

Genomika strukturalna zwierząt domowych

Prof. dr hab. Marek Świtoński, Katedra Genetyki i Podstaw Hodowli Zwierząt Akademii Rolniczej im. Augusta Cieszkowskiego, Poznań

Intensywne badania genomów zwierząt domowych prowadzone są już od 15 lat. W 1991 roku uruchomiono pierwszy międzynarodowy program mapowania genomu świni domowej (PigMap), którego finansowania podjęła się ówczesna EWG. Rok później, na tych samych zasadach, rozpoczął się program mapowania genomu bydła (BovMap). W 1993 r. powołano międzynarodowe konsorcjum DogMap, którego zadaniem było zbudowanie markerowej mapy genomu psa. Wyjściowym założeniem tych programów było zmapowanie we wszystkich chromosomach danego gatunku dużej liczby równomiernie rozproszonych loci markerowych. Mapy takie odgrywają kluczową rolę w identyfikacji regionów chromosomowych zawierających loci genów, których zmutowane allele odpowiadają za zmienność cech interesujących z hodowlanego punktu widzenia (produkcyjność zwierząt, jakość produktów pochodzenia zwierzęcego, choroby dziedziczne, oporność na specyficzne patogeny itp.).

W przypadku psa na pierwszy plan wysuwa się kwestia podłoża molekularnego chorób dziedzicznych. Minione lata przyniosły imponujące osiągnięcia na tym polu. Ustalono molekularną naturę mutacji, odpowiedzialnych za powstanie ponad 30 chorób monogenowych i przy okazji wykazano, że większość z nich ma swoje odpowiedniki kliniczne i molekularne (mutacje tych samych genów) u człowieka. Tym samym pies stał się bardzo obiecującym modelem do badań chorób dziedzicznych człowieka, a w tym zastosowania terapii genowych (praca przeglądowa: Świtoński i wsp., J. Appl.Genet., 2004). Sprawilo to, że zainteresowanie szczegółową wiedzą o genomie psa uzyskało znacznie szerszy wymiar. Na efekty nie trzeba było długo czekać – dwa i pół roku po ogłoszeniu, że sekwencja genomu człowieka została poznana opracowano wstępną sekwencję genomu psa (Kirkness i wsp., Science, 2003), a w połowie 2004r. doniesiono o osiągnięciu zaawansowanego poziomu wiedzy o sekwencji genomu psa, czego wyrazem jest tzw. wskaźnik *genome coverage* wynoszący w tym przypadku 6x, czyli zbliżony do tego, jaki uzyskano dla sekwencji genomu człowieka, myszy i szczura.

Genomika porównawcza psa i innych gatunków z rodziny psowatych (*Canidae*)

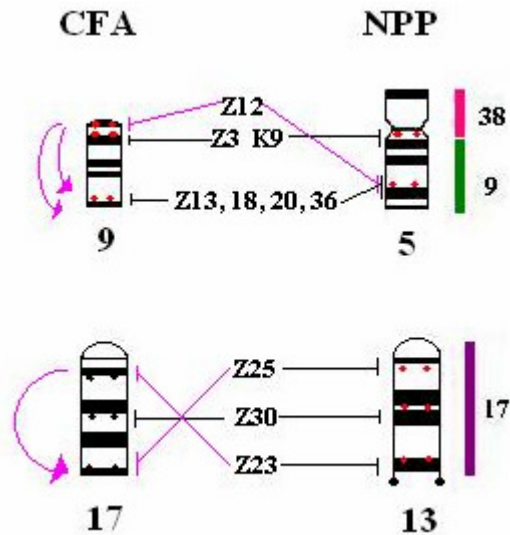
Budowanie markerowej mapy genomu psa, podobnie jak w przypadku innych gatunków, prowadzone jest na dwóch poziomach – cytogenetycznym i sprzężeniowym. W mapowaniu cytogenetycznym stosowane są dwie zasadnicze techniki badawcze: fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH) oraz analiza molekularna hybrydowych komórek somatycznych. Od momentu powołania programu DogMap zespół mój zajmuje się lokalizacją loci markerowych przy pomocy techniki FISH. Badania te prowadzone są we współpracy z dwoma laboratoriami szwajcarskimi, które utworzyły najpierw kosmidową, a następnie BAC-ową bibliotekę genomową. Zlokalizowaliśmy w ten sposób 24 loci (w tym 16 w latach 2000-2004). Do mapowania wykorzystywaliśmy sondy, które zawierały sekwencje mikrosatelitarne (sondy kosmidowe) lub sekwencje genowe i mikrosatelitarne (sondy BAC-owe).

Dostępność sond molekularnych, które okazały się przydatne do mapowania genomu psa, stworzyła możliwość objęcia badaniami innych gatunków z rodziny psowatych. Wśród nich na uwagę zasługują trzy gatunki (lis pospolity, lis polarny i jenot chiński), ze względu na ich hodowlę fermową. Cytogenetyką tych gatunków zajmowałem się od wielu lat, bowiem są one bardzo interesującymi obiektami badań, z racji występowania rzadko spotykanych systemów polimorfizmu chromosomowego. Dwa gatunki (jenot i lis pospolity) posiadają zmienną liczbę chromosomów B. Z kolei w populacjach lisa polarnego występują zwierzęta różniące się liczbą chromosomów (50, 49 lub 48), w związku z szeroko rozprzestrzenioną mutacją chromosomową typu translokacji Robertsona. Objęcie badaniami w/w gatunków miało na celu stworzenie podwalin map genomowych trzech gatunków, które mają znaczenie ekonomiczne (produkcja futer), a także przeprowadzenie analiz porównawczych w kontekście ewolucji genomów gatunków z tej rodziny.

Wiele sond pochodzących z genomu psa (46) udało się z powodzeniem wykorzystać do budowania map fizycznych genomu jenota chińskiego, lisa polarnego i lisa pospolitego. Efektem tych badań było stworzenie zrębów takich map dla w/w gatunków. Podsumowując, wskazaliśmy loci dla wszystkich 46 sond w genomie jenota chińskiego oraz 35 w genomie lisa polarnego i 16 w genomie lisa pospolitego.

Poznanie zmian ewolucyjnych jakim podlegały genomy tych gatunków jest interesującym zadaniem, bowiem w rodzinie psowatych występuje duża zmienność diploidalnej liczby chromosomów (od 34 + B u lisa pospolitego do 78 u psa i wilka).

Warto wspomnieć, że zastosowanie tzw. techniki porównawczego malowania chromosomów potwierdziło wcześniejsze hipotezy, że obserwowane zróżnicowanie liczby chromosomów jest efektem fuzji, bądź fizji centrycznych (robertsonowskich). Z kolei nasze badania dowiodły, że podczas ewolucji dochodziło niejednokrotnie do inwersji chromosomowych (Ryc. 1).



Ryc. 1. Przykład inwersji chromosomowej, obejmującej całe ramię chromosomowe (typu centromer-telomer), która miała miejsce w ewolucji gatunków z rodziny psowatych: pies (CFA) i jenot chiński (NPP). Pionowe odcinki wzdłuż chromosomu jenota chińskiego oznaczają homologię z chromosomami psa, zidentyfikowaną przy pomocy techniki porównawczego malowania chromosomów (Nie i wsp., Chromosome Research, 2003).

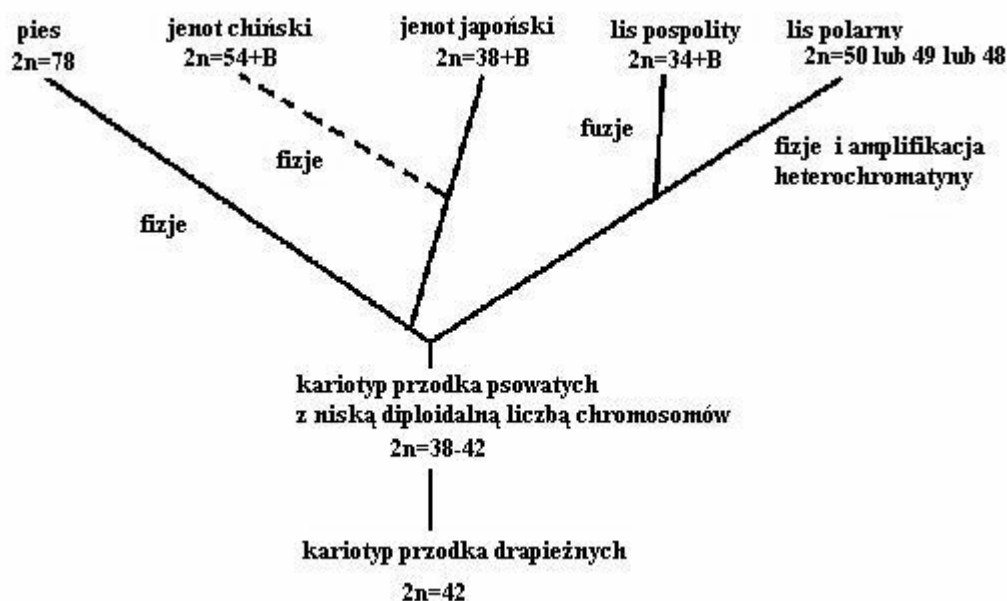
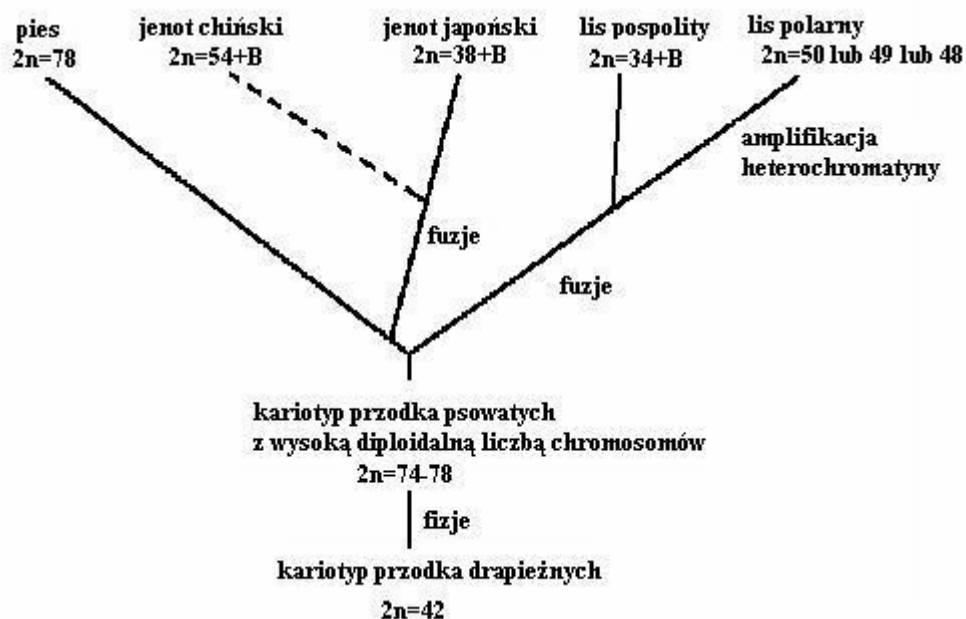
Szczegółowe porównania cytogenetycznych map psa, jenota chińskiego i lisa polarnego ujawniły takie rearanżacje w odniesieniu do siedmiu chromosomów psa (Tabela 1). Nie udało się nam jednak rozstrzygnąć podstawowej kwestii, czy w ewolucji genomów tej rodziny zachodziły przede wszystkim fuzje, czy też fizje (Ryc. 2).

Tabela 1. Zidentyfikowane inwersje chromosomowe, które zaszły w ewolucji genomów wybranych gatunków z rodziny psowatych (*Canidae*)

Chromosomy psa*	Ramiona chromosomowe, w których stwierdzono inwersję*	
	Jenot chiński	Lis polarny
3	6p	nie analizowano
9	5q	12q
17	13q	5p
18	17q	nie analizowano
25	2p	nie analizowano
26	19q	14q
29	3p	17q

p – ramię krótkie chromosomu dwuramiennego, q – ramię długie chromosomu dwuramiennego. Wszystkie chromosomy psa, z wyjątkiem chromosomu X i Y, są jednoramienne

Uzupełnieniem cytogenetycznych badań porównawczych były analizy molekularne, które pozwalają na szacowanie dystansu genetycznego między powyżej omawianymi gatunkami. W tym celu wykorzystano analizę: sekwencji mikrosatelitarnych, losowo amplifikowanych polimorficznych fragmentów DNA (RAPD) oraz markerów typu SNP (single nucleotide polymorphism). Ze wszystkich tych analiz wynikało, że najmniejszy dystans dzieli dwa gatunki lisów, a dystans dzielący jenota chińskiego od pozostałych gatunków jest największy. Wynik ten potwierdza przypuszczenie, że jenot jest ewolucyjnie najstarszym, żyjącym gatunkiem rodziny *Canidae*.



Ryc. 2. Hipotezy dotyczące ewolucji genomów niektórych gatunków z rodziny psowatych (*Canidae*), wskazujące, że podstawowym mechanizmem ewolucji były: (a) fizje, (a) fuzje (na podstawie Światoński i wsp., Caryologia, 2003)

Mutacje genów wpływające na cechy produkcyjne zwierząt

Obszarem badań genetycznych, ściśle związanych z mapowaniem genomów, jest poszukiwanie mutacji odpowiadających za zmienność cech. W hodowli zwierząt

szczególną uwagę poświęca się genom wpływającym w znaczący sposób na zmienność cech ilościowych (poligenicznych). Geny takie określane są skrótem QTL (quantitative trait loci). W zasadzie praktykowane są trzy główne strategie postępowania umożliwiające identyfikację takich genów. Pierwsza z nich bazuje na analizie segregacji alleli wielu markerów genetycznych o znanym położeniu na mapie genomu w tzw. rodziny referencyjnej. Równoczesna analiza segregacji markerów genetycznych i zmienności fenotypowej badanej cechy powinna doprowadzić do wskazania regionu chromosomu, w którym występuje marker genetyczny sprzężony z nieznanym QTL. Kolejnym etapem jest wytypowanie tzw. genów kandydujących i ich analiza molekularna. Drugie podejście opiera się na badaniu polimorfizmu genów kandydujących wytypowanych *a priori*, na podstawie wiedzy o funkcji biologicznej kodowanego białka. Wreszcie trzecia strategia wykorzystuje badanie ekspresji genów, w celu wytypowania tych, które mogą mieć istotny wpływ na badaną cechę. W takich badaniach można wykorzystać różne podejścia, takie jak: nokaut genowy, technologię interferującego RNA (RNAi), czy ocenę poziomu transkrypcji (real-time PCR lub ekspresyjne mikromacierze).

W naszych badaniach postępowaliśmy zgodnie z drugim schematem. Poszukiwaliśmy polimorfizmu w wytypowanych genach lub ocenialiśmy efekt fenotypowy opisanych wcześniej polimorfizmów, o których donoszono, że mają związek ze zmiennością określonych cech ilościowych. Skoncentrowaliśmy się na polimorfizmie genów zaangażowanych w gospodarkę lipidami, które kodują: leptynę, receptor leptyny, białka wiążące kwasy tłuszczowe (H-FABP i A-FABP), czynniki transkrypcyjne zaangażowane w proces adipogenezy (CREB i C/EBP α). Badaliśmy również geny kodujące czynniki wzrostowe, takie jak: hormon wzrostu i insulinopodobny czynnik wzrostu typu I. Badania te prowadziliśmy przede wszystkim w odniesieniu do trzody chlewnej, ale część z nich dotyczyła bydła.

Poszukiwanie nowych mutacji prowadzono przy pomocy przesiewowych badań zwierząt wywodzących się z różnych ras, z zastosowaniem techniki SSCP oraz sekwencjonowania. Z kolei test RFLP stosowany był w odniesieniu do mutacji już opisanych, jak i tych, które opisaliśmy po raz pierwszy. Zastosowanie tego testu do nowo wykrytych polimorfizmów zależało od tego, czy analiza restrykcyjna zsekwencjonowanego fragmentu wskazywała, że miejsce polimorficzne znajduje się w obrębie sekwencji rozpoznawanej przez jakiś enzym restrykcyjny. Wykaz

badanych polimorfizmów, w tym zidentyfikowanych przez nas po raz pierwszy, zamieszczony jest w Tabeli 2.

Tabela 2. Wykaz badanych polimorfizmów w wybranych genach, które mogą mieć związek ze zmiennością cech ilościowych, ważnych z hodowlanego punktu widzenia (czcionką pogrubioną zaznaczono polimorfizmy zidentyfikowane po raz pierwszy).

Gen	Typ polimorfizmu (w nawiasie podano symbol enzymu restrykcyjnego)	
	Świnia	Bydło
Leptyna - promotor - ekson 2 - ekson 3	C/T (<i>Bfal</i>); G/A (<i>Fun4H1</i>); C/G (<i>Aval</i>); A/G (<i>Hpy99I</i>) A/G (<i>TaqI</i>) T/C (<i>HinfI</i>); A/G (<i>PstI</i>)	C/G (<i>MspI</i>) C/T (<i>Kpn2I</i>); A/T (<i>Clal</i>); C/T (<i>HpyCH4V</i>) C/T (<i>HphI</i>); C/T (<i>NruI</i>)
Receptor leptyny - intron 3 - ekson 4	Sekwencja mikrosatelitarna T/C; T/A (<i>Tsp509I</i>); C/T	nie badano
H-FABP - promotor - intron 2 - ekson 4	C/T; C/G; T/G; C/T (<i>HinfI</i>) C/T (<i>MspI</i>); intron 2/ <i>HaeIII</i>)	nie badano
A-FABP - intron 1	Sekwencja mikrosatelitarna	nie badano
IGF1 - promotor	Nie badano	T/C (<i>SnaB1</i>)
Hormon wzrostu - ekson 5	Nie badano	C/G, <i>AluI</i>

W ostatnim czasie udało się nam ustalić sekwencję promotora genu leptyny świni, w którym znaleźliśmy cztery polimorfizmy typu SNP (podstawienia jednonukleotydowe). Wpływ tych polimorfizmów na poziom ekspresji tego genu (technika real-time PCR) jest obecnie badany. Zidentyfikowaliśmy również trzy nowe polimorfizmy typu SNP w promotorze genu H-FABP oraz dwunukleotydowe podstawienie w eksonie 4 genu receptora leptyny. Ponadto, opisaliśmy polimorficzną sekwencję mikrosatelitarną w intronie 3 genu receptora leptyny. Analiza związku między polimorfizmem genów i zmiennością cech ilościowych nie ujawniła jednoznacznych zależności, które występują we wszystkich analizowanych rasach danego gatunku. Ponieważ badania były przeprowadzone na reprezentatywnych grupach zwierząt mogliśmy zweryfikować dotychczasowe doniesienia innych autorów, wskazujące na zależność między danym polimorfizmem i zmiennością określonych cech ilościowych. Niektóre z postulowanych zależności zakwestionowaliśmy. Z naszych badań wynika, że na uwagę zasługuje polimorfizm C/T (wykrywany przy pomocy enzymu restrykcyjnego *HphI*) w eksonie 3 genu leptyny bydła, z racji na jego związek z cechami wydajności mlecznej. Ponadto, niektóre polimorfizmy wydają się być sprzężone z nieznanymi genami, których allele mają bezpośredni wpływ na zmienność niektórych cech, co objawia się występowaniem zależności tylko w niektórych rasach. Przykładem mogą być badania dotyczące związku polimorfizmu mikrosatelitarnego w sekwencjach intronowych genów receptora leptyny i A-FABP.

Cytogenetyczne i molekularne podłoże zaburzeń determinacji płci

Zakłócenie przebiegu determinacji płci prowadzi do powstania wrodzonych wad rozwojowych układu rozrodczego (interseksualizm, obojnactwo), co oczywiście ma niekorzystny wpływ na efektywność hodowli zwierząt. Do głównych przyczyn odpowiedzialnych za takie zaburzenia zaliczane są: (a) nieprawidłowości dotyczące liczby lub budowy chromosomów płci oraz (b) mutacje genów zaangażowanych w kontrolę procesu determinacji płci. W przypadku niektórych gatunków zwierząt domowych (głównie bydło i owca) poważnym problemem jest tzw. frymartyzizm, spowodowany oddziaływaniem hormonów płodu męskiego na bliźniaczy płód żeński, za pośrednictwem łożyskowych połączeń tętniczo-żylnych, tzw. anastomoz. Podłoże molekularne wielu form obojnactwa zwierząt domowych jest słabo poznane lub wręcz

nieznane. W związku z tym w badaniach tych bardzo pomocna jest bogata wiedza zgromadzona na ten temat przez genetyków człowieka.

W naszych badaniach skupiliśmy się na czterech gatunkach zwierząt: koń, pies, świnia i bydło, a materiał do badań zbierany był we współpracy z lekarzami weterynarii, którzy typowali do analiz zwierzęta nieplodne lub/i z nieprawidłowo rozwiniętymi zewnętrznymi narządami płciowymi. Duża liczba różnych przypadków, zgromadzona w dość krótkim okresie czasu (4 lata) wskazuje, że interseksualizm jest ważnym problemem hodowlanym (Tabela 3).

Tabela 3. Charakterystyka zidentyfikowanych form interseksualizmu

Gatunek	Nieprawidłowość chromosomowa	Mutacja genowa
Koń	- monosomia chromosomu X – 64,XX/63,X (1) - trisomia chromosomu X – 65,XXX (1)	- zespół odwróconej płci - 64,XY oraz brak genu SRY (1) - zespół niewrażliwości na androgeny? - 64,XY oraz obecność genu SRY (1)
Świnia	-	- zespół odwróconej płci - 38,XX oraz brak genu SRY (11)
Pies	- monosomia chromosomu X - 78,XX/77,X (2) - trisomia chromosomu X – 79,XXX (1)	- zespół odwróconej płci - 78,XX oraz brak genu SRY (5) - zespół odwróconej płci - 78,XY oraz obecność genu SRY (1)
Bydło	- frymartyzm - chimeryzm limfocytarny 60,XX/60,XY (22)	-

() – w nawiasach podano liczbę zbadanych zwierząt

Wśród nich na szczególną uwagę zasługuje dość powszechny u różnych gatunków dziedziczny zespół odwróconej płci. Zwierzęta obarczone tym zespołem mają nieprawidłową budowę zewnętrznych narządów płciowych oraz posiadają jądra lub jajnikojądra, a także macicę i nasieniowody. Badania cytogenetyczne i molekularne ujawniają zawsze żeński zestaw chromosomów płci (XX) oraz brak genu SRY, odpowiedzialnego za uruchomienie różnicowania płodu w kierunku męskim. Taki zespół opisaliśmy u świń oraz w kilku rasach psów. Obecnie

procedury u psów z takimi zaburzeniami badania molekularne eksonów genu *SOX9*, który podlega ekspresji w różnicującej się gonadzie męskiej. Okazało się, że sekwencja nukleotydów w eksonach tego genu jest identyczna u zwierząt interseksualnych i normalnych. Kolejnym etapem będzie poznanie sekwencji promotorowej tego genu i zbadanie jego polimorfizmu.

Interesujące wydają się również przypadki odwrócenia płci u zwierząt z układem chromosomów XY i obecnym genem SRY. Część z nich jest klasyfikowana jako zespół niewrażliwości na androgeny. Wiadomo, że mutacje genu receptora androgenów wywołują ten typ interseksualizmu u ludzi. Do tej pory nie zidentyfikowano jednak mutacji sprawczej w tym genie u zwierząt domowych. Obecnie prowadzimy badania molekularne genu receptora androgeny psa.

Wybrane prace oryginalne, monografie i artykuły naukowe, które zostały opublikowane w latach 2000-2004 (pełna bibliografia dostępna na stronie [www: http://jay.au.poznan.pl/~switonsk/](http://jay.au.poznan.pl/~switonsk/))

I. Oryginalne prace twórcze

Yang F., Milne B.S., Schelling C., Dolf G., Schlapfer J., **Świtoński M.**, Ladon D., Pienkowska A., Bosma A.A., Sargan D.R., Ferguson-Smith M.A.(2000). Chromosome identification and assignment of DNA clones in the dog using a red fox and dog comparative map. *Chromosome Research* 8 : 93-100.

Świtoński M., Godynicki S., Jackowiak H., Pieńkowska A., Turczuk-Bierła I., Szymaś J., Goliński P., Bereszyński A.(2000). X Trisomy in an Infertile Bitch : Cytogenetic, Anatomic and Histologic Studies. *Journal of Heredity* 91(2) : 149-150.

Pawlak M., Rogalska-Niżnik N., Cholewiński G., **Świtoński M.**(2000). Study on the origin of 64,XX/63,X karyotype in four sterile mares. *Veterinary Medicine -Czech*,45,(10-11):299-301.

Wieczorek M., **Świtoński M.**, Yang F. (2001). A low-level X chromosome mosaicism in mares, detected by chromosome painting. *Journal of Applied Genetics* 42(2):205-209.

Schelling C., Pieńkowska A., Arnold S., Hauser B., **Świtoński M.** (2001). A male to female sex-reversed dog with a reciprocal translocation. *Journal of Reproduction and Fertility* Supl. 57:435-438.

Świtoński M., Jackowiak H., Godynicki S., Klukowska J., Borsiak K., Urbaniak K. (2002). Familial occurrence of pig intersexes (38,XX; SRY-negative) on a commercial fattening farm. *Animal Reproduction Science* 69: 117-124.

Lechniak D., Strabel T., Przybyła D., Machnik G., **Świtoński M.** (2002). GH and CSN3 gene polymorphisms and their impact on milk traits in cattle. *Journal of Animal and Feed Sciences* 11: 39-45.

- Świtoński M.**, Konieczny P., Klukowska J., Janyga B., Aguirre G. (2002). Mikrodelecja w genie RPE65 wywołująca dziedziczną dystrofię siatkówki w polskiej populacji psów rasy briard. *Medycyna Weterynaryjna* 58: 946-949.
- Stępnia E., Zagalska M.M., **Świtoński M.** (2002). Use of RAPD technique in evolution studies of four species belonging to the *Canidae* family. *Journal of Applied Genetics* 43: 489-499.
- Bugno M., Słota E., Wieczorek M., Yang F., Buczyński J., **Świtoński M.** (2003). Non-mosaic X trisomy, detected by chromosome painting, in an infertile mare. *Equine Veterinary Journal* 35 (2):209-10.
- Rogalska-Niżnik N., Szczerbal I., Dolf G., Schläpfer J., Schelling C., **Switonski M.** (2003). Canine-derived cosmid probes containing microsatellites can be used in physical map of the arctic fox (*Alopex lagopus*) and the Chinese raccoon dog (*Nyctereutes procyonides procyonides*) genomes. *Journal of Heredity* 94 (1): 89-93.
- Switonski M.**, Szczerbal I., Grewling J., Antosik P., Nizanski W., Yang F. (2003). Two cases of infertile bitches with 78,XX/77,X mosaic karyotype - a need for cytogenetic evaluation of dogs with reproductive disorders. *Journal of Heredity* 94 (1): 65-68.
- Bugno M., Klukowska J., Słota E., Tischner M., **Świtoński M.** (2003). A sporadic case of the sex-reversal mare (64,XY; SRY-negative): molecular and cytogenetic studies of the Y chromosome. *Theriogenology*. 59: 1597-1603.
- Chmurzyńska A., Zając M., **Świtoński M.** (2003). Molecular evolution of the leptin exon 3 in some species of the family Canidae. *Genetics Selection Evolution* 35: 573-580.
- Klukowska J., Strabel T., Mackowski M., **Switonski M.** (2003). Microsatellite polymorphism and genetic distances between the dog, red fox and arctic fox. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 120: 88-94.
- Szczerbal I., Rogalska-Niznik N., Schelling C., Schlapfer J., Dolf G., **Switonski M.** (2003). Development of a cytogenetic map for the Chinese raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides procyonoides*) and the arctic fox (*Alopex lagopus*) genomes, using canine-derived microsatellite probes. *Cytogenetics and Genome Research* 102: 267-271.
- Szczerbal I., Rogalska-Niznik N., Klukowska J., Schelling C., Dolf G., **Switonski M.** (2003). Comparative chromosomal localization of the canine-derived BAC clones, containing Lep and IGF-1 genes, in four species of the family Canidae. *Cytogenetics and Genome Research* 102: 264-266.
- Szydłowski M., Stachowiak M., Maćkowski M., Kamyczek M., Eckert R., Różycki M., **Świtoński M.** (2004). No major effect of the leptin gene polymorphism on porcine production traits. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 121: 149-155.
- Klukowska J., Szczerbal I., Rickli O., **Switonski M.**, Dolf G., Schelling C. (2004). Seven BAC-derived canine microsatellites- linking, physical and genetic maps. *Animal Genetics* 35:252-253.
- Świtoński M.**, Nowacka J., Skorczyk A., Chmurzyńska A., Niżański W. (2004). Dziedziczny zespół odwróconej płci (78,XX; brak genu SRY) u dwóch szczeniąt owczarka niemieckiego (ang. Hereditary sex-reversal syndrome (78,XX, SRY-negative) in German Shepherd puppies). *Medycyna Weterynaryjna* 60: 705-707.
- Klukowska J., Szczerbal I., Wengi-Piasecka A., **Switonski M.**, Schelling C., Gmur A., Dolf G. (2004). Characterization and mapping of canine microsatellites isolated from BAC clones harbouring DNA sequences homologous to seven human genes. *Animal Genetics* 35: 404-407.
- Madeja Z., Adamowicz T., Chmurzynska A., Jankowski T., Melonek J., **Switonski M.**, Strabel T. (2004). Leptin gene polymorphism and breeding value of dairy AI bulls. *Journal of Dairy Science* 87: 3925-3927.

Chmurzynska A., Mackowski M., Szydłowski M., Melonek J., Kamyczek M., Eckert R., Rozycki M., **Switonski M.** (2004). Polymorphism of intronic microsatellites in the *A-FABP* and *LEPR* genes and its association with productive traits in the pig. ***Journal of Animal and Feed Sciences*** 13: 615-624.

II. Książki naukowe, monografie

Breen M., **Świtoński M.**, Binns M. (2001). Cytogenetics and physical chromosome maps, w: *The Genetics of the Dog* (pod redakcją Ruvinsky A. i Sampson J.), CABI Publishing, Wallingford (Wielka Brytania) i Nowy Jork (USA), 299-328.

Postępy genetyki molekularnej bydła i trzody chlewnej (2004). Praca zbiorowa pod redakcją **M.Świtońskiego**. Wydawnictwo Akademii Rolniczej im. Augusta Cieszkowskiego w Poznaniu.

III. Artykuły naukowe

Świtoński M., Chmurzyńska A., Maćkowski M. (2003). Searching for genes controlling porcine fatness traits. ***Animal Science Papers and Reports*** 21: 73-86.

Switonski M., Rogalska-Niznik N., Szczerbal I., Baer M. (2003). Chromosome polymorphism and karyotype evolution of four canids: the dog, red fox, arctic fox and raccoon dog. ***Caryologia*** 56: 375-385.

Świtoński M. (2004). Gene mutations causing hereditary diseases in dogs. ***Animal Science Papers and Reports*** 22: 131-134.

Świtoński M., Szczerbal I., Nowacka J. (2004). The dog genome map and its use in mammalian comparative genomics. ***Journal of Applied Genetics*** 45: 195-214.

Świtoński M. (2004). Marker genome maps of the sheep and goat. ***Archives of Animal Breeding*** 47: 4-9.