porcina, permiten utilizar información sobre genes candidatos y hacer uso de ellos como marcadores genéticos con el fin de identificar reproductores: machos y hembras con genotipo favorable, a una edad temprana, para características de importancia económica en la producción porcina. Con esto se puede lograr un aumento en el número de lechones al parto y por lo tanto un aumento en el número de animales en finalización lo que desde el punto de vista económico es favorable para los productores. Esta información puede ser incorporada en programas de selección para mejorar caracteres reproductivos, dentro de un esquema de selección asistida con marcadores, la cual, en

comparación con esquemas tradicionales de selección, incrementa la intensidad de la selección, reduce el intervalo entre generaciones y por consecuencia incrementa el progreso genético, que redundará un mayor beneficio económico al sistema de producción. Actualmente diversas investigaciones sobre genes candidatos han demostrado que se logra incrementar significativamente el tamaño de camada con el genotipo favorable (Ollivier et al., 1997; Rothschild et al., 2000; Drogemuller et al., 2001).

El receptor de Prolactina (PRLR) es el receptor específico para la prolactina, que es una hormona peptídica de la parte anterior de la hipófisis que participa en diferentes actividades endocrinas y es esencial para la reproducción (Vincent et al., 1998). Todas las acciones de la prolactina son mediadas por su receptor (Van Rens et al., 2003). El receptor de la prolactina, codificado por el gen PRLR, es un miembro de la familia del gen del receptor de la prolactina que contiene regiones de secuencias idénticas (Kelly et al. 1991). El receptor de la prolactina y la hormona del crecimiento son homólogos a los receptores de los miembros de la superfamilia de las citoquinas (Clevenger et al., 1998). Los ovarios de los cerdos y el endometrio contienen PRLRs, que se distribuyen durante la gestación de manera dependiente (Young et al., 1989). Los receptores de prolactina en el endometrio aumentan al 12 día de gestación. Esto se lleva a cabo por un estímulo embrionario de la producción de estrógenos, lo que permite una reorientación de la prostaglandina F<sub>2</sub>α para apoyar la función del cuerpo lúteo (Pope, 1994). Esto implica un papel importante de la PRLR en la preparación y el mantenimiento de un entorno adecuado para la gestación de los cerdos. Por lo tanto, sobre la base de los procesos fisiológicos, el gen de PRLR es considerado un gen candidato para aspectos reproductivos en cerdos.

Una asociación positiva fue reportada entre el genotipo AA y el tamaño de la camada. En los primeros partos, el genotipo AA se correlacionó con un mayor número de lechones nacidos vivos (Rothschild et al., 1998, Vincent et al., 1998). Los efectos alelicos aditivos (a) presentaban un rango de cero a 0.59 y 0.71

cerdos por camada para el total de lechones nacidos y el número de nacidos vivos, respectivamente (Vincent et al., 1998). Esta asociación fue reportada para cerdos Landrace.

**Por lo tanto el objetivo de este estudio fue estimar las frecuencias genotípicas y alélicas para el gen receptor de prolactina (PRLR), así como estimar la asociación entre su polimorfismo con caracteres de prolificidad y productividad en hembras de genotipo Yorkshire X Landrace.**

## **REVISIÓN DE LITERATURA**

### **La productividad del cerdo**

La productividad del cerdo está regulada por varios factores asociados principalmente con el control del comportamiento reproductivo de la hembra. Los de mayor importancia son: edad al primer servicio, alta prolificidad por parto, lactancias cortas y un intervalo destete-servicio fértil reducido (Aumaitre et al., 1976). De estos, la prolificidad de la hembra determina en mayor grado la eficiencia económica del sistema de producción. Este carácter se mide por el número de lechones nacidos vivos, peso de la camada al nacimiento y al destete, tamaño de la camada al destete y el número de camadas por año (Cole y Garrett, 1980; Bichard y David, 1985; Bolet y Legault, 1982; Gianola, 1988; Legault, 1985).

El número de lechones nacidos vivos es una medida de prolificidad, mientras que el peso total de la camada es un indicador de la productividad de la cerda. La prolificidad y la productividad de la cerda muestran variación cuantitativa dentro de la población y su expresión depende de la información genética del animal y del ambiente en que se desarrolló (Falconer y Mackay, 1996).

### **Parámetros productivos y reproductivos en la cerda**

Se presentan indicadores de productividad y reproductividad en la cerda. Estos valores pueden variar por efecto de granja, grupo genético, niveles de nutrición, manejo y por causas de naturaleza ambiental (Cuadro 1).

### **Mejoramiento genético animal**

Se define como la aplicación de los principios de la genética de poblaciones, para el diseño y conducción de programas que buscan la obtención de animales con mejores características productivas que la población de la cual se

**Cuadro 1. Parámetros productivos de la cerda**

<b>Característica</b>	<b>Indicador</b>
Número de lechones nacidos vivos por hembra por parto	8 a 12 lechones.
Número de lechones nacidos muertos por camada	0.13 a 0.81 lechones por camada
Lechones nacidos en total por camada	8 a 13 lechones
Lechones nacidos en total por hembra por año	17 a 20 lechones
Peso individual al nacimiento	800 a 1800 g.
Peso de la camada al nacimiento	11 a 12 Kg. con 8.9 lechones por camada
Porcentaje de mortalidad durante la lactancia	2% a 10%.
Lechones destetados por hembra por parto	7 a 9 lechones
Lechones destetados por hembra por año	15 a 22 lechones.
Peso individual del lechón al destete	5-7 kg.
Peso de la camada al destete	40-80 kg.
Días Mercado	165-190 días.
Kilogramos de peso al mercado	90-100 kg.
Conversión alimenticia	2.5 - 3.1 kg.
Ganancia diaria de peso	0.20 a 0.82 Kg.
Número de partos por hembra por año	2.0-2.5

Trujillo et. al. (2001)

derivan (Herrera et al., 2003), esta aplicación incorpora otras disciplinas tales como la bioquímica, la fisiología, y la estadística. Además, como una tecnología, la mejora animal recurre a recursos y procesos industriales para la mejora de factores ambientales no-genéticos. El papel del mejoramiento en la agricultura se ve afectado por la tasa de mejora que pueda ser ofrecido. En ese sentido, considera las diferentes restricciones biológicas presentes en los animales. Por lo que la respuesta o progreso que se logre en la mejora genética va a depender del conocimiento de la genética, del desarrollo de una tecnología apropiada y de su utilización (Land, 1985). Mientras que la mejora depende de los cambios que ocurren en las características biológicas de los animales, la dirección de los cambios depende no de la biología sino de quien determina el valor económico relativo.

**Variación en las características de prolificidad:** El número de lechones nacidos vivos varía de 9 a 11 y un valor de dispersión (DE) de 2.5 a 3.0 lechones. Este rango de valores no ha cambiado en varias décadas, por ello se han desarrollado varias estrategias para su mejora (Bidanel et al., 1994), desde cambios en el manejo de los reproductores, definición de sistemas de cruzamiento (Rothschild, 1996), y desarrollo de programas de selección. Sin embargo, esta respuesta ha sido poca, debido a su bajo índice de herencia, de magnitud de entre 5 a un 15% (Cuadro 2).

Además, por ser un carácter limitado al sexo (Haley et al., 1988), medido después de que la hembra alcanza su madurez sexual (Roehe y Kennedy, 1993; Johnson et al., 1999), una respuesta moderada puede significar grandes beneficios económicos, para el porcicultor (Rothschild et al., 2000; Linville et al., 2001).

**Objetivos de la selección en cerdos:** Los programas de selección tienen como objetivo identificar el mérito genético de los reproductores y maximizar el progreso genético en caracteres de interés económico para el productor. En la

**Cuadro 2. Índice de herencia para características de la cerda**

Carácter	rango	%
Edad a la pubertad	medio	30-40
Tamaño de la camada al nacer	bajo	5-15
Tamaño de la camada al destete	bajo	5-15
Peso de la camada al destete	bajo	10-20
Peso al destete	bajo	10-20
Ganancia post-destete	medio	25-40
Tasa ovulatoria	bajo	< 3
Capacidad uterina	bajo	< 3
Tasa de sobrevivencia	bajo	< 3

Warwick y Legates, (1984)

selección por tamaño de camada, es común obtener una baja respuesta genética (Boylan et al., 1961); a este respecto, una combinación de selección directa más la migración de líneas hiperprolíficas resultó en un incremento en tamaño de camada de 1.4 lechones después de 17 generaciones de selección (Bolet et al., 2001).

En cerdos, los esquemas de selección han sido orientados hacia una mayor tasa ovulatoria (Johnson et al., 1999), capacidad uterina (Bennett and Leymaster, 1989), tasa de sobrevivencia (Ferguson et al., 1985) y número de lechones destetados (Peterson, 1989). Sin embargo, se han obtenido bajas tasas de mejora, a consecuencia de la reducida varianza aditiva de esta característica. Investigadores como Peterson (1989) han logrado incrementar el tamaño de camada, tasa de sobrevivencia, y peso de la camada al destete, al utilizar diferentes grupos genéticos.

La mejora en la eficiencia reproductiva puede enfocarse a una selección basada en una menor edad al primer servicio, ya que esta característica presenta un índice de herencia (0.33) moderado (Rothschild y Bidanel, 1998), pudiendo ser un excelente candidato a selección.

Al respecto, Lamberson et al., (1991) reportaron respuestas a esta característica, después de ocho generaciones de selección, desde -1.64 hasta -3.32 días de edad al primer servicio. Esto pudiera representar una oportunidad de selección de este carácter, ignorando el bajo valor de herencia asociado a tamaño de camada; sin embargo, una selección de edad al primer servicio no garantiza los éxitos en los servicios a hembras de primer parto, además de tener poco valor económico para ser incluida en programas de selección. Además de la prolificidad de la hembra, los sistemas de producción porcina basan su eficiencia económica en lograr una rápida y eficiente tasa de crecimiento de las camadas, reducido consumo de alimento, bajo espesor individual de grasa y alta calidad de la carne.



## **Genética molecular aplicada en la producción animal**

El desarrollo actual de técnicas de la biología molecular permite detectar variabilidad genética a nivel de la molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN), a través del uso de marcadores moleculares. Estos marcadores genéticos se han utilizado como métodos de diagnóstico molecular en sanidad animal, detección de portadores, identificación genética, análisis de trazabilidad y diversidad genética, construcción de mapas genómicos y la búsqueda de efectos génicos individuales de naturaleza cuantitativa (locus de rasgo cuantitativos o QTL) o cualitativa. La mayor parte de estos marcadores se han desarrollado a partir de la estrategia de genes candidatos, en la que se conoce previamente la función del gen y en consecuencia resulta previsible su influencia en el carácter estudiado (Becerra y Paredes, 2000).

Los marcadores genéticos, en producción animal, han proporcionado información para realizar prácticas de mejora genética, como pruebas de paternidad, estudios de descendencia, selección asistida para caracteres productivos; detección de genes ligados a características productivas, identificación de animales portadores de enfermedades o mutaciones, programas de cruzamiento y selección, determinación de distancia genéticas y diversidad entre poblaciones e individuos (Schnabel et al., 2000; Rodríguez-Zas et al., 2002; Uffo, 2003).

Un marcador molecular se define como una región del genoma, que generalmente es de posición conocida, que presenta polimorfismo y se hereda según los principios de Mendel. El polimorfismo genético hace referencia a la existencia de varios alelos de un gen en la población; es decir es una variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN entre los individuos de una población. Aquellos polimorfismos que afectan a la secuencia codificante o reguladora y que producen cambios importantes en la estructura de la proteína, pueden traducirse en los diferentes fenotipos observados (Ferreira y Grattapaglia, 1998).

Los atributos ideales de un marcador son: (a) polimorfismo, (b) herencia según Mendel, no epistática, (c) no influenciado por el ambiente, (d) simplicidad en la identificación y análisis, (e) codominancia y (f) posibilidad de detección en las primeras fases de desarrollo del individuo. Un polimorfismo puede consistir en la sustitución de una simple base nitrogenada (por ejemplo, la sustitución de una adenina por una citocina o puede ser más complicado (por ejemplo, la repetición de una secuencia determinada de ADN, donde un porcentaje de individuos tenga cierto número de copias de una determinada secuencia) (Ferreira y Grattapaglia, 1998).

La capacidad de identificar marcadores moleculares en las diferentes especies, permite conocer los genes que codifican para características cuantitativas de interés para el productor. Algunos estudios han evidenciado relaciones entre alelos y el comportamiento fenotípico de algunas características en varias especies animales. Estos estudios apoyan la idea de adicionar información genotípica a los registros de producción, para incrementar la respuesta a la selección, lo cual se conoce como selección asistida por marcadores moleculares (Dekkers, 2004).

### **Importancia de los genes candidatos**

La expansión de la tecnología del mapeo del genoma porcino, gracias a la ayuda de técnicas de genética molecular, ha permitido detectar y aislar genes individuales específicos o regiones del genoma asociados a una o a un complejo de características como las de tipo reproductivas (Rothschild, 1996).

Una estrategia utilizable es la del gen candidato, la cual se utiliza para identificar genes marcadores potenciales que pueden resultar ligados a características de importancia económica. Consiste en seleccionar un gen basándose en la función biológica, bioquímica o patológica particular que se trate

y que se supone que afecta su comportamiento (Rothschild y Soller, 1997); enseguida se identifican los polimorfismos para cada gen (Rothschild et al., 2000) y posteriormente se evalúa la asociación entre el marcador y la característica de interés en pos de buscar una relación. Los estudios sobre genes candidatos no requieren ningún experimento de cruzamiento, y pueden ser aplicables bajo cualquier situación comercial.

A la fecha varios genes mayores han sido identificados con esta estrategia de genes candidatos, la cual es más poderosa que el uso de QTLs (Isler, 2000), ya que la localización de genes candidatos puede ser más fácilmente determinada y con mayor precisión a una base nucleótida polimórfica específica. La mayor desventaja de un gen candidato es la de conocer con antelación la secuencia y función sobre el gen de interés antes de iniciar un estudio.

En la actualidad, los animales son seleccionados directamente con base a genes individuales con efectos mayores en características cuantitativas, mejoran la precisión en los programas de selección (Rothschild et al., 1996). Un programa de selección busca incrementar la frecuencia de alelos favorables en la población. En la industria porcina se han iniciado programas de selección para mejorar caracteres reproductivos (Rothschild, 1996), con ayuda de estrategias de genes candidatos y esquemas de selección asistida en marcadores (SAM), tal es el caso de tamaño de camada (Vincent et al., 1998). Los esquemas de selección asistida pueden incrementar la tasa de progreso genético en caracteres de importancia económica hasta un 20% (Johnson et al., 1996; Rothschild et al., 2000).

Combinada con métodos de selección tradicional, que hacen uso de información de producción y genealogía. Los esquemas SAM son efectivos en características como tamaño de camada, por ser limitada al sexo, poseer bajo índice de herencia y obtener información de la hembra hasta que alcanza su madurez sexual (Soller, 1994). El uso de marcadores genéticos permiten identificar a una edad temprana a los machos y a las hembras con alelos

favorables, lo que mejora la intensidad de la selección, reduce el intervalo entre generaciones y aumenta el progreso genético (Drogemuller et al., 2001).

### **Genes candidatos para características reproductivas**

El número de genes y marcadores asociados a un incremento en la eficiencia reproductiva incluyen el gen receptor de estrógeno (Rothschild et al., 1996), receptor de prolactina (Vincent et al., 1998), y retinol ligada a proteína-4 (Rothschild et al., 2000). Además, hay evidencia de que el marcador microsatélite Sw444 tiene efecto sobre la tasa de ovulación y longitud uterina (Wilkie et al., 1996). Rathje et al. (1997) descubrieron posibles QTL en el cromosoma 8, 4, 13 y 15 que influyen en la tasa de ovulación. Cassady et al. (2001) encontraron QTLs en el cromosoma 9 para tasa de ovulación, en el cromosoma 11 para cerdos completamente formados y en el cromosoma 7 para edad a la pubertad. Asociaciones significativas han sido documentadas entre genes candidatos con tamaño de camada (ESR, PRLR, RBP4), (Rothschild, 2003).

### **Gen receptor de prolactina (PRLR)**

La prolactina (PRL) es una hormona peptídica primariamente secretada por la pituitaria anterior en respuesta a factores como los estrógenos. En hembras porcinas, PRL se asocia en el control de la esteroidogénesis folicular y luteal. Su receptor presenta una forma corta de 310 aminoácidos, clonado primeramente a partir de hígado de ratas (Boutin et al., 1988) y una forma larga de 610 aminoácidos, clonado a partir de ovario de ratas (Zhang et al., 1990).

El receptor de prolactina pertenece a la misma familia del receptor de hormona de crecimiento (Clevenger et al., 1998), y han sido detectados en varios tejidos incluyendo cerebro, ovario, placenta y útero en diferentes mamíferos (Kelly et al., 1991). Los receptores de prolactina en células luteales incrementan durante la preñez en la hembra porcina (Jammes et al., 1985). El gen receptor de la

prolactina (PRLR) está localizado en la región q del cromosoma 16 (Vincent et al., 1997), y es un fuerte gen candidato para características reproductivas en cerdos.

El receptor de la prolactina es una proteína simple ligada a la membrana. Contiene un dominio extracelular, transmembranal e intracelular. Su estructura se muestra en la Figura 1. Una interacción de los estrógenos y la prolactina es responsable por la redirección de la secreción de la prostaglandina F luteolítica ( $PGF_2$ ) de una ruta endócrina, hacia el estroma endometrial y vascular, a una ruta exócrina, hacia el lumen uterina (Gross et al., 1990). Por lo tanto,  $PGF_2$  es secuestrado en el lumen uterino y en la vascularidad útero-ovárica, para ejercer su efecto luteolítico.

Asociaciones entre genotipos del gen PRLR y características reproductivas han sido reportadas para seis líneas PIC (basadas en Large White, Landrace, Duroc, Meishan, Landrace × Pietrain y Large White × Chinese Meishan) (Rothschild et al., 1998; Van Rens et al., 2003), Large White sintética, Landrace sintética, líneas sintéticas Meishan (Vincent et al., 1998; Southwood et al 1999); Duroc (Drogemuller et al., 2001) y hembras cruza Large White × Meishan F2 (Van Rens and Van Der Lende 2002).

Los genotipos AA de este gen han mostrado asociación con tamaño de camada. En primeras camadas, los individuos de genotipo AA presentaron mayores números de lechones nacidos vivos (Rothschild et al., 1998; Vincent et al., 1998; Southwood et al., 1999). Linville et al. (2001) no encontró ninguna asociación.

### **Selección asistida por marcadores**

La selección tradicional como estrategia de mejoramiento incorpora la expresión fenotípica como fuente de información de la variabilidad existente, como objetivo y como criterio de selección. El constante progreso en la tecnología de la

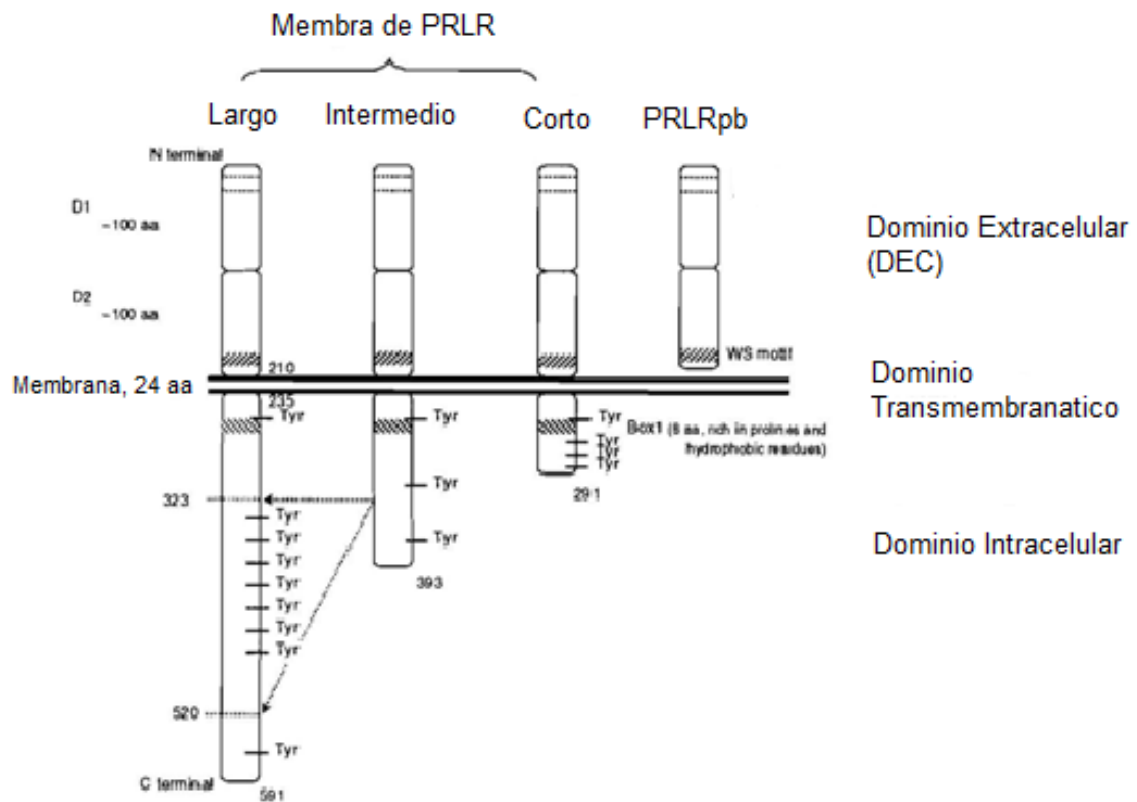


Figura 1. Estructura del PRLR. (Bole-Feysot et al., 1998).

información ha hecho posible tanto la separación de los efectos genéticos y ambientales, como la estimación de valores de cría aprovechando toda la información genética disponible en lugar de únicamente sobre la base de los datos fenotípicos. La teoría del índice de selección se basa en la combinación de varios caracteres o fuentes de información, de tal manera de maximizar la precisión del índice como predictor del objetivo de la selección. Lofgren et al. (1994) y Short et al. (1994) han mejorado tamaño de la camada en cerdos de aplicar índices de selección y mejores predictores linealmente insesgados (BLUP). En la actualidad el tamaño de la camada puede ser mejorado mediante el uso de aplicaciones BLUP (por ejemplo, STAGES, Schinckel et al, 1986; PEST, Groeneveld, 1990; PIGBLUP, Long et al., 1992) en programas de selección.

Sin embargo, y aún después de estos esfuerzos, el progreso genético sobre tamaño de camada no ha sido significativo, así por ejemplo en cerdas Landrace de origen alemán, en 1935 se tenía un promedio de 10.5 lechones al nacer y alcanzó su punto máximo entre 1960 y 1970 con 10.9 lechones. Desde entonces, el tamaño de camada se redujo a 10.3 en 1999 (Steinheuer et al., 2003). Estas dificultades en la mejora de tamaño de la camada son atribuibles a su bajo índice de herencia, que se estima en promedio a 0.09 para el número de lechones nacidos vivos (Hanenbergh et al., 2001; Lamberson, 1990; Rothschild y Bidanel, 1998). Además, de ser un carácter limitado al sexo y no ser medible sino hasta la madurez sexual. Estas restricciones biológicas pueden ser superadas por la aplicación de métodos de genética molecular, en particular la inclusión de marcadores genéticos en estrategias de selección. La esencia de la utilización de marcadores genéticos en programas de mejoramiento es que éstos marcan regiones cromosómicas y hacen posible seguir la herencia de estas regiones de progenitores a la progenie. Por lo tanto, si conocemos los segmentos del cromosoma que contienen alelos deseables, los marcadores pueden ser utilizados en la identificación de animales que han heredado estos alelos aunque no se disponga de registros fenotípicos o de información sobre la progenie (Visscher et al., 1998).

Con la identificación de marcadores moleculares asociados a loci que codifican tanto para características cualitativas como para características cuantitativas (QTL), se plantea la posibilidad de realizar selección asistida por marcadores. En la industria porcina se ha desarrollado esquemas de selección asistida por marcadores (Rothschild y Plastow, 1999; y Rothschild, 2000). Esta se basa en: I) conjugar la variabilidad fenotípica y genotípica como fuente de información de la variabilidad existente, y II) utilizar como criterio de selección una variable genética, en este caso marcadores moleculares asociados a la característica de interés.

La Selección Asistida por Marcadores (SAM) consiste en combinar la información aportada por los marcadores que predice (como un índice), el efecto de los QTL y la información del rendimiento del animal, para elegir entre los candidatos aquellos que deberán ponerse a prueba, mejorando la precisión de la selección al permitir un incremento de la intensidad de selección y reducción del intervalo generacional.

El uso de los esquemas SAM es particularmente eficaz para los caracteres de escaso índice de herencia como fertilidad y resistencia a las enfermedades, en QTL marcados que tienen un efecto importante (de 0.5 a 1 de desviación típica genética), cuando los caracteres se expresan en un solo sexo o tardíamente en la vida del animal (selección lechera), y cuando son difíciles de medir (resistencia a las enfermedades). Una posibilidad de aplicar SAM está en la selección sobre tamaño de la camada directamente después del nacimiento del individuo sobre la base de la información del marcador genético (Soller, 1994). Una selección aplicada únicamente en base a la información fenotípica será menos eficiente para aquellas características que pueden ser registradas en etapas tempranas de desarrollo a través de genotipos (Dekkers y Hospital, 2002).

***Limitaciones del esquema de SAM y marcadores moleculares:*** La limitación de la aplicación de esquemas SAM está dada por un alto costo y



problemas de logística. Además, si la frecuencia del polimorfismo es demasiado bajo, es necesario contar con ligamiento entre marcador y carácter. Para características con bajo índice de herencia es necesario contar con información fenotípica precisa.

### **Efectos medios de sustitución**

El efecto medio de sustitución de un gen es la desviación media con respecto al promedio de la población de los individuos que recibieron dicho gen de un progenitor, el gen recibido del otro progenitor habiendo provenido al azar de la población. De otra manera, si una cantidad de gametos que llevan un alelo favorable se unen al azar con gametos de la población, entonces la desviación media de los genotipos resultantes con respecto a la media de la población es igual al efecto medio del gen con el alelo favorable.

El concepto de efecto medio es más fácil de entender en la forma del efecto medio de la sustitución de un gen, el cuál puede usarse más convenientemente cuando sólo están bajo consideración dos alelos a un locus. Por ejemplo, si se pudieran cambiar, digamos genes A2 por A1 al azar en la población, se podrían anotar el cambio resultante en el valor, éste sería el efecto medio de la sustitución de un gen. Es igual a la diferencia entre los efectos medios de los genes involucrados en la sustitución (Falconer y Mackay, 1996).

El efecto medio o la sustitución de un gen está en función de la frecuencia génica y por tanto, es una propiedad de la población y del gen. La utilidad del concepto de efecto medio proviene del hecho de que los progenitores pasan a su progenie sus genes y no sus genotipos.

Por lo tanto, son los efectos medios de los genes de los progenitores los que determinan el valor genotípico medio de su progenie y al valor de un individuo, juzgado por el valor medio de su progenie, se le llama valor reproductivo

o de cría del individuo, el cuál a diferencia del efecto medio, éste puede ser medido. Un resumen de estimaciones de efectos aditivos junto con estimaciones de efectos de dominancia para el gen PRLR se presentan en el Cuadro 3.

**Cuadro 3. Resultados de estimación de efectos aditivos y de dominancia en el Gen receptor de prolactina (PRLR), para total nacidos vivos (TNV), según varios autores.**

Gpo. Genético	Registros	Efectos Aditivos (a) y de Dominancia (d)	Referencia
5 Líneas PIC	1077 H 2714 C	a = -0.33 a 0.47 (P < 0.05) d = -0.33 a 0.63 (P < 0.01) dependiendo de línea	Vincent et al. (1998)
5 Líneas PIC	2615 C	a = 0.1 a 0.9	Southwood et al. (1999)
Landrace Alemán, Duroc y líneas sintéticas	2159 H 8336 C	a= 0.71 (p < 0.05) para Duroc	Drögemüller et al. (2001)
3 Líneas PIC	524 H	a = -0.007 (NS) d = -0.466 (NS)	Linville et al. (2001)

H =hembras, C=camada

NS =No significativo (P>0.05)

PIC (Pig Improvement Company, Franklin, USA)

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales

Para la realización de esta investigación se analizaron un total de 300 muestras de sangre de hembras porcinas de las razas Yorkshire x Landrace, procedentes de la granja San Antonio localizada en Ciudad Obregón, en el Estado de Sonora, México.

### Muestras de ADN

Un total de 3 ml de sangre fueron recolectados de cada animal y colocados en tubos con citrato de sodio como anticoagulante y posteriormente ser utilizada para preparar el paquete de glóbulos blancos. Las muestras de sangre fueron centrifugadas a 1000 rpm durante 5 min, donde el sobrenadante fue eliminado. Posteriormente se agregó un volumen de 5 a 10 ml de solución de cloruro de sodio al 0.2% al sedimento. Entonces, se mezcló y se centrifugó a 2000-2500 rpm durante 5 minutos. Los glóbulos blancos fueron recuperados como paquete y lavados utilizando NaCl al 0.2%. El paquete fue almacenado a -20°C. La extracción de ADN se realizó manualmente a partir de 200 µL de sangre total, utilizando un kit comercial (Ultra Cleanz™ DNA Blood Spin Kit, MO BIO Laboratories, Inc.). Para la extracción del ADN se adicionó un volumen de 10 µl de buffer de lisis (100 mM Tris-HCl, pH 7.6, EDTA 40 mM, pH 8.0, 0.5% SDS), seguido por un volumen de 1/200 de proteinasa K 20 mg ml<sup>-1</sup>, posteriormente se incubaron a 37 °C desde 2 horas hasta por toda la noche. Después de 1 ó 2 pasos de extracción con fenol (solución diluida con un buffer TE) y un paso de extracción con CHCl<sub>3</sub>, un volumen de 2 de EtOH fue agregado para obtener un precipitado que contenga ADN. Posteriormente el ADN fue lavado nuevamente con EtOH al 75% y re-suspendido en agua destilada estéril, o solución buffer TE para ser almacenado a -20°C.

## **Genotipificación**

Los genotipos del gen PRLR fueron identificados por medio del método PCR-RFLP. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se llevó a cabo en tubos de 0.2 ml utilizando el termociclador iCycler (Bio-Rad) con cebadores cuyas secuencias fueron propuestas por Linville et al. (2001). El cebador inicial fue: 5' CGG CCG CAG AAT CCT GCT GC 3' y el cebador de reversa fue: 5' ACC CCA CCT TGT AAC CCA TCA TCC 3'. La amplificación por PCR (empleando 25µL de volumen final) se realizó utilizando 30ng de ADN genómico de la especie porcina, 10× buffer PCR, 2.5µL de dNTP, 2µL de cada primer, y 0.4µL de Taq polimerasa (Nova Taq<sup>MR</sup> ADN). Las condiciones del termociclador fueron: 1 ciclo a 94°C durante 10 min, seguido de 40 ciclos (94°C por 30 seg; 60°C por 60 seg, y 72°C por 30 seg), seguido por un ciclo a 72°C durante 10 seg, para terminar a una temperatura de 4°C. Después de la técnica del PCR, se colocó 5µl del producto para su digestión con 0.8µL de enzima de restricción AluI (Fermentas Inc. E.E.U.U.), y el resultado fue observado en gel de agarosa al 2%. Los genotipos AB y BB fueron distinguibles por una intensidad de la banda de 127 pb, que fue mucho más oscuro en el genotipo AB. Se observó una banda monomórfica de 92 pb co-migrada con el producto de la digestión de 35 pb en el alelo B y una banda monomórfica de 127 pb en el alelo A.

## **Variables a estudiar**

Los rasgos reproductivos estudiados fueron: número total de nacidos (TCN), el número de nacidos vivos (TNV), el número de lechones destetados (TCD), peso de la camada en de nacimiento (PCN), y peso de la camada al destete (PCD).

## Análisis estadístico

Las frecuencias alélicas fueron calculadas de aplicar el método de conteo directo consistente en el conteo de un alelo dividido por el doble del número de observaciones en el grupo genético. El error estándar de la frecuencia alélica fue calculada como  $[\frac{p(1-p)}{2n}]^{1/2}$ , donde  $n$  es el tamaño de muestra y  $p$  es la frecuencia del alelo A (Spiess, 1989). La hipótesis de homogeneidad de frecuencias genotípicas en el grupo genético y Equilibrio Hardy-Weinberg fue probada de utilizar el estadístico de prueba Chi-cuadrada. Un total de 300 registros fueron incluidos en el análisis. El destete de los lechones se realizó a los 21 días del nacimiento. El efecto del genotipo del gene PRLR sobre las variables a estudiar fue estimado por mínimos cuadrados. La asociación entre los genotipos para PRLR con las variables a estudiar fue evaluado utilizando el modelo lineal siguiente:

$$Y_{ijklm} = \mu + P_j + YS_k + PRLR_l + e_{ijklm}$$

donde  $Y_{ijklm}$  es el registro del fenotipo de TNB, NBA, PNT, LWB y LEA,  $\mu$  es la media general,  $P_j$  es el efecto del número de parto ( $j = 1, \geq 2$ ),  $YS_k$  es el efecto de la subclase año-época de nacimiento ( $k = 1, 2, \dots, 8$ ),  $PRLR_l$  es el efecto de el genotipo PRLR ( $l = AA, AB, BB$ ), y  $e_{ijklm}$  es el error aleatorio NID ( $0, \sigma_e^2$ ).

Adicionalmente, todos los efectos de interacción entre los componentes del modelo fueron incluidos. Las interacciones no significativas ( $P > 0.10$ ) no fueron incluidos en el modelo. El análisis se realizó utilizando el procedimiento GLM de SAS ver 9.1.3 (Herrera y Barreras, 2005). Diferencias de medias mínimo cuadráticas significativas entre los genotipos PRLR fueron probadas para no-significancia por el estadístico de Bonferroni (Kuehl, 2001). Los efectos aditivos y de dominancia del gen PRLR fueron estimados adicionando coeficientes de regresión en el modelo lineal. Para aditividad (a), una covariable fue adicionada al modelo la cual asume los valores 0, 1 o 2 para el número de alelos favorables B en el genotipo del individuo, mientras que para dominancia (d), se adicionó otra

covariable con valores 0,1 y 0 en sustitución de los genotipos AA, AB y BB en el modelo lineal. Ambos efectos fueron estimados de utilizar el procedimiento GLM del paquete SAS.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **Frecuencias génicas y genotípicas**

El genotipo AA representó el 8% de este estudio, el alelo B presento mayor frecuencia que el alelo A (0.64 contra 0.36), con un error estándar de .019. Las frecuencias genotípicas para AA, AB y BB fueron de 0.08, 0.56 y 0.36, respectivamente.

Las distribuciones alélicas y genotípicas estimadas a partir de los valores observados fueron diferentes ( $P < 0.05$ ) de los valores esperados para equilibrio Hardy-Weinberg. Individuos de genotipo AA fueron los menos frecuentes en la muestra estudiada.

En este estudio la frecuencia de alelo A, fue superior a los resultados reportados por Hernández et al. (2006) en México; Kmiec y Terman (2004), y Korwin-Kossakowska et al. (2003) en Polonia, pero inferior a Terman (2005), y similar a Putnová et al. (2002) en cerdos Large White, denotando una gran variabilidad entre y dentro grupos genéticos.

### **Efectos del gen PRLR sobre caracteres reproductivos**

El genotipo del locus PRLR ha explicado una porción significativa de variación en el tamaño de camada en las razas Large White, y líneas genéticas en base a Meishan y Landrace (Vincent et al. 1998). Prolactina afecta la producción de progesterona y relaxina en el cuerpo lúteo (Yangfan et al., 1989; Li et al., 1989).

En el Cuadro 4 se presentan las medias mínimo cuadráticas junto con sus errores estándar para TCN, TNV, TCD, PCN, y PCD clasificadas por genotipo y en



**Cuadro 4. Medias mínimo cuadráticas (media  $\pm$  E.E.) para características reproductivas por genotipo y general para el gen receptor de prolactina (PRLR), en cerdas de genotipo Yorkshire X Landrace.**

Característica <sup>a/</sup>	Genotipo			
	AA	AB	BB	General
<b>n</b>	23	169	108	300
<b>TCN</b>	10.69 $\pm$ 0.53	10.42 $\pm$ 0.19	10.65 $\pm$ 0.24	10.52 $\pm$ 0.19
<b>TNV</b>	10.69 $\pm$ 0.51	10.42 $\pm$ 0.19	10.65 $\pm$ 0.23	10.52 $\pm$ 0.19
<b>TCD</b>	8.50 $\pm$ 0.31	8.52 $\pm$ 0.11	8.57 $\pm$ 0.14	8.54 $\pm$ 0.18
<b>PCN</b>	14.15 $\pm$ 0.30 b	15.26 $\pm$ 0.57 a	15.20 $\pm$ 0.59 a	15.15 $\pm$ 0.46
<b>PCD</b>	59.93 $\pm$ 2.51 a	57.11 $\pm$ 0.92 a	57.17 $\pm$ 1.16 a	57.35 $\pm$ 1.01

<sup>a/</sup> TCN= total de la camada al nacimiento, TNV= total nacidos vivos, TCD= total de la camada al destete, PCN= peso de la camada al nacimiento, PCD= peso de la camada al destete.

general. Las de genotipo AA mostraron mayores valores para TCN, TNV, y PCD junto con las de genotipo BB, sin embargo en los registros de las cerdas de genotipo AA se observó el doble de variación respecto a las de genotipo BB.

Animales de genotipo AB mostraron menores valores para estas variables con menor variación dentro de ellos, sin embargo diferencias estadísticas entre genotipos no fueron observadas ( $P > 0.05$ ). Para la característica TCD, hembras de genotipo BB mostraron mayores valores respecto a las de genotipo AA, sin diferencias estadísticas entre ellos ni con el genotipo AB ( $P > 0.05$ ). Resultados similares fueron reportados por Hernández et al. (2006). En otros estudios, el locus PRLR resultó asociado con TCN y TNV (Rothschild et al., 1998; Vincent et al., 1998; Van Rens y Van der Lende, 2002).

Van Rens y Van der Lende (2002) realizaron un estudio para determinar los efectos de la polimorfismo de PRLR sobre aspectos reproductivos, donde el polimorfismo en PRLR tendía a afectar el tamaño de camada con el genotipo AA en cerdas jóvenes con grandes camadas. Estos resultados no concuerdan con los de Drogemuller et al. (2001) quienes encontraron un efecto aditivo del alelo B sobre la característica TNV, en Duroc. Isler et al. (2000) también encontraron favorable el alelo B en la población, influenciando significativamente el número de fetos por cuerno uterino, peso fetal promedio y peso fetal total in cerdas Yorkshire x Large White. Para el carácter PCN, las hembras de genotipo BB mostraron mejor ( $P < 0.10$ ) comportamiento reproductivo al compararlas con aquellas de genotipo AA (15.2 vs 14.5 kg, respectivamente).

Los resultados de este estudio coinciden parcialmente con Vincent et al. (1998), cuyo estudio mostró que el alelo A se asoció significativamente con el aumento de tamaño de camada, medido por los TCN y los TNV considerando cinco líneas comerciales incluyendo Meishan, Large White, Landrace, y Duroc.

Van Rens y Van der Lende (2003) mostraron que el polimorfismo del gen PRLR afectó la variable edad al primer estro, tamaño de camada y el promedio de tetas funcionales en hembras F2 cruzas LW x Meishan. En el mismo estudio encontraron que el polimorfismo del gen PRLR afectó ovarios, úteros y placenta, lo cual podría traducirse en diferencias en tamaño de camada. Por lo tanto, el carácter tamaño de camada podría resultar influenciado, independientemente de edad al primer parto, por el gen PRLR el cuál puede estar participando más como gen mayor que como marcador debido a estar ligado muy cercanamente a la característica tamaño de camada.

### **Interacción genotipo PRLR por número de parto**

Efectos importantes del genotipo de PRLR sobre TCN fue encontrado para comportamiento en primer parto. Medias mínimo cuadráticas para efectos genotípicos del gen PRLR en primero y mayor igual al segundo parto se presentan en el Cuadro 5. Terman (2005) reportó que hembras con genotipo AA presentaron los más altos valores de camada (TCN, TNV, y TCD), las de genotipo BB los más pequeños valores de comportamiento y las de genotipo AB entre las anteriores, siendo las diferencias estadísticamente no iguales ( $P < 0.01$ ) solo en hembras de primer parto. Korwin-Kossakowska et al. (2003) encontraron efectos importantes del genotipo para PRLR sobre TNV en hembras de primer parto.

Tamaños de camada en hembras AA fueron significativamente menores que en aquellas de genotipo BB. Más aún, en hembras de partos mayores e iguales a dos, los valores para las características TCN, TNV y TCD fueron significativamente diferentes dependiendo del genotipo en el locus PRLR. No se observaron diferencias entre genotipos para PRLR en PCD en el comportamiento de hembras del grupo mayor al primer parto (Cuadro 5). Southwood et al. (1995) reportaron efectos significativos del genotipo para PRLR sobre tamaño de camada en hembras de raza Landrace. Ellos encontraron no efectos del gen en hembras de primer parto sino en hembras de partos superiores.

**Cuadro 5. Medias mínimo cuadráticas junto con errores estándar para los efectos de genotipos del receptor de prolactina (PRLR) sobre características reproductivas<sup>a/</sup> en hembras de diferentes número de partos (NP).**

NP	Genotipo	n	TCN	TNV	TCD	PCN	PCD
1	<b>AA</b>	8	10.23 ± 0.70b	9.51 ± 0.76a	8.42 ± 0.65a	14.79 ± 1.00a	53.67 ± 3.40a
	<b>AB</b>	30	8.75 ± 0.65b	8.23 ± 0.63a	7.75 ± 0.34a	12.81 ± 0.72a	48.01 ± 2.38a
	<b>BB</b>	45	10.40 ± 0.60a	9.68 ± 0.71a	8.01 ± 0.41a	14.25 ± 0.91a	48.00 ± 3.24a
≥2	<b>AA</b>	15	11.06 ± 0.35a	9.60 ± 0.32a	7.97 ± 0.23a	15.16 ± 0.39a	51.84 ± 1.72a
	<b>AB</b>	139	11.13 ± 0.21a	9.76 ± 0.22a	8.28 ± 0.15a	15.20 ± 0.33a	54.29 ± 1.40a
	<b>BB</b>	63	11.05 ± 0.34a	9.59 ± 0.32a	8.40 ± 0.20a	15.18 ± 0.44a	54.61 ± 1.83a

Medias mínimo cuadráticas con diferentes letras por columna son estadísticamente diferentes ( $P \leq 0.05$ ), por NP.

<sup>a/</sup> TCN= total de la camada al nacimiento, TNV= total nacidos vivos, TCD= total de la camada al destete, PCN= peso de la camada al nacimiento, PCD= peso de la camada al destete.

## **Efectos aditivos y de dominancia del gen PRLR**

Tomando en cuenta que los padres transmiten los genes y no los genotipos a la siguiente generación, es necesario conocer el valor asociado al gen en vez del valor asociado de los genotipos, es decir, el efecto promedio de la sustitución del gen o efecto aditivo (Falconer y Mackay, 1996). Además, en las poblaciones con la presencia de los heterocigotos, es importante estimar la interacción de los alelos o el efecto dominante. Fue estimado un aumento negativo de 0.11 cerdos (TCN), y positivo por camada de 0.73 kg (LWW) por copia de alelo AluI A no distinto de cero ( $P > 0.05$ ). En las mismas variables, el efecto dominante de PRLR fue -0.22 cerdos y -0.55 kg, respectivamente, no diferentes a cero ( $P > 0.05$ ). En general, los efectos aditivos y de dominancia de los alelos para el gen de PRLR en las características evaluadas resultaron no diferentes a cero ( $P > 0.05$ ). Drogemuller et al. (2001) reportaron efectos del alelo A en un rango de 0.2 lechones por camada en la raza Large White y más de un lechón en Landrace (Southwood et al., 1995). Vincent et al. (1998) encontraron inconsistente el modo de la acción aditiva del gen para el alelo A en la característica TNV, con una estimación que fluctuaba de entre -0.33 a +0.47 lechones para tamaño de camada. En este estudio el valor de efectos aditivos en TNV fue de -0.09 lechones. Para Vincent et al. (1998) no era obvio si PRLR era un gen para el tamaño o si era solo un marcador para un gen determinando su efecto. Las asociaciones entre el gen candidato y la característica pueden variar entre las poblaciones, o familias. Esto puede ser una razón posible de la carencia de los efectos significativos de PRLR (Drogemuller et al. 2001) o quizá la variación observada podría ser debida solamente a las estrategias de muestreo (Cuadro 6).

**Cuadro 6. Efectos aditivos (a) y de dominancia (d) para el gen PRLR (Medias mínimo cuadráticas junto con errores estándar), estimados para características reproductivas en cerdas Yorkshire x Landrace.**

<b>Característica<sup>a/</sup></b>	<b>Aditividad</b>	<b>Dominancia</b>
<b>n</b>	300	300
<b>TCN</b>	-0.11 ± 0.22	-0.22 ± 0.26
<b>TNV</b>	-0.09 ± 0.22	-0.23 ± 0.27
<b>TCD</b>	-0.04 ± 0.11	-0.04 ± 0.14
<b>PCN</b>	-0.08 ± 0.29	-0.46 ± 0.35
<b>PCD</b>	0.73 ± 1.03	-0.55 ± 1.24

<sup>a/</sup> TCN= total de la camada al nacimiento, TNV= total nacidos vivos, TCD= total de la camada al destete, PCN= peso de la camada al nacimiento, PCD= peso de la camada al destete.

## CONCLUSIONES

Las frecuencias alélicas no se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg en la muestra estudiada, indicando variabilidad alélica en el grupo genético.

Los pesos de la camada al nacer entre los genotipos BB y AB fueron similares y diferentes del genotipo AA. Además, no se observaron diferencias entre los pesos de la camada al destete entre los genotipos estudiados significando ausencia de asociación entre el genotipo para PRLR con ambas características.

En general para el gen PRLR, efectos aditivos para el alelo A resultó en un incremento negativo en tamaño de camada al nacimiento. La substitución del alelo B por A en PCN y PCD no fue diferente de cero. Entonces, no se detectaron efectos aditivos del gen PRLR.

No se observó efectos de interacción intra alélica para el gen PRLR en las variables TNV, PCD y PCN.

Es importante continuar investigando aspectos de asociación del polimorfismo del gen PRLR con caracteres productivos en la mejora productiva de la cerda.

## LITERATURA CITADA

- Aumaitre, A., Dagorn, J., Legault, C. and Le Denmat, M. 1976. Influence of farm management and breed type on sow's conception--weaning interval and productivity in France. *Livest. Prod. Sci.*, 3: 75-83.
- Becerra, V. V. and M. Paredes C. 2000. Uso de Marcadores Bioquímicos y Moleculares en Estudios de Diversidad Genética. *Agricultura Técnica* 60: 270 – 281.
- Bennett, G. L., and K. A. Leymaster. 1989. Integration of ovulation rate, potential embryonic viability and uterine capacity into a model of litter size in swine. *J Anim Sci* 67: 1230-1241.
- Bichard, M. and P. J. David. 1985. Effectiveness of genetic selection for prolificacy in pigs. *J.Reprod. Fert. Suppl.*, 33: 127-138.
- Bidanel, J.P., J. Gruand, and C. Legault. 1994. An overview of twenty years of selection for litter size in pigs using “hyperprolific” schemes. *Proceedings of the Fifth World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*. 17:512-515.
- Bole-Feysot C., Goffin V. Edery M. Binart N. and P. A. Kelly. 1998. Prolactin (PRL) and its receptor: Actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocrin Rev* 19:225-268.
- Bolet, G. and C. Legault. 1982. New aspects of genetic improvement of prolificacy in pigs. *Proc. of 2nd World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Madrid, V*: 548-567.
- Bolet, G., J. P. Bidanel and L. Ollivier. 2001. Selection for litter size in pigs. II. Efficiency of closed and open selection lines. *Genet. Sel. Evol.* 33: 515-528
- Boutin, J. M., C. Jolicoeur, H. Okamura, J. Gagnon, M. Edery, M. Shirota, D. Banville, I. Dusanter-Fourt, J. Djiane and P. A. Kelly. 1988. Cloning and expression of the rat prolactin receptor, a member of the growth hormone/prolactin receptor gene family. *Cell* 53: 69-77.
- Boylan, W. J., W. E. Rempel and R. E. Comstock. 1961. Heritability of litter size in swine. *J. Anim. Sci.* 20:566-568.
- 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 loci affecting reproduction in pigs. *J. Anim. Sci.* 79, 623-633



- Clevenger, C. V., D. O. Freier and J. B. Kline. 1998. Prolactin receptor signal transduction in cells of the immune system. *J Endocrinol* 157: 187–197.
- Cole, H. H. and W. N. Garrett. 1980. *Animal Agriculture. The Biology, Husbandry, and Use of Domestic Animals*. 2<sup>nd</sup>. Ed. W.H. Freeman and Co. San Francisco, CA. 419 p.
- Dekkers, J. C. M. 2004. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: Strategies and lessons. *J. Anim. Sci.* 82: E313–E328.
- Dekkers, J. M. and F. Hospital. 2002. The use of molecular genetics in the improvement of agricultural populations. *Nat. Rev. Genet.* 3, 22-32.
- Drogemuller, C., H. Hamann and O. Distl. 2001. Candidate gene markers for litter size in different German pig lines. *J. Anim. Sci.*, 79, 2565–2570.
- Falconer, D. S. and T. F. C. Mackay. 1996. *Introduction to Quantitative Genetics*. 4th ed. Addison Wesley Limited, Edinburg Gate, Harlow Essex, U.K. 325 p.
- Ferguson, P. W., W. R. Harvey and K. M. Irvin. 1985. Genetic, phenotypic, and environmental relationship between sow body weight and sow productivity traits. *J Anim Sci.* 60:375-384.
- Ferreira, M. E. and D. Grattapaglia. 1998. *Introdução ao uso de marcadores moleculares em análise genética*. EMBRAPA. 220p.
- Gianola, D. 1988. Aspectos metodológicos de la evaluación genética por la prolificidad en el ganado porcino. I Congreso Monográfico Internacional SEPOR/88. Lorca.
- Groeneveld, E. 1990. *PEST User Manual (Vers. 3.1)* FAL, Germany.
- Gross, T. S., M. A. Mirando, K. H. Young, S. Beers, F. W. Bazer and W. W. Thatcher. 1990. Reorientation of prostaglandin F secretion by calcium ionophore, estradiol, and prolactin in perfused porcine endometrium. *Endocrinology* 127, 637-642.
- Haley, C. S., E. Avalos and C. Smith. 1988. Selection for litter size in the pig. *Animal Breeding Abstracts* 56:317-332.
- Hanenberg, E. H., E. F. Knol and J. W. Merks. 2001. Estimates of genetic parameters for reproduction traits at different parities in Dutch Landrace pigs. *Livest. Prod. Sci.* 69, 179-186.
- Hernández, L. S. H., C. Lemus, R. A. Morales y J. G. Herrera. 2006. Efecto de Genes Candidatos Sobre Características Reproductivas de hembras Porcinas. *Revista Científica, FCV-LUZ / Vol. XVI, N° 6, 648 – 654.*

- Herrera, H.J.G. y A. Barreras S. 2005. Análisis Estadístico de Experimentos Pecuarios. Colegio de Postgraduados, Montecillo, Edo. de México. 216 p.
- Herrera, H. J. G., C. Lemus F. y A. Barreras S. 2003. Mejoramiento Genético Animal. Un enfoque aplicado. Colegio de Postgraduados, Montecillo, Edo. de México. 151 p.
- Isler, B. J., K. M. Irwin, M. F. Rothschild and G. J. Evans. 2000. Association between the prolactin receptor gene and reproductive components in swine. In: Proceedings of the 27th International Conference on Animal Genetics. Minneapolis, MN, USA, p. 67.
- Jammes, H. Schirar A. and J. Djiane. 1985. Differential patterns in luteal prolactin and LH receptors during pregnancy in sows and ewes. *J Reprod Fert* 73:27-35.
- Johnson, R., T. Rathje, and G. Rohrer. 1996. A complete genome search for quantitative trait loci (QTL) affecting reproductive traits in pigs. Research Investment Report. National Pork Producers Council, Iowa, U.S.A.
- Johnson, R. K., M. K. Nielsen and D. S. Casey. 1999. Responses in ovulation rate, embryonal survival, and litter traits in swine to 14 generations of selection to increase litter size. *J. Anim. Sci.* 77:541–557.
- Kelly, P. A., J. Djiane, M. C. Postel-Vinay and M. Edery. 1991. The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr Rev* 12: 235–251.
- Kmieć, M. and A. Terman. 2004. Polymorphism in the PRLR/Alul gene and its effect on litter size in Large White sows. *Animal Science Papers and Reports* vol. 22: 523-527.
- Korwin-Kossakowska, A., M. Kamyczek, D. Cieslak, M. Pierzchała and J. Kurył 2003. Candidate gene markers for reproductive traits in polish 990 pig line. *J. Anim. Breed. Genet.* 120: 181–191.
- Kuehl, R. O. 2001. Diseños de Experimentos 2da. Ed. Thomson S.A de C.V Mexico, D.F.
- Lamberson, W. R. 1990. Genetic parameters for reproductive traits. In: *Genetics of Swine*, Ed. Young LD, University of Nebraska, Lincoln
- Lamberson, W. R., R.K. Johnson, D. R. Zimmerman, and T. E. Long. 1991. Direct responses to selection for increased litter size, decreased age at puberty, or random selection following selection for ovulation rate in swine. *J Anim Sci.* 69:3129-3143.
- Land, R. B. 1985. Knowledge for animal breeding. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 310, 243-289.

- Legault, C., 1985. Selection of breeds, strains and individual pigs for prolificacy. *J Reprod Fertil Suppl*, 33: 151-166.
- Li, Y., J. R. Molina, J. Klindt, D. J. Bolt, and L. L. Anderson. 1989. Prolactin maintains relaxin and progesterone secretion by aging corpora lutea after hypophysial stalk transection or hypophysectomy in the pig. *Endocrinology* 124:1294–1304.
- Linville R. C., Pomp D., Johnson R. K. and Rothschild M. F. 2001. Candidate gene analysis for loci affecting litter size and ovulation rate in swine. *J. Anim. Sci.* 79, 60-67.
- Lofgren D. I. and Stewart T. S. 1994. Optimal contemporary group structure to maximize genetic progress through genetic evaluation of swine. *J Anim Sci.* 72:2254-2259.
- Long T, H. Brandt, B. Tier and S. W. Fuch. 1992. Introducing the 2th generation of PIGBLUP. In *Proc of the 11th Conference of the Australian Association of Animal Breeding and Genetics*: 433-435.
- Ollivier, L., L. A. Messer, M. F. Rothschild and C. Legault. 1997. The use of selection experiments for detecting quantitative trait loci with an application to the INRA hyperprolific pig. *Genet. Res.*, 69, 227–232.
- Peterson, G. A. 1989. Evaluation of sow productivity index selection in landrace and Duroc swine. *Animal Breeding Abstracts*. 59:52.
- Pope, W. F. 1994. Embryonic mortality in swine. In: *Embryonic Mortality in Domestic Species*, pp53-77 Eds. Zavy MT, Geisert RD. CRC Press, Boca Raton
- Putnová, L., A. Knoll, J. Dvorak and S. Cepica. 2002. A new HpaII PCR-RFLP within the porcine prolactin receptor (PRLR) gene and study of its effect on litter size and number of teats. *J Anim Breed Genet* 119: 57-63.
- Rathje, T. A., G. A. Rohrer and R. K. Johnson. 1997. Evidence for quantitative trait loci affecting ovulation rate in pigs. *J. Anim. Sci.* 75, 1486-1494
- Rodriguez-Zas, S. L. Southey, B. R. Heyen, D .W, Lewin, H. A. 2002. Detection of quantitative trait loci influencing dairy traits using a model for longitudinal data. *J Dairy Sci.*, 85: 2681-91.
- Roehe, R. and B. W. Kennedy. 1993. Effect of Selection for Maternal and Direct Genetic Effects on Genetic Improvement of Litter Size in Swine. *J. Anim. Sci.* 71:2891-2904.
- Rothschild, M. F. 1996. Genetics and reproduction in the pig. *Anim. Reprod. Sci.* 42:143–151.

- Rothschild, M. F. 2000. Advances in pig molecular genetics, gene mapping and genomics. X Reunión de Mejora Genética. En (<http://etsia.upv.es/acteon>) Caldes, España.
- Rothschild, M. F., 2003. Advances in pig genomics and functional gene discovery. *Comparative and Functional Genomics* 4, 266-270.
- Rothschild, M. F. and M. Soller. 1997. Candidate gene analysis to detect traits of economic importance in domestic livestock. *Probe* 8:13–22.
- Rothschild, M. F. and J. P. Bidanel. 1998. Biology and genetics of reproduction. In: *The Genetics of the Pig*, pp 313-343 Eds. Rothschild MF and Ruvinsky A. CAB International, New York.
- Rothschild, M. F, C. Jacobson, D. Vaske, C. Tuggle, L. Wang, T. Short, G. Eckardt, S. Sasaki, A. Vincent, D. McLaren, O. I. Southwood, H. Van der Steen, A. Mileham and G. Plastow. 1996. The estrogen receptor locus is associated with a major gene influencing litter size in pigs. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:201-205.
- Rothschild, M. F., A. L. Vincent, C. K. Tuggle, G. Evans, T. H. Short and O. I. Southwood. 1998. A mutation in the prolactin receptor gene is associated with increased litter size in pigs. *Anim Genet* 29: 60–74.
- Rothschild, M. F. and Plastow, G. S. 1999. Advances in pig genomics and industry applications. *AgBiotechNet*. 1: 1–7.
- SAS. 2004. SAS/STAT 9.1 User's Guide. SAS Inst. Inc., Cary, NC. 5136 pp.
- Schinckel, A. P., D. L. Harris, T. S. Stewart and D. L. Lofgren. 1986, Swine testing and genetic evaluation system for the purbred swine associations. In: 3rd WCGALP, Lincoln, Vol. 10, 98- 109
- Schnabel, R. D., T. J. Ward and J. N. Derr. 2000. Validation of 15 Microsatellites for Parentage Testing in North American Bison, *Bison bison* L. and Domestic Cattle. *Anim Gen* 31:360-366.
- Short, T. H., E. R. Wilson and D. G. McLaren. 1994. Relationships between growth and litter traits in pig dam lines. In: of 5th WCGALP, Guelph, Vol. 17, 413-416.
- Soller, M. 1994. Marker assisted selection – an overview. *Anim. Biotech.* 5, 193-207.
- Southwood, O. I., H. A. M. Van der Steen, A. J. Mileham, G. S. Plastow and D. Cuthbert-Heavens. 1995. Evaluation of the oestrogen receptor (ESR) gene in Meishan synthetic pigs. 46<sup>th</sup> Ann Mtg Eur Assoc Anim Prod;53 (Abstr).

- Southwood, O. I., T. H. Short, G. S. Plastow and M. F. Rothschild. 1999. A genetic marker for litter size in Landrace based pig lines. In: 50th EAAP, Zürich, August 22-26.
- Spiess, E. B. 1989. Genes in Populations. John Wiley & Sons. New York.
- Steinheuer, R., C. Drögemüller, H. Hamann, K.U. Götz and O. Distl 2003. Einfluss von Kandidatengeneffekten auf die Anzahl lebend geborener und aufgezogener Ferkel bei Besamungsebern der Deutschen Landrasse. *Züchtungskunde* **75**: 204–213.
- Terman, A. 2005. Effect of the polymorphism of prolactin receptor (PRLR) and leptin (LEP) genes on litter size in Polish pigs. *J. Anim. Breed. Genet.* **122**: 400–404.
- Tess, M. W., G. L. Bennett and G. E. Dickerson. 1983. Simulation of genetic changes in life cycle efficiency of pork production II. Effects of components on efficiency. *J. Anim. Sci.* **56**, 354- 368.
- Trujillo, M. E., R. G. Martínez Gamba y M. A. Herreradora Lozano. 2002. La Piara Reproductora. Ed. Mundi-Prensa, Edo. de México.
- Uffo, O. 2003. Aplicación de los marcadores al estudio de la biodiversidad del ganado bovino cubano, Tesis en opción al grado de Doctor en Ciencias Veterinarias, Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, CENSA, La Habana, Cuba.
- Van Rens B. T. T. M. and T. Van Der Lende. 2002. Litter size and piglet traits of gilts with different prolactin receptor genotypes. *Theriogenology*, **57**: 883–893.
- Van Rens B. T. T. M., G. J. Evans and T. Van der Lende, 2003. Components of litter size in gilts with different prolactin receptor genotypes. *Theriogenology* **59**: 915–926.
- Vincent A. L., L. Wang, C. K. Tuggle, A. Robic and M. F. Rothschild. 1997. Prolactin receptor maps to pig chromosome 16. *Mammalian Genome* **8**: 793-794
- Vincent, A. L., G. Evans, T. H. Short, O. I. Southwood, G. S. Plastow, C. K. Tuggle and M. F. Rothschild. 1998. The prolactin receptor gene is associated with increased litter size in pigs. In: Proc. 6th World Cong. Genet. Appl. Livest. Prod., Armidale, Australia: 15–18.
- Visscher, P. M. and C. S. Haley. 1998. Strategies for marker-assisted selection in pig breeding programmes. In: Proceedings 6<sup>th</sup> World Congress on Genetics Applied to Livestock Pro- 503–510.

- Yangfan, Li, J. R. Molina, J. Klindt, D. J. Bolt and L. L. Anderson. 1989. Prolactin maintains relaxin and progesterone secretion by aging corpora lutea after hypophysial stalk transection or hypophysectomy in the pig. *Endocrinology* 124:1243–1294.
- Young, K. H., R. R. Kraeling and F. W. Bazer, 1989. Effects of prolactin on conceptus survival and uterine secretory activity in pigs. *J Reprod Fertil*, 86: 713-722.
- Warwick, E. J. and J. Legates. 1984. *Cría y Mejora del Ganado*. 3ra. Edición. Ed Mc-Graw Hill. México.
- Wilkie, P. J., A. A. Paszek, G. H. Flickinzer, G. A. Rohrer, L. J. Alexander, C. W. Beattie and L. B. Schook. 1996. Scan of 8 porcine chromosomes for growth, carcass, and reproductive traits reveals two likely quantitative trait loci. *Proceedings of the XXVth International Congress on Animal Genetics*. 187.
- Zhang R., Buczko E., Tsai-Moris C. H., Hu Z. Z. and Dufau M. L. 1990 Isolation and characterization of two novel rat ovarian lactogen receptor cDNA species. *Biochemistry and Biophysics Research Communications* 168: 415-422.