

Etude du groupe de liaison Hal, Phi et Pgd chez le Porc : disposition relative des trois locus et estimation des taux de recombinaison

G. GUÉRIN, L. OLLIVIER * et P. SELLIER *

avec la collaboration technique de Marie-Thérèse ALAUX, P. DANDO,
Sylvette GOUGIS et Marie-Reine PERRETANT

I.N.R.A., Laboratoire de Génétique biochimique

** Station de Génétique quantitative et appliquée,
Centre de Recherches zootechniques, F 78350 Jouy-en-Josas*

Résumé

Des croisements destinés à étudier la transmission des combinaisons alléliques aux locus de la sensibilité à l'halothane (Hal), de la phosphohexose isomérase (Phi) et de la 6-phosphogluconate déshydrogénase (Pgd) ont été réalisés dans un troupeau expérimental de porcs de *Piértrain*. Parmi les descendants de 54 croisements, 3 animaux ont reçu des combinaisons alléliques absentes chez leurs parents. Ces cas de recombinaison conduisent à proposer comme ordre le plus probable Hal - Phi - Pgd avec des distances de 0,73 cM (centimorgan) entre Hal et Phi, 0,56 cM entre Phi et Pgd, et 1,18 cM entre Hal et Pgd.

Mots-clés : Porc de Piértrain, groupe de liaison Hal - Phi - Pgd, taux de recombinaison, ordre de locus.

Summary

*The Hal, Phi and Pgd linkage group in the pig :
gene order of the three loci and recombination rates*

A breeding programme in an experimental *Piértrain* pig herd was designed to study the transmission of allelic combinations at 3 linked loci : halothane sensitivity (Hal), phosphohexose isomerase (Phi) and 6-phosphogluconate dehydrogenase (Pgd). Among the progeny of 54 matings, 3 offspring received allelic combinations absent in their parents. The observed recombinations suggest that Hal - Phi - Pgd is the most likely order of loci, with distances of 0.73 cM (centimorgan) between Hal and Phi, 0.56 cM between Phi and Pgd and 1.18 cM between Hal and Pgd.

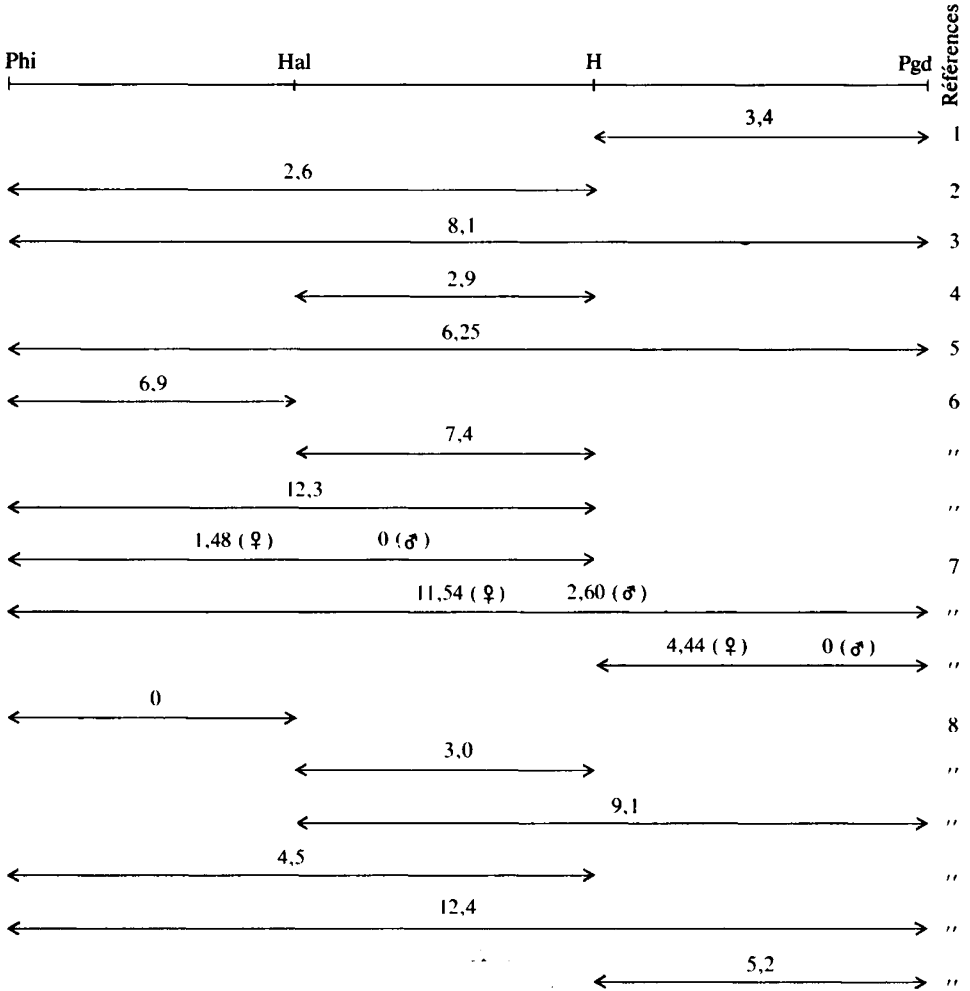
Key-words : Piértrain pig, Hal - Phi - Pgd, recombination rates, linkage map.

I. Introduction

Le segment de chromosome incluant le locus de sensibilité à l'halothane (Hal) revêt un intérêt tout particulier du fait qu'il porte l'un des groupes de liaison actuellement bien établis chez le porc et qu'il exerce une influence notable sur plusieurs caractères zootechniques.

TABLEAU 1

Estimations des taux de recombinaison entre les locus Phi, Hal, H et Pgd.
Estimations of recombination rates between Phi, Hal, H and Pgd loci.



Distances expressed in percent recombination.
Distances exprimées en pourcentage de recombinaison.

1. ANDRESEN (1970 a).
2. ANDRESEN (1970 b).
3. ANDRESEN (1971).
4. JØRGENSEN (1978).
5. OISHI & ABE (1979).
6. IMLAH (1980).
7. RASMUSEN *et al.* (1980) : selon le sexe du parent double hétérozygote.
8. JØRGENSEN (1981).

Deux locus constituaient à l'origine ce groupe de liaison, l'un contrôlant l'expression du système de groupe sanguin H, l'autre l'enzyme 6-phosphogluconate déshydrogénase (PGD) (ANDRESEN, 1970 a). Un troisième locus contrôlant la phosphohexose isomérase (PHI) a été situé près du locus H par ANDRESEN (1970 b). De plus, JØRGENSEN *et al.* (1976) observaient dans trois types de *Landrace* que tous les animaux sensibles à l'halothane étaient homozygotes pour le variant B de la PHI. Une liaison étroite entre le locus Phi et le locus Hal responsable du syndrome d'hyperthermie maligne (SHM) déclenché par l'halothane a été établie par ANDRESEN & JENSEN (1977) sans qu'aucune recombinaison n'ait pu apporter une preuve directe de l'existence de deux locus distincts. Néanmoins, la mise en évidence d'animaux sensibles à l'halothane et porteurs du gène *Phi^A* à l'état homozygote (WATANABE *et al.*, 1978) ou hétérozygote (ANSAY & OLLIVIER, 1978 ; GUÉRIN *et al.*, 1978) indiquait que des recombinaisons pouvaient avoir lieu entre les locus Hal et Phi. Cette preuve, bien qu'indirecte, permettait à GUÉRIN *et al.* (1978) de conclure que les deux locus étaient distincts. Récemment, la descendance d'un verrat, lui-même recombinant, apportait la preuve qu'un gène d'inhibition des facteurs de groupe sanguin A et O existe à un locus S distinct du locus H (RASMUSEN *et al.*, 1980).

Les estimations des taux de recombinaison entre les quatre locus Hal, Phi, H et Pgd sont variables mais il semble qu'une distance d'une dizaine de centimorgans (cM) séparerait les locus extrêmes (tabl. 1).

Les mesures des distances séparant les locus Phi, H et Pgd ont permis à ANDRESEN (1971) de retenir cette disposition relative sur le chromosome. A l'époque où aucun cas de recombinaison n'avait été observé entre les locus Hal et Phi, ANDRESEN (1979) a localisé le locus Hal entre Phi et H sur la base des associations gamétiques observées entre ces trois locus. Les distances entre locus (IMLAH, 1980) et une probable recombinaison (RASMUSEN *et al.*, 1980) plaident aussi en faveur de cette hypothèse. La séquence des locus paraît donc être à l'heure actuelle Phi - Hal - H - Pgd, le locus S d'inhibition se situant entre les locus Hal et H (ANDRESEN, 1981 ; RASMUSEN, 1981).

Nous présentons ici les résultats d'observations chez le *Piétrain* permettant d'estimer les distances entre les trois locus Hal, Phi et Pgd et de déterminer leur position relative.

II. Matériel et méthodes

Des croisements destinés à étudier la transmission des combinaisons alléliques (haplotypes) ont été réalisés dans deux lignées *Piétrain* du domaine expérimental d'Avord (Cher) entre 1978 et 1981.

Tous les animaux des portées concernées par cette étude ont été soumis à une anesthésie à l'halothane selon la méthode décrite par OLLIVIER *et al.* (1975) et des prélèvements sanguins ont été analysés par électrophorèse sur gel d'amidon selon GUÉRIN *et al.* (1978) pour les caractères PHI et PGD. De plus, certains animaux ont été également typés pour le système H de groupe sanguin. Les réactifs anti-Ha et anti-Hb ont été préparés dans notre laboratoire et présentés au test de comparaison des groupes sanguins des porcs en 1980. Les deux réactifs anti-Hc utilisés ont été aimablement donnés par le P^r B.A. RASMUSEN (Urbana) et le D^r J. HOJNÝ (Liběchov).

La présence de recombinants a été recherchée dans la descendance de 54 croisements entre animaux double ou triple hétérozygotes et animaux double ou triple homozygotes aux locus Hal, Phi et Pgd. La séquence de ces trois locus a été déduite de l'analyse de la ségrégation des haplotypes dans la descendance de 28 croisements entre animaux triple hétérozygotes et animaux double ou triple homozygotes.

La méthode d'estimation des taux de recombinaison et le calcul de leur intervalle de confiance, basé sur la loi de Poisson, ont été décrits par GROSCLAUDE *et al.* (1979).

III. Résultats

Tous les animaux analysés au système H de groupe sanguin se sont révélés Ha positifs, Hb et Hc négatifs excluant ainsi toute étude de ségrégation pour ce système.

A. Recombinants

Parmi les 54 croisements réalisés, 3 animaux ont reçu un gamète porteur d'un haplotype absent chez leurs parents et considéré comme résultant d'une recombinaison simple et réciproque.

TABLEAU 2

Familles révélant l'existence de recombinaisons.
Families in which recombinations occurred.

Famille <i>Family</i>	Animal		Phénotype <i>Phenotype</i>			Haplotypes reconstitués <i>Inferred haplotypes</i>
			HAL	PHI	PGD	
1	Père <i>Sire</i>	70290	NS	AB	AB	$\underline{+\uparrow A A / s \uparrow B B}$
	Mère <i>Dam</i>	70091	S	BB	AB	$s B A / s B B$
	Produits <i>Offspring</i>	80348	NS	BB	BB	Haplotype provenant du père/de la mère <i>Haplotype from sire/dam</i> $\underline{+ B B / s B B}$
		80349	NS	AB	AB	$\underline{+ A A / s B B}$
		80350	NS	AB	AA	$\underline{+ A A / s B A}$
		80351	NS	AB	AB	$\underline{+ A A / s B B}$
		80352	S	BB	AB	$s B B / s B A$
		80353	NS	AB	AA	$\underline{+ A A / s B A}$
		80354	NS	AB	AA	$\underline{+ A A / s B A}$
		80355	NS	AB	AA	$\underline{+ A A / s B A}$

TABLEAU 2 (suite)

Famille Family	Animal		Phénotype Phenotype			Haplotypes reconstitués Inferred haplotypes
			HAL	PHI	PGD	
2	Père Sire	80241	S	BB	AA	<i>s B A / s B A</i>
	Mère Dam	80271	NS	AB	AB	<u>+ A</u> ↑ <i>A / s B</i> ↑ <u>B</u>
	Produits Offspring	90499	S	BB	AB	Haplotype provenant du père/de la mère <i>Haplotype from sire/dam</i> <i>s B A / s B B</i>
		90500	NS	AB	AA	<i>s B A / + A A</i>
		90501	NS	AB	AA	<i>s B A / + A A</i>
		90502	S	BB	AB	<i>s B A / s B B</i>
		90503	S	BB	AB	<i>s B A / s B B</i>
		90504	NS	AB	AA	<i>s B A / + A A</i>
		90505	NS	AB	AB	<i>s B A / + A B</i>
		90506	NS	AB	AA	<i>s B A / + A A</i>
		90507	S	BB	AB	<i>s B A / s B B</i>
3	Père Sire	91900	S	BB	AA	<i>s B A / s B A</i>
	Mère Dam	80250	NS	AB	AA	<u>+↑A</u> A / s <u>↑B</u> A
	Produits Offspring	02036	NS	AB	AA	Haplotype provenant du père/de la mère <i>Haplotype from sire/dam</i> <i>s B A / + A A</i>
		02037	NS	AB	AA	<i>s B A / + A A</i>
		02038	NS	BB	AA	<i>s B A / + B A</i>
		02039	NS	AB	AA	<i>s B A / + A A</i>

Phénotypes - Phenotypes :

S : Sensibles à l'halothane.
Reacting to halothane.

NS : Non sensibles à l'halothane.
Not reacting to halothane.

A et B : Variants de PHI et de PGD.
A and B : PHI and PGD variants.

Haplotypes :

+ A A : *Hal⁺ Phi^A Pgd^A.*

s B B : *Hal^s Phi^B Pgd^B.*

Recombinaisons : ↑ point de rupture de la chromatide.

Recombinations : ↑ chromatid breaking point.

Les numéros des recombinants et les haplotypes ou segments d'haplotype concernés sont soulignés.
Recombinant numbers and relevant haplotypes or haplotype segments are underlined.

Les génotypes des porcs composant les familles des animaux recombinés sont rassemblés dans le tableau 2. Ces recombinaisons se sont produites deux fois chez la mère et une fois chez le père. Des six combinaisons impliquées, trois sont du type $Hal^+ Phi^A Pgd^A$, deux $Hal^s Phi^B Pgd^B$ et un $Hal^s Phi^B Pgd^A$. Les haplotypes des parents ont été reconstitués à partir des phénotypes et des données familiales. Les génotypes des trois recombinants aux locus Phi et Pgd ont été confirmés par deux analyses électrophorétiques successives et sur deux prélèvements sanguins différents pour l'animal 80348. Les recombinants 90505 et 02038 se sont révélés non sensibles à l'halothane au cours de deux séances d'anesthésie effectuées à deux dates différentes. Le génotype $Hal^+ Hal^s$ du mâle recombinant 80348 a été vérifié sur sa descendance. Accouplé à cinq femelles sensibles à l'halothane, il a produit 4 descendants sensibles et 13 descendants non sensibles. Le génotype hétérozygote de ces trois recombinants ainsi identifié démontre la présence, chez ces animaux, d'haplotypes recombinés absents chez les parents.

B. Estimation des taux de recombinaison

Les familles utilisées pour la recherche de transmissions haplotypiques non parentales ont servi de support à l'estimation des taux de recombinaison entre les locus pris deux à deux. Ces données permettent d'évaluer la distance entre les locus Hal et Phi à 0,73 cM, entre Phi et Pgd à 0,56 cM et entre Hal et Pgd à 0,62 cM (tabl. 3).

TABLEAU 3

Estimation des taux de recombinaison entre les locus Hal, Phi et Pgd.

Estimation of recombination rates between Hal, Phi and Pgd loci.

Locus <i>Loci</i>	Gamètes <i>Gametes</i>		Taux de recombinaison observé (centimorgans) <i>Observed recombination rate (centimorgans)</i>	Intervalle de confiance à 95 p. 100 <i>95 p. 100 confidence interval</i>	
	Informatifs <i>Informative</i>	Recombinés <i>Recombined</i>			
		n			n°
Hal-Phi	275	2	80348 02038	0,73	0,09 - 2,63
Phi-Pgd	180	1	90505	0,56	0,01 - 3,09
Hal-Pgd	{	1	90505	0,62	0,02 - 3,44
		2	80348 90505	1,18 (*)	0,14 - 4,25

(*) En tenant compte de l'ordre des locus.

Taking into account the order of loci.

C. *Ordre des locus*

Parmi les 28 accouplements réalisés, deux animaux (80348 et 90505) sont porteurs d'un haplotype que ne possédaient pas leurs parents.

L'ordre des gènes peut ainsi être établi de la manière suivante. Si par convention on place les deux premiers locus Phi et Pgd dans l'ordre Phi - Pgd, le gène de sensibilité à l'halothane peut prendre trois positions : 1) Hal - Phi - Pgd, 2) Phi - Hal - Pgd, 3) Phi - Pgd - Hal.

L'haplotype recombinant présent chez l'animal 80348 ($Hal^+ Phi^B Pgd^B$) peut provenir d'une rupture des chromatides entre Hal et Phi si les trois locus sont dans l'ordre 1 ou d'une cassure entre Pgd et Hal si les locus sont dans l'ordre 3. Quant à l'haplotype recombinant reçu par l'animal 90505 ($Hal^+ Phi^A Pgd^B$), il peut résulter d'une rupture entre Phi et Pgd si les trois locus sont dans l'ordre 1 ou d'une cassure entre Hal et Pgd si les locus sont dans l'ordre 2. On voit ainsi que la seule disposition compatible avec ces deux observations est la première, c'est-à-dire Hal - Phi - Pgd.

Par ailleurs, la prise en compte de l'ordre des locus que nous proposons permet de considérer le porcelet 80348 comme un recombinant entre les locus Hal et Pgd : ceux-ci deviennent alors distants de 1,18 cM. Cette nouvelle estimation s'accorde ainsi mieux avec les distances évaluées dans cet article entre Hal et Phi et entre Phi et Pgd.

IV. Discussion

La mise en évidence de recombinaisons suppose que les génotypes des animaux soient identifiés avec certitude et que les produits soient effectivement issus des parents présumés. Nous avons donc cherché à confirmer, par une seconde analyse, tous les phénotypes des animaux jugés porteurs d'un haplotype non parental. Un seul animal déclaré non sensible à l'halothane n'a pu être anesthésié une seconde fois et il reste un recombinant possible entre Hal et Phi. Il n'a toutefois pas été pris en compte dans la mesure où son phénotype n'a pu être confirmé et où un autre porcelet de la même portée, jugé non sensible en première analyse, s'est révélé sensible à l'halothane après une seconde anesthésie. Seuls les trois animaux présentés comme recombinants dans le tableau 2 ont vu leur génotype confirmé. L'hétérozygotie au locus Hal de l'animal 80348 est prouvée par sa descendance tandis que le génotype des deux autres recombinants (90505 et 02038) repose sur la fiabilité de deux épreuves d'anesthésie dont l'une a été prolongée à 15 mn. Il est donc peu probable, dans ces conditions, que l'observation de recombinants résulte de la pénétrance incomplète du génotype $Hal^s Hal^s$. De toute façon, la pénétrance ne pourrait, à elle seule, rendre compte de l'haplotype non parental transmis au porcelet 90505. Par ailleurs, le mode de conduite de cet élevage expérimental nous permet d'exclure des erreurs de filiation pouvant donner lieu à des recombinaisons apparentes.

La mise en évidence d'une liaison très étroite entre la sensibilité à l'halothane et le génotype Phi (JØRGENSEN *et al.*, 1976) a un moment posé le problème de l'existence de deux locus effectivement distincts. Par la suite, ANSAY & OLLIVIER (1978) et GUÉRIN *et al.* (1978) ont observé des animaux sensibles à l'halothane et hétérozygotes

au locus Phi et WATANABE *et al.* (1978) ont trouvé l'haplotype $Hal^s Phi^A$ à l'état homozygote. GUÉRIN *et al.* (1978) ont conclu à l'existence de deux locus distincts alors que, d'après WATANABE *et al.* (1978), une recombinaison avait dû se produire entre les locus Hal et Phi. En effet, l'existence de l'haplotype $Hal^s Phi^A$ implique qu'une recombinaison ait eu lieu entre ces deux marqueurs génétiques. A l'inverse, l'hypothèse de pléiotropie nécessite que la probable mutation $Hal^+ \rightarrow Hal^s$ soit intervenue en deux occasions sur les deux allèles Phi^A et Phi^B du même locus ou que cet événement se soit produit sur l'allèle Phi^B qui, à la suite d'une recombinaison intragénique avec l'allèle Phi^A , aurait donné naissance à « l'haplotype », en réalité l'allèle, $Hal^s Phi^A$. Ces deux éventualités, mutation récurrente ou recombinaison intragénique, ont une probabilité d'apparition extrêmement faible qui rend plus plausible l'hypothèse de l'existence de deux locus voisins mais distincts, Hal et Phi. Les recombinaisons décrites par IMLAH (1980) et RASMUSEN *et al.* (1980) viendraient renforcer cette hypothèse si le génotype des animaux recombinants avait pu être identifié avec certitude. Dans notre échantillon de Piétrain, trois animaux possèdent un génotype qui suggère l'apparition d'une recombinaison chez l'un des parents. Deux de ces recombinaisons se sont produites entre les locus Hal et Phi, apportant ainsi une preuve supplémentaire de l'existence de deux locus distincts avancée par GUÉRIN *et al.* (1978) et WATANABE *et al.* (1978).

Le test trois points, méthode classique pour établir l'ordre de trois locus, est présentement inapplicable à cause de l'étroitesse de la liaison, à moins de disposer d'un nombre élevé d'individus. Dans notre cas, l'ordre Hal-Phi-Pgd est déduit de l'observation de deux individus recombinants, résultant l'un (80348) d'un double croisement en retour, l'autre (90505) d'un triple croisement en retour et nous avons exclu l'éventualité de doubles recombinaisons, très improbables ($P = 4.10^{-5}$) d'après nos estimations des distances Hal-Phi et Phi-Pgd. Notons cependant qu'en prenant les valeurs les plus élevées des distances du tableau 1, une telle éventualité n'est plus totalement à exclure. L'ordre différent proposé par ANDRESEN (1979), soit Phi-Hal-H (-Pgd), repose sur un argument de génétique de populations, qui fait appel à un assez grand nombre d'hypothèses difficiles à vérifier, et qui ne peut donc constituer qu'une présomption. La séquence Hal-Phi-Pgd que nous proposons, si elle est confirmée, remettrait par ailleurs en cause l'existence d'un recombinant décrit par RASMUSEN *et al.* (1980) et compatible avec la séquence que propose ANDRESEN (1979).

Le taux de recombinaison entre les locus Hal et Phi confirme l'étroitesse de la liaison observée dans différentes races de porc. Par contre, nos estimations de 0,56 cM pour les distances séparant les locus Phi et Pgd et de 1,18 cM entre Hal et Pgd sont très inférieures à toutes les évaluations déjà publiées. Si l'on exclut *a priori* tout biais dans le mode d'estimation des distances entre locus, il faut admettre que le Piétrain se distingue, de ce point de vue, des autres races porcines.

Reçu pour publication le 4 octobre 1982.

Accepté pour publication le 16 novembre 1982.

Remerciements

Nous tenons à remercier pour leur aide et leurs conseils au cours de la production de réactifs de groupes sanguins le D^r M. VAIMAN, P. CHARDON, J. LECOINTRE (Jouy-en-Josas), le D^r N. MEYER (Göttingen, R.F.A.) et M. BONNEAU (La Minière) pour la mise à disposition d'animaux, ainsi que le P^r B.A. RASMUSEN (Urbana, Etats-Unis) et le D^r J. HOJNÝ (Libéchof, Tchécoslovaquie) pour l'envoi de réactifs de groupes sanguins.

Références bibliographiques

- ANDRESEN E., 1970 a. Linkage between the H and 6-PGD loci in pigs. *Acta. vet. scand.*, **11**, 136-137.
- ANDRESEN E., 1970 b. Close linkage between the locus for phosphohexose isomerase (PHI) and the H blood group locus in pigs. *Anim. Blood Grps biochem. Genet.*, **1**, 171-172.
- ANDRESEN E., 1971. Linear sequence of the autosomal loci PHI, H and 6-PGD in pigs. *Anim. Blood Grps biochem. Genet.*, **2**, 119-120.
- ANDRESEN E., 1979. Evidence indicating the sequence Phi, Hal, H of the three closely linked loci in pigs. *Nord. Vet.-Med.*, **31**, 443-444.
- ANDRESEN E., 1981. Evidence for a five-locus linkage group involving direct and associative interactions with the A-O blood group locus in pigs. In : BRUMMERSTEDT E., *Papers dedicated to Professor Johannes Moustgaard on the occasion of his seventieth birthday*, 208-212. The Royal Veterinary and Agricultural University, Copenhagen.
- ANDRESEN E., JENSEN P., 1977. Close linkage established between the HAL locus for halothane sensitivity and the PHI (phosphohexose isomerase) locus in pigs of the *Danish Landrace* breed. *Nord. Vet.-Med.*, **29**, 502-504.
- ANSAY M., OLLIVIER L., 1978. Créatinine plasmatique et sensibilité du porc au syndrome d'hyperthermie maligne. Relations avec deux enzymes du globule rouge (PHI et 6-PGD). *Ann. Génét. Sél. anim.*, **10**, 9-16.
- GROSCLAUDE F., GUÉRIN G., HOULIER G., 1979. The genetic map of the B system of cattle blood groups as observed in French breeds. *Anim. Blood Grps biochem. Genet.*, **10**, 199-218.
- GUÉRIN G., OLLIVIER L., SELLIER P., 1978. Déséquilibres de linkage entre les locus Hal (Hyperthermie maligne), PHI et 6-PGD dans deux lignées *Piétrain*. *Ann. Génét. Sél. anim.*, **10**, 125-129.
- IMLAH P., 1980. Linkage studies on the A-O, H and Gpi loci and the Hal (halothane) locus in pigs. *Anim. Blood Grps biochem. Genet.*, **11**, suppl. 1, 47 (rés.).
- JØRGENSEN P.F., 1978. Halothane sensitivity, the H blood group system and phosphohexose isomerase (PHI) in pigs. *Acta vet. scand.*, **19**, 458-460.
- JØRGENSEN P.F., 1981. Blood types and other biochemical markers for stress-susceptibility and meat quality in pigs. In : FRØYSTEIN T., SLINDE E., STANDAL N., *Porcine stress and meat quality*, 146-159. Agricultural Food Research Society, Ås, Norway.
- JØRGENSEN P.F., HYLDGAARD-JENSEN J., MOUSTGAARD J., EIKELENBOOM G., 1976. Phosphohexose isomerase (PHI) and porcine halothane sensitivity. *Acta vet. scand.*, **17**, 370-372.
- OISHI T., ABE T., 1979. Polymorphism of PHI, 6-PGD, PGM and ADA enzymes in porcine red cells. *Bull. Nat. Inst. Anim. Ind.*, **35**, 9-18.
- OLLIVIER L., SELLIER P., MONIN G., 1975. Déterminisme génétique du syndrome d'hyperthermie maligne chez le porc de *Piétrain*. *Ann. Génét. Sél. anim.*, **7**, 159-166.
- RASMUSEN B.A., 1981. Linkage of genes for PHI, halothane sensitivity, A-O inhibition, H red blood cell antigens and 6-PGD variants in pigs. *Anim. Blood Grps biochem. Genet.*, **12**, 207-209.
- RASMUSEN B.A., BEECE C.K., CHRISTIAN L.L., 1980. Halothane sensitivity and linkage of genes for H red blood cell antigens, phosphohexose isomerase (PHI) and 6-phosphogluconate dehydrogenase (6-PGD) variants in pigs. *Anim. Blood Grps biochem. Genet.*, **11**, 93-107.
- WATANABE S., AKITA T., MIKAMI H., HIMENO K., 1978. Further evidence for the existence of the [PHIA, HALⁿ] haplotype in the *Landrace* breed. *Anim. Blood Grps biochem. Genet.*, **9**, 253-256.