

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00872

## 丙酸通路基因多态性与猪肉质及胴体性状的关联分析

杨帆, 王琼萍, 何侃, 王明辉, 潘玉春

上海交通大学农业与生物学院, 上海 200240

**摘要:** 为了挖掘新的猪肉品质及胴体性状的候选基因, 揭示猪肉质及胴体性状的遗传机制, 文章将丙酸代谢通路作为候选通路, 将通路内基因与猪肉质及胴体性状进行关联分析。实验采用 37 头三元杂交商品猪作为研究对象, 首次针对丙酸通路中 7 个基因的 36 个 SNP 位点利用 SNaPshot 方法进行基因分型, 分别用最小二乘模型及 MB-MDR 模型与肉质及胴体性状进行关联分析。结果发现, 基因 *PCCB*, *MUT*, *MCEE* 及 *ACSS2* 上的 4 个 SNP 位点分别与肌内脂肪含量、背膘厚等性状显著相关 ( $P < 0.05$ ), *ACSS2* 与猪脂肪含量显著相关; *MCEE* 及 *MUT* 与猪的背膘厚显著相关; *PCCB* 基因与脂重显著相关。通过 MB-MDR 方法检测到多个 SNP 位点具有互作效应, 并与背膘厚、水分含量、脂肪含量显著相关 ( $P < 0.05$ )。另外, 丙酸代谢通路中的基因间的互作效应对猪肉品质有显著影响。

**关键词:** 丙酸代谢通路; 多态性; 肉质品质; 胴体品质; SNaPshot

## Association between gene polymorphisms of propanoate metabolism pathway and meat quality as well as carcass traits in pigs

YANG Fan, WANG Qiong-Ping, HE Kan, WANG Ming-Hui, PAN Yu-Chun

School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China

**Abstract:** In order to gain more extensive insight into detailed genetic control mechanisms of porcine meat quality and mine novel candidate genes, this study focused on the relationship between the genes of propanoate metabolism pathway and porcine meat quality as well as carcass traits based on the candidate gene set approach. Thirty-seven DLY pigs were tested in this study. A total of 36 SNPs within 7 candidate genes of propanoate metabolism pathway were genotyped and association analysis was conducted via Least Squares method, Multivariate multiple regression model, and a model-based multifactor dimensionality reduction method (MB-MDR). As a result, four SNPs in genes *PCCB*, *MUT*, *MCEE*, and *ACSS2* were significantly associated with DLY pig meat quality or carcass traits ( $P < 0.05$ ). Results of MB-MDR analysis demonstrated that the interactions between multiple SNPs were significantly associated with the backfat thickness, water content, and fat content ( $P < 0.05$ ). *ACSS2* was significantly associated with fat content; *MCEE* and *MUT* significantly influenced backfat thickness; and *PCCB* was related to fat weight. Moreover, the interactions between the genes in the propanoate metabolism pathway had remarkable influence in porcine meat quality and carcass traits.

**Keywords:** propanoate metabolism pathway; polymorphisms; meat quality; carcass traits; SNaPshot

收稿日期: 2011-11-29; 修回日期: 2011-12-14

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(编号 2006CB102102)和国家自然科学基金项目(编号 31072003)资助

作者简介: 杨帆, 硕士研究生, 专业方向: 动物功能基因组学。Tel: 021-34206394; E-mail: yangf@sjtu.edu.cn

通讯作者: 潘玉春, 博士, 教授, 研究方向: 统计基因组学与生物信息学。E-mail: panyu@sjtu.edu.cn

网络出版时间: 2012-6-15 09:34:36

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20120615.0934.003.html>

随着人民生活水平的提高,人们对猪肉品质及胴体的要求也不断提高,猪肉质及胴体性状的选育也逐渐为育种工作者所重视。猪肉的肉质性状包括肉色、系水力、肌内脂肪含量、滴水损失等,胴体性状包括屠宰率、屠体重、脂重、皮重、背膘厚等,这些性状均为数量性状。单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)作为基因组中种类最为丰富的序列多态性,是连锁映射、精细定位及单倍体型重建的最合适的遗传标记,为数量性状的研究提供了有效途径<sup>[1]</sup>。迄今为止,胰岛素样生长因子(*IGF I*和*IGF II*)<sup>[2]</sup>、肌肉生长抑制素基因(*MSTN*)<sup>[3]</sup>、黑色素皮质激素受体基因(*MC4R*)<sup>[4,5]</sup>、垂体特异性转录因子基因(*POU1F1*)<sup>[6,7]</sup>等先后被发现与猪的生长及肉质性状相关。但是过去大量的实验集中在单个基因单个SNP位点的研究,由于基因是通过与通路内或通路间的其他基因的相互作用来实现调控机体生长发育或者代谢活动的,所以以单个基因或单个SNP位点作为研究单位存在一定的局限性。

本实验室以*PPAR $\alpha$* 敲除小鼠的表达芯片数据为材料,通过基因富集分析发现*PPAR $\alpha$* 敲除后的小鼠在基因表达量呈现显著下调的基因通路中包含丙酸代谢通路<sup>[8]</sup>。*PPAR $\alpha$* 主要分布在动物肝中,并显著影响脂肪的利用<sup>[9]</sup>,因此推测与其相关的丙酸通路可能与肉质及胴体性状相关。另外,作为机体内重要的代谢通路,丙酸代谢通路基因与模式动物代谢相关疾病的关系已被广泛地研究<sup>[10-12]</sup>,但在猪的胴体及肉质性状上尚无研究报道。

为了更有效地筛选研究复杂性状的候选基因,本研究应用本实验室提出的候选通路法<sup>[13]</sup>,以丙酸代谢通路作为候选通路,对通路内基因多态性与猪肉质及胴体性状进行关联分析,从而挖掘影响猪胴体及肉品质的候选基因,进而为揭示复杂性状的遗传机制提供基础。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物及表型测定

本实验选取 37 头杜长大三元杂交商品猪作为实验动物,其中包括 18 头公猪和 19 头母猪。采样组织样置于装有 70%酒精的 Eppendorf 管中,存放于 -20℃ 冰箱内,利用天根生化科技有限公司的动物

血液/细胞/组织基因组 DNA 提取试剂盒(TIANamp Genomic DNA Kit)提取 DNA。

实验猪在 30 kg 左右送到上海种猪测定中心进行统一饲养测定,在达到 100 kg 体重时进行屠宰,并测定其肉色(Meat color, MC)、肌内脂肪含量(Intramuscular fat, IMF)、蛋白含量(Protein content, PC)、水分含量(Water content, WC)等肉质性状及背膘厚(Backfat thickness, BFT)、皮重(Skin weight, SW)及脂重(Fat weight, FW)等胴体性状。其中,肉质性状按照 NY/T 821-2004《猪肌肉品质测定技术规范》测定,胴体性状按照 NY/T-825《瘦肉型猪胴体性状测定技术规范》测定。

### 1.2 基因集的定义

首先,根据本实验室及其他研究结果<sup>[8]</sup>,我们选择猪的丙酸代谢通路作为候选基因集。将模式动物小鼠的丙酸代谢通路基因,通过同源序列比对到猪的基因组中,从而提取猪丙酸通路中的基因,初步确定本实验的候选基因。

### 1.3 QTL 上的映射

为了减少实验规模、更有针对性地锁定关联基因(我们称之为数量性状基因, QTG),编辑一个 Perl 程序,通过基因和 QTL 的物理位置信息将猪丙酸通路内的基因与 PigQTLdb 数据库(<http://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/SS/index>)中的 QTL 进行映射分析,进而将映射到已报道的 QTL 区间内的基因作为猪肉肉质性状研究的候选 QTG<sup>[14]</sup>。

### 1.4 SNP 点的推断

为了进一步地提高实验效率、更有针对性地挖掘关联的 SNP 位点(我们称之为数量性状核苷酸位点, QTN),我们对候选 QTG,通过下列途径确定实验要检测的 SNP 位点(候选 QTN):一是通过我们编写的 Perl 程序从 Illumina PorcineSNP60 BeadChip 和 Ensembl(<http://www.ensemblgenomes.org/>)数据库中搜索与候选 QTG 对应的 SNP 位点信息(我们称之为标签 SNP 位点);二是通过 MegaBlast 将 NCBI Trace 序列片段数据库中的鸟枪片段与候选 QTG 的核酸序列进行聚类,然后通过 CodonCode Aligner(Codon Code Corp., Dedham, MA, U)软件对聚类后的序列簇进行分析,预测潜在的 SNP 位点(我们称之为预测

SNP 位点)。

### 1.5 SNP 检测分型

对实验材料消化过夜后,用动物组织总 DNA 提取试剂盒(血液/细胞/组织基因组 DNA 提取试剂盒)提取猪基因组 DNA。DNA 提取样经检测后,委托上海捷瑞生物有限公司(<http://www.generay.com.cn>)运用 SNaPshot 短测序方法对上述候选 QTN 进行 SNP 检测分型。

### 1.6 统计分析

首先,采用一般线性模型(General Linear Model, GLM)对单个 SNP 位点与表型数据进行关联分析,以期阐明影响这些性状的基因及其基因型,包括肉色(MC)、肌肉脂肪含量(IMF)、蛋白含量(PC)、水分含量(WC)等肉质性状和背膘厚(BFT)、皮重(SW)、脂重(FW)等胴体性状。统计模型如下:

$$y_{ijk} = \mu + s_i + g_j + p_k + e_{ijk}$$

其中  $y_{ijk}$  为表型值;  $\mu$  为群体均值;  $s_i$  为个体的父亲效应即公畜效应;  $g_j$  为个体本身的性别效应;  $p_k$  为基因型效应;  $e_{ijk}$  为随机误差,相互独立且服从于  $N(0, \sigma^2)$ 。

其次,采用基于模型的多因素降维(Model-based multifactor dimensionality reduction, MB-MDR)方法对通路中所有候选基因的多态位点的互作效应进行联合分析,利用 R 软件平台与肉质性状进行关联分析<sup>[15]</sup>。

## 2 结果与分析

### 2.1 SNP 的检测分型

小鼠丙酸通路共有 33 个基因。通过序列相似性同对,结果得到 28 个猪的丙酸通路基因。经过 QTL 上的映射分析,得到 14 个位于与肉质及胴体相关的 QTL 区间内的 QTG。通过进一步的文献挖掘及 SNP 点的推断,最终筛选了 7 个 QTG 中的 36 个 SNP 位点(包括 14 个标签 SNP 位点和 22 个预测 SNP 位点)(表 1)作为候选 QTN 进行基因分型,具体见表 2。

本文的候选基因是首次作为猪肉质及胴体性状的候选基因被研究。

其中,猪 *ACSSI*、*ACSS2* 基因在 NCBI 数据库中尚未得到完整注释,根据序列相似性分析,将小鼠 *ACSSI*、*ACSS2* 基因与猪基因组进行比对。小鼠

*ACSSI* 及 *ACSS2* 基因编码的乙酰辅酶 A,是机体内非常重要的合成/代谢酶类。

选择了 *PCCB*、*MUT*、*MCEE* 基因,它们分别编码丙酰辅酶 A 羧化酶、甲基丙二酰辅酶 A 变位酶和丙二酰辅酶 A 表位异构酶,是研究人类丙酸血症的主要候选基因,丙酰辅酶 A 转化为琥珀酰辅酶 A 的代谢过程是机体内重要的代谢通路<sup>[12]</sup>。

此外,我们将编码琥珀酰辅酶 A 连接酶(合成酶)的 *SUCLA* 和 *SUCLG* 基因作为候选基因,它们是能量代谢相关的线粒体基酶,催化琥珀酰辅酶 A 转化为琥珀酰和辅酶 A,同时存在于 TCA 循环<sup>[16]</sup>,在过去的研究中,作为线粒体缺陷症的主要候选基因被关注<sup>[10,17,18]</sup>。

### 2.2 关联分析

利用基于单个 SNP 位点分析的最小二乘分析模型,检测到 13 个杂合多态位点中有 4 个位点与肉质性状显著相关(表 3),分别位于基因 *MCEE* 的 S21、基因 *MUT* 的 S96、基因 *PCCB* 的 S34,以及基因 *ACSS2* 的 S104 位点。除此之外的其他 SNP 位点没有发现与检测的性状显著相关。

对显著相关的 SNP 位点的基因频率进行分析,发现多态位点的基因型频率呈现较大差别,且不同基因型对应的表型值差异显著。例如,位于 *ACSS2* 基因中并且与脂肪含量显著相关的 S104 位点,等位基因 *C* 占 21.6%、*T* 占 79.4%,并且在实验群体中并未发现纯合的 *CC* 型个体,且 *TT* 型个体的脂肪含量显著高于 *CT* 型。

采用基于模型的多因素降维方法(MB-MDR)对丙酸通路内所有候选多态位点进行互作效应的联合关联分析,结果见表 4。由表 4 可以发现,利用最小二乘模型分析不显著的位点在 MB-MDR 分析中跟其他位点的联合作用与多个肉质性状显著相关。位于基因 *SUCLA* 中的 S112 位点在最小二乘分析中并未与任何肉质性状显著相关,但在 MB-MDR 分析结果中,与 S21、S26、S73、S96 位点的互作效应分别显著相关于背膘厚,跟 S32、S33 位点的互作效应与水分含量显著相关。这说明以单个 SNP 位点或单个基因为研究单位,往往会忽略通路的作用,因此利用基于候选通路的关联分析方法对于研究复杂性状有着巨大的意义。

表 1 SNP 位点信息

基因		SNP 位置	SNP 来源	突变类型	是/否存在多肽
ACSS1	S26	rs32437997	porcine 60K	G/T	
	S97	ss2150	predicted	G/C	
	S98	ss25698	predicted	G/C	
	S99	ss27192	predicted	A/G	
	S100	ss39395	predicted	T/G	
ACSS2	S102	ss23180	predicted	A/C	
	S103	ss33445	predicted	T/G	
	S104	ss34934	predicted	T/C	
ACSS2	S27	rs40326114	porcine 60K	G/T	
ACSS2	S28	rs40342277	porcine 60K	A/G	
MUT	S20	rs50804673	porcine 60K	A/C	
	S95	ss16527	predicted	T/G	
	S96	ss19137	predicted	T/A	
MCEE	S21	rs151670852	porcine 60K	T/C	
	S22	rs151717304	porcine 60K	C/T	
	S23	rs151751923	porcine 60K	T/C	
	S24	rs151785431	porcine 60K	G/T	
	S92	ss30721	predicted	G/A	
	S93	ss205592	predicted	G/A	
	S94	ss50089	predicted	A/G	
SUCLA2	S110	rs19042219	porcine 60K	G/A	
	S111	ss30514	predicted	C/T	
	S112	ss55236	predicted	A/G	
SUCLA2	S31	rs19061227	porcine 60K	C/T	
SUCLG2	S32	rs40910673	porcine 60K	T/C	
SUCLG2	S33	rs40953127	porcine 60K	C/T	
SUCLG2	S71	ss120077	predicted	A/G	
SUCLG2	S72	ss118187	predicted	C/T	
SUCLG2	S73	ss294352	predicted	G/A	
SUCLG2	S74	ss132110	predicted	T/A	
PCCB	S34	rs63351041	porcine 60K	A/G	
	S35	rs63370346	porcine 60K	G/A	
	S106	ss21720	predicted	A/G	
	S107	ss24420	predicted	T/C	
	S108	ss29494	predicted	A/G	
PCCB	S109	ss33956	predicted	A/G	

代表 SNaPshot 分型存在多态; ss+数字表示 SNP 位点在基因内的位置; rs+数字表示 SNP 位点在染色体上的位置。

表 2 丙酸通路中候选 QTG 及 QTN 信息

基因名称	基因符号	染色体位置	标签	预测
乙酰辅酶 A 合成酶, 短链家族 1 Acyl-CoA synthetase short-chain family member 1	ACSS1	Chr.17: 32400466-32440474	1	4
乙酰辅酶 A 合成酶, 短链家族 2 Acyl-CoA synthetase short-chain family member 2	ACSS2	Chr.17: 40324771-40382390	2	3
丙基丙二酸单酰辅酶 A 差向异构酶 Methylmalonyl CoA epimerase	MCEE	Chr.1: 151628912-151834127	4	3
丙基丙二酸单酰辅酶 A 变位酶 Methylmalonyl CoA mutase	MUT	Chr.7: 50796609-50819684	1	2
丙酰辅酶 A 羧化酶 β 多肽 Propionyl-CoA carboxylase, beta polypeptide	PCCB	Chr.13: 63347974-63384844	2	4
琥珀酰辅酶 A 连接酶, ADP-β 亚基 Succinate-CoA ligase, ADP-forming, beta subunit	SUCLA2	Chr.11: 19024551-19080863	2	2
琥珀酰辅酶 A 连接酶, GDP-β 亚基 Succinate-CoA ligase, GDP-forming, beta subunit	SUCLG2	Chr.13: 40716893-41011484	2	4

表 3 最小二乘分析显著 SNP 位点的基因型及频率

SNP	基因	相关性状	P 值	基因型	均值±标准误	个体数(基因频率%)
S104	ACSS2	脂肪含量	0.035	CT	2.129±0.257 <sup>b</sup>	16(43.24)
				TT	2.924±0.209 <sup>a</sup>	21(56.76)
				CC		0
S21	MCEE	背膘厚(cm)	0.0018	CT	1.793±0.113 <sup>a</sup>	19(51.35)
				CC	1.470±0.129 <sup>a</sup>	18(48.65)
				TT		0
S96	MUT	背膘厚(cm)	0.015	AT	1.688± 0.313 <sup>ab</sup>	3(8.11)
				TT	1.620±0.090 <sup>b</sup>	32(86.49)
				AA	2.380±0.366 <sup>a</sup>	2(5.41)
S34	PCCB	脂重(kg)	0.018	AG	5.217±0.285 <sup>a</sup>	16(43.24)
				AA	5.381±0.274 <sup>a</sup>	17(45.95)
				GG	3.922±0.578 <sup>b</sup>	4(10.81)

注：肩注小写字母不同，表示差异显著( $P \leq 0.05$ )。

表 4 基于最小二乘模型及 MB-MDR 模型的关联分析结果

	S21	S26	S27	S28	S32	S33	S34	S73	S96	S98	S104	S107	S112
S21	BFT** (0.0018)												
S26	ns	ns											
S27	ns	ns	ns										
S28	ns	ns	ns	ns									
S32	ns	ns	FW* (0.045)	BFT** (0.008)	ns								
S33	ns	ns	WC** (0.009)	WC* (0.03)	ns	ns							
S34	ns	ns	ns	ns	ns	ns	FW* (0.018)						
S73	ns	ns	FW* (0.045)	BFT** (0.01)	ns	ns	ns	ns					
S96	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	BFT* (0.015)				
S98	BFT* (0.05)	ns	ns	ns	BFT* (0.023)	ns	ns	BFT* (0.016)	ns	ns			
S104	ns	ns	IMF* (0.046)	ns	ns	IMF* (0.043)	ns	ns	ns	ns	IMF* (0.035)		
S107	ns	ns	WC* (0.035)			WC* (0.026)	ns	ns	ns	ns	ns	ns	
S112	BFT* (0.047)	BFT* (0.024)	ns	ns	WC* (0.012)	WC* (0.045)	ns	BFT* (0.017)	BFT** (0.006)	ns	ns	ns	ns

注：ns 表示无显著性，\*表示显著相关( $P \leq 0.05$ ), \*\*表示极显著相关( $P \leq 0.01$ ), IMF 表示脂肪含量; PC 表示蛋白含量; WC 表示水分含量; MC 表示肉色; BFT 表示背膘厚; FW 表示脂重。

3 讨论

本实验关注的候选基因均首次与猪肉质及胴体性状进行关联分析，对显著相关的基因及位点的作用机理和遗传机制有待深入的研究。

乙酰辅酶A是能源物质代谢的重要中间代谢产物，是体内能源物质代谢中的一个枢纽性的物质。糖、脂肪、蛋白质三大营养物质通过乙酰辅酶A汇聚到共同的代谢通路——三羧酸循环和氧化磷酸化，经过这条通路彻底氧化生成二氧化碳和水，释放能

量用于ATP的合成。乙酰辅酶A是合成脂肪酸、酮体等能源物质的前体物质,也是合成胆固醇及其衍生物等生理活性物质的前体物质。乙酰辅酶A合成酶是调控乙酰辅酶A合成的关键基因。因此对机体内能量的合成及代谢起至关重要的作用。*ACSS2* 基因在肿瘤细胞中,对于乙酰辅酶A转化为乙酸盐的可逆过程中起重要的介导作用<sup>[19]</sup>。Luong等<sup>[20,21]</sup>的研究发现,*ACSS1* 和*ACSS2* 基因在小鼠肝脏中作为重要的脂肪生成酶而呈现高表达量。实验结果为通过*ACSS2* 基因对猪脂肪含量进行选择提供了可能。

基因*MCEE*、*MUT*、*PCCB*在人类丙酸血症的研究中被广泛关注,其编码的基因产物在丙酸代谢通路中具有上下游关系。生物素依赖的丙酰辅酶A羧化酶(*PCCA*、*PCCB*)催化丙酰辅酶A转化为右旋型甲基丙二酸单酰辅酶A,右旋型甲基丙二酸单酰辅酶A在甲基丙二酸单酰A差向异构酶(*MCEE*)作用下变为左旋型甲基丙二酸单酰A。然后,甲基丙二酸单酰辅酶A变位酶(*MUT*)使左旋型甲基丙二酸单酰辅酶A转化为琥珀酰辅酶A,从而进入三羧酸循环<sup>[12]</sup>。目前,对于这些基因的作用机理尚不清楚。但研究报道,*MCEE*基因在种群间具有高度保守性,暗示了其基因产物很可能在中间代谢过程中发挥着关键作用<sup>[22]</sup>。甲基丙二酸单酰辅酶A在表构化过程发生障碍,会功能性地减弱甲基丙二酸单酰辅酶A异构化过程,因此导致丙酸血症<sup>[12]</sup>。*MCEE*基因发生突变的病人,可以某种程度上避免丙酸血症的恶化,因为游离的甲基丙二酸逃避了表位异构化反应<sup>[23]</sup>。此外,*MUT*基因与牛结核病相关被广泛报道,*MUT*基因多态性与欧洲野猪对牛结核病的抗性显著相关<sup>[24]</sup>。通过本实验的关联分析研究,可初步将这几个基因作为影响猪背膘厚或脂重的候选基因,进行深入的研究。

*SUCLG2*和*SUCLA2*编码的琥珀酰辅酶A连接酶可逆的催化琥珀酰辅酶A转化为琥珀酰和辅酶A,这个过程伴随着能量的代谢。实验报道,*SUCLA2*和*SUCLG2*在哺乳动物中不同组织均表达。以人和小鼠为实验对象的RT-PCR和Western blotting实验证明*SUCLA2*和*SUCLG2*编码的蛋白在多种组织中表达,并且在能量生成或代谢相关的组织中呈现出高表达量<sup>[25]</sup>。从MB-MDR分析结果中可以发现,*SUCLG2*和*SUCLA2*的互作效应显著相关于脂肪含量和水分含量,初步推测这两个基因通过参与能量代谢过程

而影响到机体水分含量和脂肪含量。

## 参考文献(References):

- [1] Kerstens HH, Kollers S, Kommadath A, Del Rosario M, Dibbits B, Kinders SM, Crooijmans RP, Groenen MA. Mining for single nucleotide polymorphisms in pig genome sequence data. *BMC Genomics*, 2009, 10: 4. DOI
- [2] Hausman GJ, Campion DR, Buonomo FC. Concentration of insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in tissues of developing lean and obese pig fetuses. *Growth Dev Aging*, 1991, 55(1): 43–52. DOI
- [3] Stinckens A, Luyten T, Bijttebier J, van den Maagdenberg K, Dieltiens D, Janssens S, de Smet S, Georges M, Buys N. Characterization of the complete porcine MSTN gene and expression levels in pig breeds differing in muscularity. *Anim Genet*, 2008, 39(6): 586–596. DOI
- [4] Burgos C, Carrodegua JA, Moreno C, Altarriba J, Tarrafeta L, Barcelona JA, López-Buesa P. Allelic incidence in several pig breeds of a missense variant of pig melanocortin-4 receptor (MC4R) gene associated with carcass and productive traits; its relation to IGF2 genotype. *Meat Sci*, 2006, 73(1): 144–150. DOI
- [5] Stachowiak M, Szydlowski M, Obarzanek-Fojt M, Switonski M. An effect of a missense mutation in the porcine melanocortin-4 receptor (MC4R) gene on production traits in Polish pig breeds is doubtful. *Anim Genet*, 2006, 37(1): 55–57. DOI
- [6] Song C, Gao B, Teng Y, Wang X, Wang Z, Li Q, Mi H, Jing R, Mao J. MspI polymorphisms in the 3rd intron of the swine POU1F1 gene and their associations with growth performance. *J Appl Genet*, 2005, 46(3): 285–289. DOI
- [7] Yu TP, Sun HS, Wahls S, Sanchez-Serrano I, Rothschild MF, Tuggle CK. Cloning of the full length pig PIT1 (POU1F1) CDNA and a novel alternative PIT1 transcript, and functional studies of their encoded proteins. *Anim Biotechnol*, 2001, 12(1): 1–19. DOI
- [8] He K, Wang Q, Yang Y, Wang MPan Y. A comparative study of mouse hepatic and intestinal gene expression profiles under PPARalpha knockout by gene set enrichment analysis. *PPAR Res*, 2011, 2011: 629728. DOI
- [9] Moffett SP. The PPA R pathway to obesity and type-2 diabetes: A multi-locus approach to understanding complex disease. University of Pittsburgh, 2002. DOI
- [10] Carrozzo R, Dionisi-Vici C, Steuerwald U, Lucoli S, Deodato F, Di Giandomenico S, Bertini E, Franke B, Kluijtmans LA, Meschini MC, Rizzo C, Piemonte F, Rodenburg R, Santer R, Santorelli FM, van Rooij A, de



- Vermunt Koning D, Morava E, Wevers RA. SUCLA2 mutations are associated with mild methylmalonic aciduria, Leigh-like encephalomyopathy, dystonia and deafness. *Brain*, 2007, 130(Pt 3): 862–874. [DOI](#)
- [11] Sakamoto O, Ohura T, Murayama K, Ohtake A, Hara-shima H, Abukawa D, Takeyama J, Haginoya K, Miyabayashi S, Kure S. Neonatal lactic acidosis with methylmalonic aciduria due to novel mutations in the SUCLG1 gene. *Pediatr Int*, 2011, 53(6): 921–925. [DOI](#)
- [12] Chandler RJ, Aswani V, Tsai MS, Falk M, Wehrli N, Stabler S, Allen R, Sedensky M, Kazazian HH, Venditti CP. Propionyl-CoA and adenosylcobalamin metabolism in *Caenorhabditis elegans*: evidence for a role of methylmalonyl-CoA epimerase in intermediary metabolism. *Mol Genet Metab*, 2006, 89(1–2): 64–73. [DOI](#)
- [13] 王明辉. 候选基因集法及IGF1-FoxO通路与猪生长发育的关联研究[学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2011. [DOI](#)
- [14] Hu ZL, Dracheva S, Jang W, Maglott D, Bastiaansen J, Rothschild MF, Reecy JM. A QTL resource and comparison tool for pigs: PigQTLDB. *Mamm Genome*, 2005, 16(10): 792–800. [DOI](#)
- [15] Calle ML, Urrea V, Malats N, van Steen K. mbmdr: an R package for exploring gene-gene interactions associated with binary or quantitative traits. *Bioinformatics*, 2010, 26(17): 2198–2199. [DOI](#)
- [16] Perks CM, Denning-Kendall PA, Gilmour RS, Wathes DC. Localization of messenger ribonucleic acids for insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-II, and the type I IGF receptor in the ovine ovary throughout the estrous cycle. *Endocrinology*, 1995, 136(12): 5266–5273. [DOI](#)
- [17] Figueroa JA, Lee AV, Jackson JG, Yee D. Proliferation of cultured human prostate cancer cells is inhibited by insulin-like growth factor (IGF) binding protein-1: evidence for an IGF-II autocrine growth loop. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(12): 3476–3482. [DOI](#)
- [18] Menuelle P, Binoux M, Plas C. Regulation by insulin-like growth factor (IGF) binding proteins of IGF-II-stimulated glycogenesis in cultured fetal rat hepatocytes. *Endocrinology*, 1995, 136(12): 5305–5310. [DOI](#)
- [19] Yoshii Y, Waki A, Furukawa T, Kiyono Y, Mori T, Yoshii H, Kudo T, Okazawa H, Welch MJ, Fujibayashi Y. Tumor uptake of radiolabeled acetate reflects the expression of cytosolic acetyl-CoA synthetase: implications for the mechanism of acetate PET. *Nucl Med Biol*, 2009, 36(7): 771–777. [DOI](#)
- [20] Luong A, Hannah VC, Brown MS, Goldstein JL. Molecular characterization of human acetyl-CoA synthetase, an enzyme regulated by sterol regulatory element-binding proteins. *J Biol Chem*, 2000, 275(34): 26458–26466. [DOI](#)
- [21] Sone H, Shimano H, Sakakura Y, Inoue N, Amemiya-Kudo M, Yahagi N, Osawa M, Suzuki H, Yokoo T, Takahashi A, Iida K, Toyoshima H, Iwama A, Yamada N. Acetyl-coenzyme A synthetase is a lipogenic enzyme controlled by SREBP-1 and energy status. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 282(1): E222–E230. [DOI](#)
- [22] Bobik TA, Rasche ME. Identification of the human methylmalonyl-CoA racemase gene based on the analysis of prokaryotic gene arrangements. Implications for decoding the human genome. *J Biol Chem*, 2001, 276(40): 37194–37198. [DOI](#)
- [23] Montgomery JA, Mamer OA, Scriver CR. Metabolism of methylmalonic acid in rats. Is methylmalonyl-coenzyme a racemase deficiency symptomatic in man? *J Clin Invest*, 1983, 72(6): 1937–1947. [DOI](#)
- [24] Naranjo V, Acevedo-Whitehouse K, Vicente J, Gortazar C, de la Fuente J. Influence of methylmalonyl-CoA mutase alleles on resistance to bovine tuberculosis in the European wild boar (*Sus scrofa*). *Anim Genet*, 2008, 39(3): 316–320. [DOI](#)
- [25] Miller C, Wang L, Ostergaard E, Dan P, Saada A. The interplay between SUCLA2, SUCLG2, and mitochondrial DNA depletion. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(5): 625–629. [DOI](#)