

Estimation of Linkage Disequilibrium and Effective Population Size using Whole Genome Single Nucleotide Polymorphisms in Hanwoo

Chung Il Cho¹, Joon Ho Lee² and Deuk Hwan Lee^{2*}

¹National Institute of Animal Science, RDA, Cheonan 331-801, Korea

²Department of Animal Life and Environment Science, Hankyong National University, Anseong 456-749, Korea

Received December 9, 2011 / Revised March 8, 2012 / Accepted March 9, 2012

This study was conducted to estimate the extent of linkage disequilibrium (LD) and effective population size using whole genomic single nucleotide polymorphisms (SNP) genotyped by DNA chip in Hanwoo. Using the blood samples of 35 young bulls born from 2005 to 2008 and their progenies (N=253) in a Hanwoo nucleus population collected from Hanwoo Improvement Center, 51,582 SNPs were genotyped using Bovine SNP50 chips. A total of 40,851 SNPs were used in this study after elimination of SNPs with a missing genotyping rate of over 10 percent and monomorphic SNPs (10,730 SNPs). The total autosomal genome length, measured as the sum of the longest syntenic pairs of SNPs by chromosome, was 2,541.6 Mb (Mega base pairs). The average distances of all adjacent pairs by each BTA ranged from 0.55 to 0.74 cM. Decay of LD showed an exponential trend with physical distance. The means of LD (r^2) among syntenic SNP pairs were 0.136 at a range of 0-0.1 Mb in physical distance and 0.06 at a range of 0.1-0.2 Mb. When these results were used for Luo's formula, about 2,000 phenotypic records were found to be required to achieve power > 0.9 to detect 5% QTL in the population of Hanwoo. As a result of estimating effective population size by generation in Hanwoo, the estimated effective population size for the current status was 84 heads and the estimate of effective population size for 50 generations of ancestors was 1,150 heads. The average decreasing rates of effective population size by generation were 9.0% at about five generations and 17.3% at the current generation. The main cause of the rapid decrease in effective population size was considered to be the intensive use of a few prominent sires since the application of artificial insemination technology in Korea. To increase and/or sustain the effective population size, the selection of various proven bulls and mating systems that consider genetic diversity are needed.

Key words : Hanwoo, effective population size, linkage disequilibrium, single nucleotide polymorphism

서 론

가축에서 소득과 연관되어 있는 경제형질의 선발은 전통적으로 개체의 표현형자료 및 혈연관계에 근거하여 분석되어 왔다. 그러나 최근 유전체정보를 활용한 연구 및 분석기법이 급속도로 발전함에 따라 분석비용이 감소하고 단기간에 대용량의 유전체 분석이 가능해져 가축의 개체별 유전능력 평가에 유전체 정보를 활용하는 기법이 상용화 단계에 접어들고 있다. 국내·외 육우 및 젖소의 경우 50K Illumina Bovine Bead chip을 이용하여 유전체 전장에 존재하는 약 5만개의 단일염기다형(SNP, Single Nucleotide Polymorphisms) 표지인자에 대한 유전자형 자료를 통한 유전체선발(Genomic Selection) 및 양적형질좌위(Quantitative Trait Loci) 탐색에 관한 연구가 활발하게 진행되고 있다[5,19,24].

가축에서 유전체 정보를 활용한 연관불평형(Linkage

Disequilibrium; LD)의 추정 은 동일품종 또는 이품종 간 유전적 다형성의 정도를 나타내 줄 수 있으며, 이는 SNP 또는 MS (Microsatellite) 표지인자를 통해 다양하게 측정 가능하다. 또한 연관불평형 추정은 가축에서 경제형질에 영향을 미치는 양적형질좌위(QTL)의 발굴 및 유전체 선발의 타당성을 간접적으로 증명해 주는 도구로 사용된다[15,13].

실제 가축의 양적형질에 영향을 미치는 유전자 수는 무수히 많고 각각의 유전자 효과는 비교적 적으며 이들간의 복합적인 영향으로 발현되고 있기 때문에 모든 유전자를 탐색하여 그 효과를 추정하는 것은 매우 어렵다[7]. 따라서 표지인자에 대한 정보를 활용한 간접추정으로 가능하며, 이 때의 QTL과 표지인자간 연관불평형 크기는 표지인자가 QTL효과를 분산의 얼마나 설명할 수 있는지에 대한 정도로 나타내기 때문에[4], QTL 발굴에 앞서 표지인자간 연관불평형 크기의 추정은 상당한 의미가 있는 사전작업이라고 할 수 있다. 또한 연관불평형의 크기를 이용하여 세대별 유효집단의 크기를 추정할 수 있으며, 이를 통해 한우집단의 다양성 변화에 대해 간접예측이 가능하다고 하겠다.

*Corresponding author

Tel : +82-31-670-5091, Fax : +82-31-676-5091

E-mail : dhlee@hknu.ac.kr

본 연구는 이러한 견지에서 한우의 유전체 선발 및 마커 도움선발(Marker Assisted Selection)에 대한 사전작업의 일환으로 고밀도의 단일염기다형 DNAchip을 이용하여 성 염색체를 제외한 모든 상염색체 단위에서 각 표지인자간 연관 불평형의 크기를 추정하였으며, 더불어 현재 및 선조세대의 한우에 대한 유효집단의 크기에 대한 변화를 알아보고자 수행하였다.

재료 및 방법

공시동물

우리나라의 한우품종은 고유품종으로써 외부로부터의 유전자원이 도입되지 않는 폐쇄된 집단이며, 한우 수소의 개량은 농협 중앙회 한우개량사업소를 통해 국가에서 실시하고 있다. 또한 우리나라에서 사육되고 있는 95% 이상의 대부분의 한우개체는 한우개량사업소에서 생산된 종모우의 반형제 집단이며, 수소의 개량은 암소의 개량보다 효율적인 측면에서 높기 때문에 본 연구의 공시동물은 농협중앙회 한우개량사업소의 46-47차 후보종모우 35두 및 이들 후보종모우의 자손인 후대검정우 253두를 포함해 총 288두의 혈액정보를 이용하여 연관불평형 및 한우 유효집단의 크기를 추정하였다.

유전자형분석

공시동물로부터 얻어진 288두의 혈액은 Bovine SNP 50 DNA Chip 을 이용하여 유전자형분석을 실시하였으며, 여기서 얻어진 유전자형 원시자료는 Illumina 회사의 GenomeStudio software v. 1.0.2.20706를 이용하여 시각화 및 수치 데이터로 변환하였다. 본 연구에서 A, T, G, C의 염기서열로 구성된 유전자형을 소수대립유전자(Minor allele)가 동형일 경우 0, 이형 대립유전자는 1, 다수대립유전자(Major allele)의 동형에서 2로 변환하여 사용하였다. 또한 각 표지인자의 유전자형 정보에 대한 결측률이 10% 이상이거나 다형성이 없는 표지인자(Monomorphic marker)의 경우, 본 연구에서 제거하였으며 (Table 1), 남아있는 표지인자의 결측데이터는 fastPHASE 1.2 프로그램을 활용하여 추정 후 보정을 실시하여 염색체별 표지인자간 연관불평형을 추정하였다[18].

연관불평형 추정

일반적으로 연관불평형의 크기는 서로 다른 두 대립유전자

가 서로 연관되어 유전되는 정도를 나타내는 값으로 D를 표준화시킨 D' [11] 또는 r^2 [9]로 추정할 수 있다. 그러나 D' 을 통한 연관불평형 추정은 집단의 크기가 작거나 대립유전자빈도가 적을 경우 과대추정(Overestimate)될 수 있기 때문에[4,14] r^2 를 이용하여 연관불평형을 추정하였다.

동일 염색체에 존재하는 두 개의 대립유전자가 존재하는 (biallelic) 서로 다른 두 좌위 A, B의 연관불평형 크기(r^2)는 다음과 같이 계산하였다.

$$r^2 = \frac{D^2}{p(A_1) \times p(A_2) \times p(B_1) \times p(B_2)}$$

여기서, $p(A_1)$ 과 $p(A_2)$ 및 $p(B_1)$ 과 $p(B_2)$ 는 집단 내 A 또는 B 두 좌위의 각 대립유전자 빈도를 나타내며, D는 다음과 같다.

$$D = p(A_1B_1) \times p(A_2B_2) - p(A_1B_2) \times p(A_2B_1)$$

여기서, $p(A_1B_1)$ 과 $p(A_2B_2)$ 및 $p(A_1B_2)$ 과 $p(A_2B_1)$ 는 집단 내 A 및 B 두 좌위의 각 대립유전자로 구성된 일배체형(Haplotype)의 빈도를 나타낸다.

두 좌위가 각각 동형이거나 두 좌위 중 하나의 유전자형이 동형일 경우 일배체형의 빈도를 계산할 수 있으나, 두 좌위 모두 이형일 경우(double heterozygotes)는 DNA chip의 분석 결과로는 상인상태(A_1B_1 / A_2B_2), 상반상태(A_1B_2 / A_2B_1)를 구분하지 못하기 때문에 EM algorithm (Expectation Maximization Algorithm)를 이용하여 $p(A_1B_1) / p(A_2B_2)$ 와 $p(A_1B_2) / p(A_2B_1)$ 의 조건부 확률을 계산하여 변화량이 일정량 이하(10^{-5})감소할 때까지 반복 연산하여 연관불평형의 값을 추정하였다[3].

유효집단크기 추정

연관불평형은 돌연변이 및 재조합(Recombination)에 의해 발생되며, 재조합의 경우 염기서열간의 거리가 먼 좌위쌍(locus pair)에서 발생할 확률이 높기 때문에, 거리와 연관불평형의 값(r^2)을 안다면 돌연변이가 없다는 가정하에 Sved (1971)가 제안한 아래 공식을 통해 세대에 따른 유효집단의 크기를 추정하였다. 본 연구에서는 단순히 1 cM (물리적 거리)과 1 Mb (유전적 거리)와 동일하다고 가정하여 분석하였다[23].

Table 1. Counts of selected SNP markers excluding missing genotyping rate over 10 percentage and Monomorphic markers from DNA samples in A Hanwoo (Bos Taurus) Nucleus population (N=288)

Category	Number of Marker
Genotyped SNP marker	51,582
SNP marker with missing genotyping rate >10%	1
Monomorphic marker	10,730
Selected SNP markers for LD calculation (Ratio)	40,851 (0.79)

$$E(r_c^2) = \frac{1}{1 + 4N_e t c}$$

여기서, t는 이전세대(Generation ago), N_e 은 유효집단 크기, c는 Morgan단위에서 표지인자간 거리(distance)이며, 세대별 N_e 추정은 $t = \frac{1}{2c}$ 의 함수식으로 추정하였다. 즉, 표지인자간 거리가 보다 가까운 위치에서 발생한 연관불평형 값은 보다 더 오래전 세대에 발생했음을 나타낸다고 할 수 있다[8,17]. 따라서 한우의 세대별 유효집단의 크기는 세대의 간격을 설정하고 해당 세대의 r^2 값의 평균값으로 유효집단의 크기 추정하였으며, 아래의 계산식에 의해 세대(Generation)당 감소율을 계산하였다.

$$\text{세대당 감소율(Decreasing rate / generation)} = 100 - 100 \times \sqrt[n]{\frac{b}{a}}$$

여기서 a는 이전세대의 유효집단 크기이고 b는 a세대에서 n세대 지난 후의 유효집단의 크기이며 n는 a와 b 간의 세대간

격이다.

결과 및 고찰

Table 1의 결과를 보면, SNP 표지인자 유전자형의 결측률이 10%이상인 것은 한 개의 표지인자에서 나타났으며(15번 염색체), 다형성이 없는 표지인자의 경우 유전체 전장에서 총 10,730개로 나타났으며, Hardy-Weinberg chi-square value 가 600 미만인[6] 표지인자는 없는 것으로 나타났다. 이러한 요인들은 연관불평형의 추정에 영향을 미칠 수 있는 요인이므로 사전에 제거하여 총 40,851개의 표지인자가 본 분석에 사용되었으며, 염색체별로 동일 염색체 상에 존재하는 모든 표지인자쌍(Syntenic SNP pairs)간의 연관불평형 정도(r^2)를 계산하였다. 또한 Table 1에 보면 다형성이 나타나지 않은 표지인자의 비율이 전체 표지인자의 약 20%를 차지하였는데, 이러한 원인으로 ①실제 SNP가 아닌 경우, ②국내 한우 집단의 집단 유전학적 특성으로 다른 품종에서는 다형성이 존재하나 한우

Table 2. General statistics of single nucleotide polymorphism (SNP) markers on each autosomal chromosome from DNA samples in A Hanwoo (Bos Taurus) Nucleus population (N=288)

BTA No.	Total length(Mb)	Number of SNPs	Average Interval size (Mb)	Standard deviation (Mb)
1	161.0	2,671	0.060	0.054
2	140.7	2,156	0.065	0.070
3	128.0	2,084	0.061	0.061
4	123.9	1,982	0.063	0.053
5	125.9	1,701	0.074	0.076
6	122.5	2,040	0.060	0.058
7	111.8	1,798	0.062	0.056
8	117.0	1,874	0.062	0.054
9	108.1	1,611	0.067	0.064
10	105.7	1,738	0.061	0.072
11	110.1	1,750	0.063	0.059
12	85.3	1,305	0.065	0.066
13	84.1	1,424	0.059	0.048
14	81.3	1,384	0.059	0.048
15	84.6	1,325	0.064	0.056
16	77.9	1,238	0.063	0.061
17	76.4	1,258	0.061	0.055
18	66.1	1,071	0.062	0.058
19	65.1	1,114	0.058	0.048
20	75.5	1,248	0.060	0.053
21	69.2	1,126	0.061	0.056
22	61.7	999	0.062	0.048
23	53.4	897	0.060	0.047
24	65.0	1,033	0.063	0.053
25	43.3	792	0.055	0.041
26	51.3	841	0.061	0.048
27	48.8	786	0.062	0.077
28	46.0	760	0.061	0.049
29	51.8	845	0.061	0.059
Total	2,541.6	40,851		

에서는 다형성이 없는 경우, ③소수의 대립유전자(Minor allele)의 빈도가 매우 낮을 경우, ④본 연구에 사용된 표본두수 부족으로 인한 집단의 특성을 반영하지 못하거나 연구에 사용된 표본집단의 근친도가 높을 경우 등으로 추론해 볼 수 있을 것으로 사료된다. 또한 이러한 결과에 대해서는 추가적인 연구를 통해 검증되어야 할 부분으로 사료되며, 한우품종에서만 변이성이 없는 표지인자가 존재한다면 DNA chip 제조 시 앵거스, 헤어포드, 홀스타인등의 여러 품종에 대한 유전변이를 총체적으로 수집하여 제조하였으므로, 동일한 DNAchip을 이용하였을 경우 다른 품종과의 비교 연구를 통하여 한우와 타 육우품종을 구별하는 표지인자로 사용이 가능할 것으로 사료된다. 이와 관련하여 Dadi 등(2012)은 Illumina 50K SNP chip을 이용하여 한우와 6개의 다른 소 품종과 다형성을 비교 연구를 하였는데 그 결과 한우에서 6개의 다른 품종에 다형성이 없는 7개의 표지인자를 찾았다고 보고하였다[1].

SNP표지인자 정보

염색체별 SNP표지인자 정보에 대한 요약은 Table 2에 나타내었다. 성염색체를 제외한 상염색체에서 서로 거리가 가장 먼 표지인자쌍의 총합으로 계산된 총 길이는 2,541.6 Mb이며, 염색체별로는 25번 염색체가 43.3 Mb로 가장 짧았으며, 1번 염색체가 161 Mb로 가장 길이가 길게 나타났다. 또한 염색체별 SNP표지인자간의 평균 거리는 0.055~0.074 Mb로 분포하였으며, 표지인자간 거리에 대한 표준편차에서도 알 수 있듯이 표지인자간 거리가 균일하지 않게 나타났고, 이 중 5번 염색체에서 0.074 Mb로 표지인자간 거리가 가장 긴 것으로 추정되었다.

Fig. 1은 40,851개의 SNP 표지인자에 대해 소수 대립유전자 빈도(Minor allele frequency, MAF)를 나타냈다. MAF는 표지인자의 변이성을 간접적으로 나타내며, MAF가 0.2보다 적은 표지인자의 비율이 전체의 약 40%를 차지하였는데, 이 낮은 지역의 MAF로 인해 전체적인 연관불평형의 값을 축소시킬 가능성이 있는 것으로 사료되었다[17].

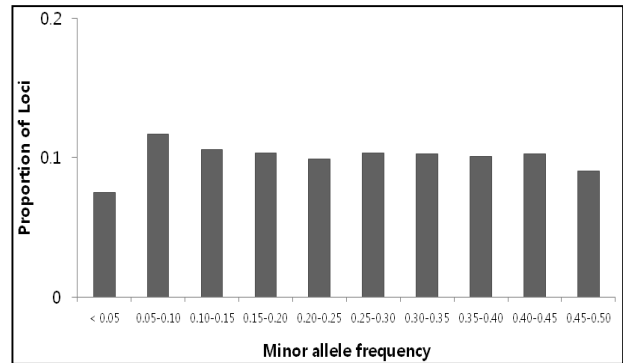


Fig. 1. Distribution of minor allele frequencies from DNA samples in A Hanwoo (Bos Taurus) Nucleus population (N=288).

연관불평형 추정

일반적으로 연관불평형의 크기는 유효집단의 크기가 적을수록, 집단 내 근친도가 높을수록, 집단의 유전자 빈도가 뚜렷하게 다를 경우 r²값이 커지게 되며, 가축의 육종에 있어서 연관불평형 정도 및 범위는 마커도움선발(Marker assisted selection) 및 QTL의 fine mapping에 중요한 정보를 제공한다[2,8].

한우에서 성염색체를 제외한 29개의 상염색체내 SNP표지인자쌍간 물리적 거리별 r²값에 대한 평균 및 표준편차에 대해 Table 3에 제시하였으며, 한우의 염색체내별 물리적 거리가 0.0-0.5 Mb인 표지인자쌍에 대해 표지인자거리별 r²를 Fig. 2에 나타냈다. 본 연구에서 추정된 연관불평형(r²)은 기존의 보고된 연구[17,20,22]와 유사하게 표지인자간 거리가 짧을수록 높게 나타나는 지수분포 형태를 보였다. SNP표지인자간 거리에 따른 r²를 보면, 0-0.1 Mb일 때 r²는 0.136, 0.1-0.2 Mb에서 r²는 0.06로 나타났다. Sargolzaei 등(2008)은 북아메리카에 홀스타인종에 대한 연구에서 0-0.1Mb, 0.1-0.2 Mb일 때 r²의 값은 각각 0.58과 0.15로 본 연구의 추정치 보다 상당히 높게 나타났으며 [17], Stephanie 등(2007)의 전장의 유전정보를 활용해 앵거스,

Table 3. Mean and standard deviation of linkage disequilibrium (r²) between pairs of single nucleotide polymorphism (SNP) markers by distance in A Hanwoo (Bos Taurus) Nucleus population (N=288)

Distance (Mb)	No of SNP pairs	r ²	Standard deviation (Mb)
0.0-0.1	65,137	0.136	0.210
0.1-0.2	70,016	0.060	0.111
0.2-0.3	69,012	0.039	0.074
0.3-0.4	68,373	0.031	0.056
0.4-0.5	67,892	0.026	0.045
0.5-0.6	67,476	0.024	0.042
0.6-0.7	67,369	0.023	0.038
0.7-0.8	67,421	0.022	0.036
0.8-0.9	67,087	0.021	0.035
0.9-1.0	66,614	0.021	0.034
>1.0	22,441,800	0.011	0.019

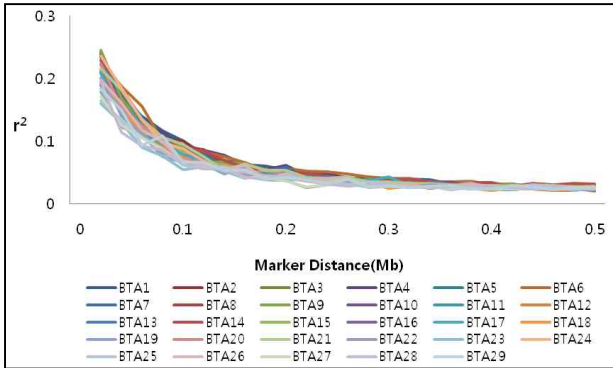


Fig. 2. Average linkage disequilibrium (r^2) between pairs of single nucleotide polymorphism (SNP) markers from 0 Mb to 0.5 Mb by BTA from DNA samples in A Hanwoo (Bos Taurus) Nucleus population (N=288).

홀스타인, 일본화우 등 8개 축우에 대해 연관불평형을 추정 한 결과, 0.1 Mb에서 0.15-0.2의 r^2 값을 보였으며[13], 독일 홀스타인에 대한 연관불평형을 측정 한 Qanbari 등(2010)의 연구 결과, 0.1 Mb에서 0.21의 값을 보여 본 연구와 유사한 결과를 나타냈다[16]. 또한 Lee 등(2011)은 한우에서 4,525개 표지인자를 이용하여 연관불평형을 추정하였는데 그 결과 0.1 Mb에서 r^2 값이 약 0.1로 본 연구의 결과와 가장 흡사한 연관불평형의 값을 나타냈다[10].

연관불평형의 값으로 나타나는 r^2 은 또한 양적형질좌위 (QTL)발굴에 대한 검정력에 영향을 미친다. Luo (1998)의 연구결과에 의하면 표지인자와 양적형질좌위 간의 r^2 이 0.15이고, 표현형 데이터를 갖는 개체수가 250두 일 때, 전체분산의 5%를 설명하는 QTL을 찾는 것에 대한 검정력이 약 20%였으며, 0.15의 r^2 에서 95% 이상의 검정력을 갖기 위해선 약 2,000두의 검정자료가 필요할 것으로 추정하였다[12]. Luo (1998)의 연구결과를 유추하여 해석한다면 한우의 개량에 있어서 유전체 정보를 이용할 경우, r^2 의 증가에 의한 검정력을 증가시키기 위해서는 고밀도의 SNP정보를 이용하면 가능할 것으로 사료되며 현재 Bovine SNP 700 DNA Chip 이 개발됨에 따라 기존보다 더 고밀도로 개체유전정보에 대한 분석이 가능해졌기 때문에 이를 양적형질좌위 발굴에 활용한다면, 표지인자간 연관불평형의 크기가 증가함에 따라 기존의 두수로 보다 높은 검정력을 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

한우의 유효집단 추정

본 연구에서 연관불평형을 이용한 유효집단 추정 방법은 서로 먼 좌위 사이에서 세대가 지나갈수록 연관불평형이 빠르게 줄어드는 현상으로 인하여 먼 거리 좌위쌍 사이의 연관불평형은 최근의 유효집단 크기를 반영하며, 가까운 거리의 경우에서는 먼 선조 세대의 유효집단 크기를 반영하는 현상을 수식화한 Sved (1971) 수식을 이용하여 분석하였다. 한우의

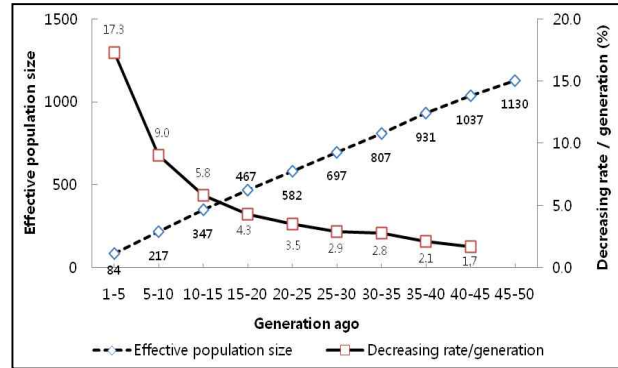


Fig. 3. Estimated historical effective population size (N_e) and decreasing rate of effective population size by generation from average linkage disequilibrium (r^2) at a given distance from DNA samples in A Hanwoo (Bos Taurus) Nucleus population (N=288).

세대별 유효집단의 크기 및 세대당 변화율에 대하여 Fig. 3에 나타내었다. 현재 한우의 유효집단의 크기의 추정치는 84두로 나타났으며, 지금으로부터 약 50세대 이전의 유효집단크기는 1150두로 추정되어 현재세대에 가까울수록 유효집단의 크기가 적게 나타났다. 이는 Sargolzaei 등(2008)의 북아메리카에 홀스타인종에서 강선발로 인해 유효집단의 크기가 줄어든 것과 유사하게 나타난[17] 반면, 강한 선발이 이루어지지 않은 것으로 추정되는 서아프리카의 소는 최근 세대가 이전 세대보다 유효집단이 큰 것으로 보고되어[21] 본 연구와는 다른 결과를 나타냈다.

가축에서 인공수정이 처음 도입된 1960년대, 약 50년 전 (5-10세대 이전)의 유효집단크기와 비교해보면 217두에서 84두로 세대당 17.3%의 큰 감소율을 보였다. 이는 인공수정기술의 발달로 개량의 속도가 가속화 된 반면에 인공수정 기술을 활용하기 이전보다 적은 두수의 종축이 후대축을 생산함에 따라 한우의 유효집단크기가 감소하였을 것으로 추정된다. 또한 현재 한우개량은 대부분 종모우의 인공수정에 크게 의존되어 있으며, 이 중에서도 특정 종모우의 선호로 인한 근친 및 유전적 다형성의 소실이 우려되고 있기 때문에 이를 해결하기 위한 방안으로 국가기관 및 대학에서 암소검정사업을 실시하고 있으며, 앞으로 암소검정을 통해 특정 종모우 선호가 아닌 맞춤형 교배조합 실시하여 유전적 다형성에 대한 소실을 최소화하고 유전적 부동현상을 방지할 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 농림수산식품부 농림기술연구과제 “개체 유전체 육종가 추정 시스템(GBLUP) 및 개량체계 개발(과제번호: 309022-05)”과제의 연구지원에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

References

1. Dadi, H., Kim, J. J., Yoon, D. H. and Kim, K. S. 2012. Evaluation of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Genotyped by the Illumina Bovine SNP50K in Cattle Focusing on Hanwoo Breed. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* **1**, 28-32.
2. Du, F. X., Clutter, A. C. and Lohuis, M. M. 2007. Characterizing Linkage Disequilibrium in Pig Populations. *Int. J. Biol. Sci.* **3**, 166-178.
3. Excoffier, L. and Slatkin, M. 1995. Maximum-likelihood-estimation of molecular haplotype frequencies in a diploid population. *Mol. Biol. Evol.* **12**, 921-927.
4. Hayes, B. J. 2008. Course Notes 'QTL Mapping, Mas, and Genomic Selection'.
5. Hayes, B. J., Bowman, P. J., Chamberlain, A. C., Verbyla, K. and Goddard, M. E. 2008. Accuracy of genomic breeding values in multi-breed dairy cattle populations. *Genetic Selection Evolution* **2009**, 41-51.
6. Hayes, B. J., Bowman, P. J., Chamberlain, A. J. and Goddard, M. E. 2009. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *J. Dairy Sci.* **92**, 433-443.
7. Hayes, B. J. and Goddard, M. E. 2001. The distribution of the effects of genes affecting quantitative traits in livestock. *Genetics Selection Evolution* **33**, 209-229.
8. Hayes, B. J., Visscher, P. E., McPartlan, H. and Goddard, M. E. 2003. A novel multi-locus measure of linkage disequilibrium and its use to estimate past effective population size. *Genome Research* **13**, 635-643.
9. Hill, W. G. and Robertson, A. 1968. Linkage disequilibrium in finite populations. *Theor. Appl. Genet.* **38**, 226-231.
10. Lee, S. H., Cho, Y. M., Lim, D., Kim, H. C., Choi, B. H., Park, H. S., Kim, O. H., Kim, S., Kim, T. H., Yoon, D. and Hong, S. K. 2011. Linkage Disequilibrium and Effective Population Size in Hanwoo Korean Cattle. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* **12**, 1660-1665.
11. Lewontin, R. C. 1964. The interaction of selection and linkage. I. General considerations; heterotic models. *Genetics* **49**, 49-67.
11. Luo, Z. W. 1998. Linkage disequilibrium in a two-locus model. *Heredity* **80**, 198-208.
12. McKay, S. D., Schnabel, R. D., Murdoch, B. M., Matukumalli, L. K., Aerts, J., Coppeters, W., Crews, D., Dias Neto, E., Gill, C. A., Gao, C., Mannen, H., Stothard, P., Wang, Z., Van Tassell, C. P., Williams, J. L., Taylor, J. F. and Moore, S. S. 2007. Whole genome linkage disequilibrium maps in cattle. *BMC Genet.* **2007**, 8-74.
13. McRae, A. F., McEwan, J. C., Dodds, K. G., Wilson, T., Crawford, A. M. and Slate, J. 2002. Linkage disequilibrium in domestic sheep. *Genetics* **160**, 113-1122.
14. Pritchard, J. K. and Przeworski, M. 2001. Linkage disequilibrium in humans: models and data. *Am. J. Hum. Genet.* **69**, 1-14.
15. Qanbari, S., Pimentel, E. C. G., Tetens, J., Thaller, G., Lichtner, P., Sharifi, A. R. and Simianer, H. 2010. The pattern of linkage disequilibrium in German Holstein cattle. *Anim. Genet. Aug.* **41**, 346-356.
16. Sargolzaei, M., Schenkel, F. S., Jansen, G. B. and Schaeffer, L. R. 2008. Extent of Linkage Disequilibrium in Holstein Cattle in North America. *J. Dairy Sci.* **91**, 2106-2117.
17. Scheet, P. and Stephens, M. 2006. A fast and flexible statistical model for large-scale population genotype data: applications to inferring missing genotypes and haplotypic phase. *Am. J. Hum. Genet.* **78**, 629-644.
18. Su, G., Guldbbrandtsen, B., Gregersen, V. R. and Lund, M. S. 2010. Preliminary investigation on reliability of genomic estimated breeding values in the Danish Holstein population. *J. Dairy Sci.* **93**, 1175-1183.
19. Sved, J. A. 1971. Linkage disequilibrium and homozygosity of chromosome segments in finite population. *Theor. Popul. Biol.* **2**, 125-141.
20. Thevenon, S., Dayo, G. K., Sylla, S., Sidibe, I., Berthier, D., Legros, H., Boichard, D., Eggen, A. and Gautier, M. 2007. The extent of linkage disequilibrium in a large cattle population of western Africa and its consequences for association studies. *Anim. Genet.* **38**, 277-286.
21. Toosi, A., Ferando, R. L. and Dekkers, J. C. M. 2010. Genomic selection in admixed and crossbred populations. *J. Anim. Sci.* **88**, 32-46.
22. Uimari, P. and Tapio, M. 2011. Extent of linkage disequilibrium and effective population size in Finnish Landrace and Finnish Yorkshire pig breeds. *J. Anim. Sci.* **89**, 609-614.
23. VanRaden, P. M., Van Tassell, C. P., Wiggans, G. R., Sonstegard, T. S., Schnabel, R. D., Taylor, J. F. and Schenkel, F. 2009. Invited review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *J. Dairy Sci.* **92**, 16-24.

초록 : 한우에서 전장의 유전체 정보를 활용한 연관불평형 및 유효집단크기 추정에 관한 연구조충일¹ · 이준호² · 이득환^{2*}¹농촌진흥청 축산과학원, ²국립한경대학교 동물생명환경과학과)

본 연구는 한우 유전체 전장에 존재하는 고밀도 단일염기다형을 DNA chip을 이용하여 각각의 유전자형을 구명하고, 동일염색체 내에 존재하는 각 표지인자쌍의 연관불평형을 성 염색체를 제외한 모든 상염색체에서 추정하여 물리적 거리별 연관불평형의 정도를 확인하고 이러한 결과를 이용하여 한우 집단의 유효집단 크기를 추정하기 위하여 실시하였다. 한우개량사업소에서 2005년부터 2008년까지 후대검정에 공시된 후보종모우 및 후대검정우 288두에 대해 혈액을 채취하고 Bovine SNP 50 DNA Chip을 이용하여 유전자형을 분석하였으며, 총 51,582 표지인자 중 결측률이 10% 이상인 표지인자 1개 및 다형성이 없는 표지인자 10,730개에 대해 사전제거를 실시하고 남은 40,851개의 SNP표지인자를 본 분석에 활용하였다. 연구 결과, 성 염색체를 제외한 상 염색체의 총 SNP표지인자의 길이는 2,541.6 Mb였으며, 염색체별 평균 SNP표지인자간 거리는 0.55에서 0.74로 분포하였으며, EM알고리즘을 이용하여 염색체별 연관불평형을 추정해 보았을 때, 기존의 보고된 연구와 유사하게 표지인자간 거리가 짧을수록 높게 나타나는 지수형태의 그래프를 나타냈으며, SNP표지인자간 거리에 따른 r^2 를 보면, 0 Mb에서 0.1 Mb일 때 0.136, 0.1-0.2 Mb에서 0.06로 나타났다. Luo (1998)의 연구결과를 한우에 적용시켰을 때, 전체분산의 5%이상 설명하는 양적형질좌위 발굴을 위해서 약 2,000두의 표현형 자료가 필요할 것으로 사료되었다. 또한 한우의 세대별 유효집단 크기에 대해 추정해 본 결과, 현재 한우의 유효집단크기는 84두로 추정되었고, 지금으로부터 약 50세대 이전의 유효집단 크기는 1,150두로 추정되었다. 가축에서 인공수정이 도입(1960년대)된 이후 개량의 가속화로 인해 한우의 유효집단 크기가 급격히 감소한 것으로 사료되었다.