

전장 유전체 관련성 분석을 통한 한우 도체수율 관련 양적형질좌위 탐색

이승환¹ · 임다정² · 당창권¹ · 장선식¹ · 김형철¹ · 전기준¹ · 연성흠¹ · 장길원² · 박응우² · 오재돈² · 이학교² · 이준현³ · 강희설¹ · 윤두학^{4*}

¹국립축산과학원 한우시험장, ²국립축산과학원 동물유전체과, ³한경대학교 생명공학과, ⁴충남대학교 동물자원생명과학과, ⁵경북대학교 축산 BT학부

Genome wide association test to identity QTL for dressing percentage in Hanwoo

Seung Hwan Lee¹, Dajeong Lim², Chang Gwan Dang¹, Sun Sik Chang¹, Hyeong Cheul Kim¹, Gi Jun Jeon¹, Seong Hum Yeon¹, Gul Won Jang², Eung Woo Park², Jae Don Oh³, Hak Kyo Lee³, Jun Heon Lee⁴, Hee Sul Kang¹, Duhak Yoon^{5*}

¹Hanwoo Experiment Station, NIAS, RDA, Pyungchang 232-950, Korea, ²Animal Genome & Bioinformatics Division, NIAS, RDA, Suwon 441-760, Korea, ³Department of Biotechnology, Hankyung National University, Anseong 456-749, Korea, ⁴Department of Animal Science & Biotechnology, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea, ⁵Department of Animal Science & Biotechnology, Kyungpook National University, Sangju, 742-711, Korea

Received on 13 May 2013, revised on 12 June 2013, accepted on 12 June 2013

Abstract : Genome-wide association study was performed on data from 266 Hanwoo steers derived from 66 sire using bovine 10K mapping chip in Hanwoo (*Korean Cattle*). SNPs were excluded from the analysis if they failed in over 5% of the genotypes, had median GC scores below 0.6, had GC scores under 0.6 in less than 90% of the samples, deviated in heterozygosity more than 3 standard deviations from the other SNPs and were out of Hardy-Weinberg equilibrium for a cutoff p-value of 1^{-15} . Unmapped and SNPs on sex chromosomes were also excluded. A total of 4,522 SNPs were included in the analysis. To test an association between SNP and QTL, GWAS for five genetic mode (additive, dominant, overdominant, recessive and codominant) was implemented in this study. Three SNPs (rs29018694, ss46526851 and rs29018222) at a threshold $p < 1.11 \times 10^{-5}$ were detected on BTA12 and BTA21 for dressing percentages in codominant and recessive genetic mode. The G allele for rs29018694 has 4.9% higher dressing percentage than A allele, while the T allele for ss46526851 has 2.57 % higher dressing percentage than C allele. Therefore, rs29018694 SNP showed a bigger effect than the other two SNPs (ss46526851 and rs29018222) in this study. In conclusion, this study identifies three loci with moderate effects and many loci with infinitesimally small effect across genome in Hanwoo.

Key words : Genome wide association study, Dressing percentage, Hanwoo

I. 서론

최근 가축의 유전체정보서열이 완료되고 유전체기술의 급속한 발전으로 대용량의 SNP 정보가 상용화되면서 이들 SNP 정보를 이용한 가축의 표현형을 조절하는 원인 유전변이 탐색 연구(GWAS) 및 유전체육종가 추정(GEBV) 연구가 더욱 가속화 되고 있다. 현재, 고밀도 SNP패널을 이용한 유전체전단 관련성분석은 가축에서 경제적으로 매우 중요한 양적형질에 있어서 유전분산에 기여하는 유전자 및 유

전변이를 검출하는데 매우 효과적이다(Kolbehdari et al., 2009). 아울러, 가축의 성별, 연령 등에 제한을 받지 않고 DNA 정보를 이용하여 가축의 육종가를 추정하는 유전체선발 방법은 기존 가축선발 방법인 개체모형의 단점인 세대간 격을 현저하게 줄일 수 있어 연간 유전적 개량량을 극대화할 수 있다(Dekkers and Hospital, 2002).

가축에 있어서 표현형과 연관된 후보 유전자군을 포함하는 QTL 영역을 검출하는 연구는 가축선발에의 유전체정보를 이용한 가축선발(genomic selection; Fernando and Grossman, 1989) 및 유전변이와 영양소간의 교호작용을 이해하는데 매우 중요한 연구이다(Muller and Kersten,

*Corresponding author: Tel: +82-54-530-1227

E-mail address: dhyoon@knu.ac.kr

2003). 최초 전장 유전체 관련성 분석은 유우(dairy cattle)에 있어서 경제적으로 매우 중요한 형질인 유량, 유단백 및 유지방함량에 대해서 QTL을 검출하기 위하여 수행되었으며(Georges et al., 1995), 그 후, 많은 가축에 있어서 경제형질관련 QTL 검출 및 원인유전자를 찾기 위한 연구가 진행되었고, 그 결과는 가축 경제형질관련 QTL데이터베이스 웹 인터페이스가 구축되어 있다(<http://www.animalgenome.org/bioinfo>; Hu et al., 2007).

육우에 있어서 고밀도 SNP패널을 이용한 전장 유전체 관련성 분석은 근내지방을 포함한 도체의 육질 및 육량관련형질(Kim et al., 2010)뿐 아니라 가축의 사료효율관련 QTL검출 등 많은 형질에서 연구가 되어 오고 있다(Barendse et al., 2007; Hulet et al., 2007).

최근 QTL검출을 위한 전장 유전체 관련성 분석은 집단 내 marker와 QTL간의 연관불평형정보(linkage disequilibrium) 정보를 이용한 통계모델(statistical model)이 개발되었다. 그 중, SNP marker 유전자형을 표현형과 회귀분석 하는 방법(Grape et al., 2004; Aulchenko et al., 2007)과 각 개체의 혈통정보를 고려한 마커의 일배체형(haplotype)을 기준으로 추정된 identity by descent(IBC) matrix를 이용한 분산성분분석(variance component analysis)이 있다(Meuissen and Goddard, 2001). 앞서 설명한 두 QTL 모델에 따른 QTL검출과위 및 정밀도에 대해서 많은 논쟁이 있으나, 마커와 표현형질간의 단순회귀분석(single marker regression)을 통한 QTL검출방법이 쉽게 적용할 수 있다는 장점과 높은 QTL검출 검정력으로 많이 사용되고 있다

(Grape et al., 2004).

본 연구는 한우에 있어서 매우 중요한 형질인 육량을 결정하는 도체수율(%)에 대해서 마커와 표현형질간 회귀분석을 통하여 도체수율과 관련성 있는 DNA 마커를 탐색하기 위하여 전장 유전체 관련성 분석을 수행하였다.

II. 재료 및 방법

1. 공시재료

한우 도체수율 전장 유전체 관련성 분석을 위하여 DNA 시료는 2003년부터 2005년까지 한우 후대검정축 583두중 266두에 대하여 공시축으로 선정하여 실험을 수행하였으며, 한우 도체수율(%) 은 다음의 공식과 같이 계산하였다.

공시축의 genomic DNA는 개체의 경정맥에서 채혈 하였고, genomic DNA분리 및 정제는 Miller 등(1988)의 salting out방법을 수정 보완하여 분리 정제 하였으며, Nano Drop 100(BioTeck instruments, USA)를 이용하여 DNA농도를 측정후 TE buffer(10 mM, Tris-HCl, pH 7.4; 1 mM EDTA)에 용해하여 냉동고에 보존하면서 실험에 이용하였다. 본 연구에서 도체수율은 한우 후대검정에 포함된 후보종모우의 후대 중 266두에 대하여 측정된 도축시 체중 과 도체중을 이용하여 계산하였다. Fig. 1에 도체수율의 분포 및 정규성 검정을 위한 사분위수-사분위수(Q-Q plot)을 제시하였다.

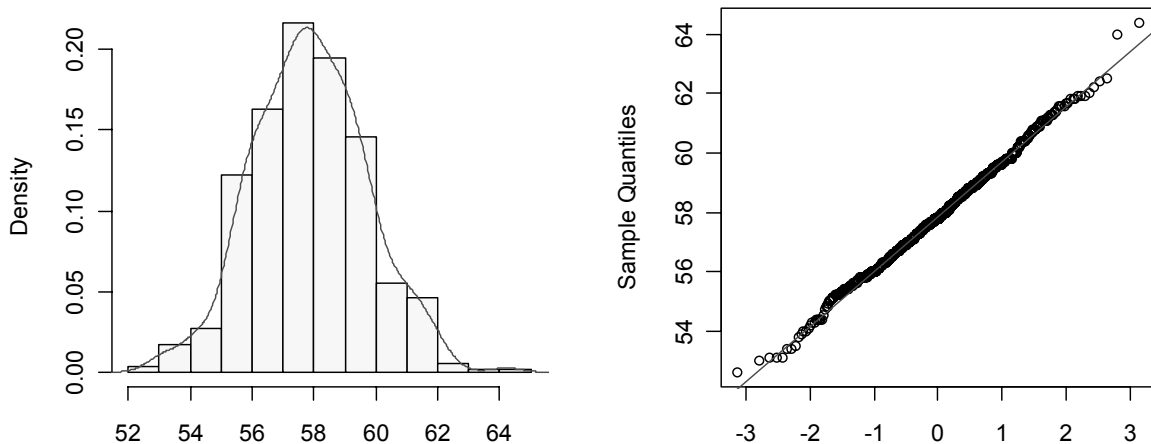


Fig. 1. Distribution and quantile-quantile plot (Q-Q plot) for dressing percentage in Hanwoo.

2. 유전자형 결정

유전자형은 Affymetrix MegAllele GeneChip Bovine Mapping 10K SNP array(Affymetrix Inc., 2006)를 이용하여 결정하였으며, 후대검정축 583두에서 선발된 약 300마리의 거세우를 대상으로 유전자형 결정을 하였으며, 34마리의 거세우는 DNA 상태가 좋지 않아 유전자형결정을 실패하였다. 따라서, 총 266두에 대해서 유전자형결정이 완료되었다. SNP filtering과정은 R/SNPassoc package (<http://cran.r-project.org>)를 이용하였으며, 다음 항목에 부합하지 않는 SNP에 대해서는 분석에서 제거하였다. 유전자형결정 오류 5% 이상, GC scoring 0.6 이하, 그리고 heterozygosity가 3 standard deviation(SD)에서 벗어난 SNP는 이상치로 제거하였고, 하디-와인버그 평형($p(1^{-15})$)을 만족하지 않는 SNP는 제거하였다. Affymetrix 10K SNP(n=8,344) 중에서 위의 항목에 부합하지 않는 SNP를 제거한 후 전장유전체 관련성분석에서 사용한 SNP는 4,522개 였다.

3. 전장 유전체 관련성 분석

한우 도체수율 표현형과 유전자형에 대한 통계분석은 아래와 같이 선형모형을 이용하여 R/SNPassoc package (<http://cran.r-project.org>)에서 분석하였다.

여기서, dressing percentage 는 도체수율, mean은 평균값, fixed effects는 고정효과로서(년도, 계절, 후대검정 차수 및 도축시 연령), SNP는 총 4개의 유전모형(additive, dominance, co-dominance 그리고 recessive)에 따라 코드화 하여 공 변이 혹은 고정효과로 설정하였다. 표현형에 대한 SNP의 관련성분석은 먼저 개체모형을 이용하여 도체수율에 대한 polygenic effects를 제거한 나머지 잔차값을 표현형으로 각 SNP당 매회 반복회귀 분석을 실시하여 총 4,522번 반복하였으며, 본 연구에 사용한 266두 개체에 대한 혈통정보는 3세대까지의 정보를 포함시켰다. 또한 본 전장 유전체 관련성분석에서 귀무가설인 정규분포를 따르는 예측치 p-값의 분위수(expected quantile p-value)에 대하여 매우 높은 관찰된 p-값의 분위수(observed quantile p-value)가 존재하는지를 알아보기 위하여, 분위수-분위수 플롯(quantile-quantile plot; Q-Q plot)을 R-software (<http://cran.r-project.org>)를 이용하여 분석하였다. 통계

적 유의차는 고전적인 방식인 Bonferroni correction방법을 이용하였다.

III. 결과 및 고찰

한우 후대 검정우 266두에 대한 도체수율 기초 통계량은 Fig. 1에서 보는 바와 같다. 도체수율의 평균값은 58.4% 그리고 평균 편차는 2.1이었다. 도체수율의 정규분포여부를 살펴보기 위하여 분위수-분위수 플롯(Quantile-Quantile plot; Q-Q plot)을 이용하여 정규분포여부를 분석한 결과, 각 성장형질에 대하여 실제 표본의 분위수와 예측된 분위수간 각 측정 시점에 대한 도체수율은 정규 분포하는 것으로 분석되었다.

Fig. 2는 한우 도체수율에 대한 전장 유전체 관련성 분석 결과를 염색체별로 설정하여 Manhattan 플롯으로 각 좌위의 p값의 분포를 그림으로 나타내었다. 특히, 도체수율에 대한 전장유전체관련성분석은 총 5개의 유전모형(additive, dominant, overdominant, co-dominant 그리고 recessive)을 이용하였다. 또한, 본 연구의 전장 유전체 관련성 분석의 통계적 유의차의 기준설정은 Bonferroni correction ($P=1.10571E^{-05}$)을 적용하였다. Fig. 2의 Manhattan 플롯에서 보는 바와 같이, 도체수율에 대하여 5가지의 유전모형 중,

codominant와 recessive모형에서 각 3좌위가 도체수율과 통계적 유의차를 보였다. 염색체 12번의 28 Mb영역, 염색체 21의 7.5 Mb 그리고 염색체 21번의 32 Mb 에서 각각 통계적 유의차를 보였다. Table 1에서 보는바와 같이, 염색체 12번의 rs29018694 SNP은 codominant 유전모형에서 G/G 대립유전자 치환효과(allele substitution effect)는 A/A 유전자에 비해 약 4.97% 높게 분석되었고, recessive모형에서도 약 4.9%로 분석되었다. 이러한 대립유전자치환효과는 상가적유전모형(additive genetic mode)에서 대립유전자 치환효과(0.55%)에 비해 매우 높은 효과라 하겠다. 또한 염색체 21번, ss46526851 SNP은 codominant 및 recessive 유전모형에서 도체수율에 대한 대립유전자 치환효과가 T/T대립유전자에서 약 2.57 % 높게 분석되었다 (Table 2). 마지막으로 염색체 21번 32 Mb영역의 rs29018222 SNP은 codominant 및 recessive 유전모형에서 도체수율의 대립유전자 치환효과가 각각 G/G 대립유전자 대비 A/A 대립유전자에서 약 2.4% 높게 분석되었다(Table 3). 이러한

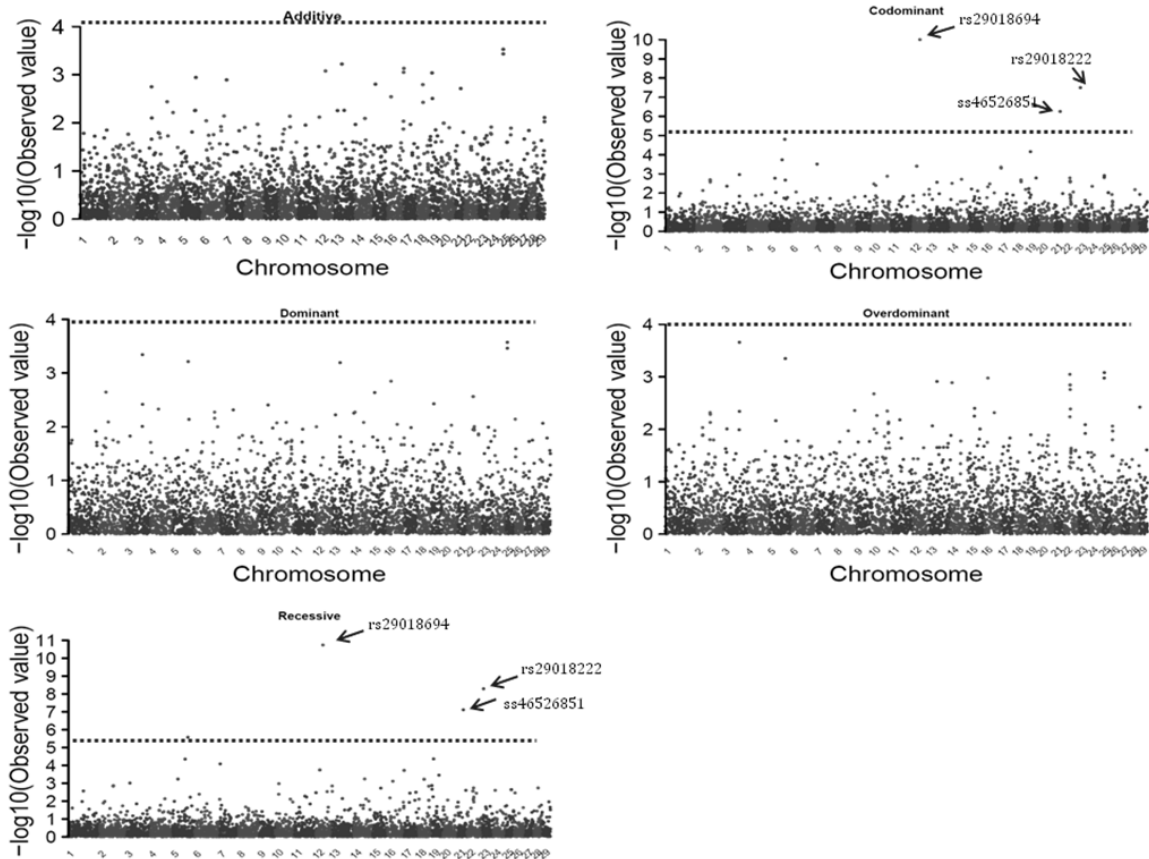


Fig. 2. The location of SNP associated with dressing percentage shown as a Manhattan plot. Values above $-\log P > 3$ are equivalent to $p < 0.001$. We set significant P-value at $-\log P 5.5$ by Bonferroni correction.

Table 1. Association of rs29018694 SNP on BTA12 with dressing percentage in Hanwoo.

Model	n	estimates	se	dif ¹⁾	lower ²⁾	upper	p-value
Codominant							
A/A	221	0.05	0.06	0			9.96E-11
A/G	43	0.21	0.16	0.16	-0.17	0.49	
G/G	2	4.97	6.04	4.93	3.49	6.36	
Dominant							
A/A	221	0.046	0.06	0			3.73E-02
A/G-G/G	45	0.422	0.28	0.37	0.02	0.73	
Recessive							
A/A-A/G	264	0.073	0.05	0			1.82E-11
G/G	2	4.977	6.04	4.90	3.47	6.33	
Overdominant							
A/A-G/G	223	0.091	0.08	0			5.18E-01
A/G	43	0.210	0.16	0.12	-0.24	0.48	
Additive							
0,1,2		0.55	0.23	0.88			8.38E-04

¹⁾dif indicates differences of estimations between SNP genotypes.

²⁾lower and upper are confidence intervals

Table 2. Association of ss46526851 SNP on BTA21 with dressing percentage in Hanwoo.

Model	n	estimates	se	dif ¹⁾	lower ²⁾	upper	p-value
Codominant							
C/C	187	0.08	0.06	0			3.19E-08
C/T	73	-0.01	0.11	-0.09	-0.38	0.18	
T/T	6	2.57	1.69	2.50	1.65	3.34	
Dominant							
C/C	187	0.08	0.06	0			5.05E-01
C/T-T/T	79	0.18	0.17	0.1	-0.19	0.39	
Recessive							
C/C-C/T	260	0.05	0.05	0			5.15E-09
T/T	6	2.58	1.69	2.52	1.68	3.37	
Overdominant							
C/C-T/T	193	0.16	0.08	0			2.50E-01
C/T	73	-0.02	0.11	-0.18	-0.47	0.12	
Additive							
0,1,2		0.29	0.03	0.55			2.73E-02

¹⁾dif indicates differences of estimations between SNP genotypes.

²⁾lower and upper are confidence intervals

Table 3. Association of rs29018222 SNP on BTA21 with dressing percentage in Hanwoo.

Model	n	estimates	se	dif ¹⁾	lower ²⁾	upper	p-value
Codominant							
G/G	219	0.06	0.06	0			5.58E-07
G/A	41	0.05	0.15	-0.01	-0.36	0.34	
A/A	6	2.40	1.75	2.34	1.48	3.20	
Dominant							
G/G	219	0.06	0.06	0			1.03E-01
G/A-A/A	47	0.35	0.27	0.29	-0.06	0.64	
Recessive							
G/G-G/A	260	0.06	0.05	0			7.60E-08
A/A	6	2.40	1.75	2.34	1.49	3.19	
Overdominant							
G/G-A/A	225	0.12	0.08	0			7.02E-01
G/A	41	0.05	0.16	-0.07	-0.44	0.29	
Additive							
0,1,2		0.46	0.17	0.75			1.94E-03

¹⁾dif indicates differences of estimations between SNP genotypes.

²⁾lower and upper are confidence intervals.

대립유전자의 우성효과는 도체수율의 상가적 유전모델에 비해 매우 높은 표현형 분산을 설명하는 것으로 판단된다.

Fig. 3는 한우에 있어서 도체수율에 대한 전장 유전체 관련성분석 결과를 바탕으로 도출된 분위수-분위수 플롯(Q-Q plot)으로, $-\log 10$ 을 척도로 한 p값의 분포 양상

(genomic inflation factor $\lambda=1.0$)이 관찰된 GWAS 결과의 적합성을 나타냈다. 도체수율에 대한 전장유전체 관련성분석을 수행한 결과, p값의 분포양상에 대하여 예측된 $-\log P$ 값 대비 GWAS에서 관찰된 $-\log P$ 값을 대응한 결과, Codominant와 Recessive 유전모형에서 $-\log P$ 값이

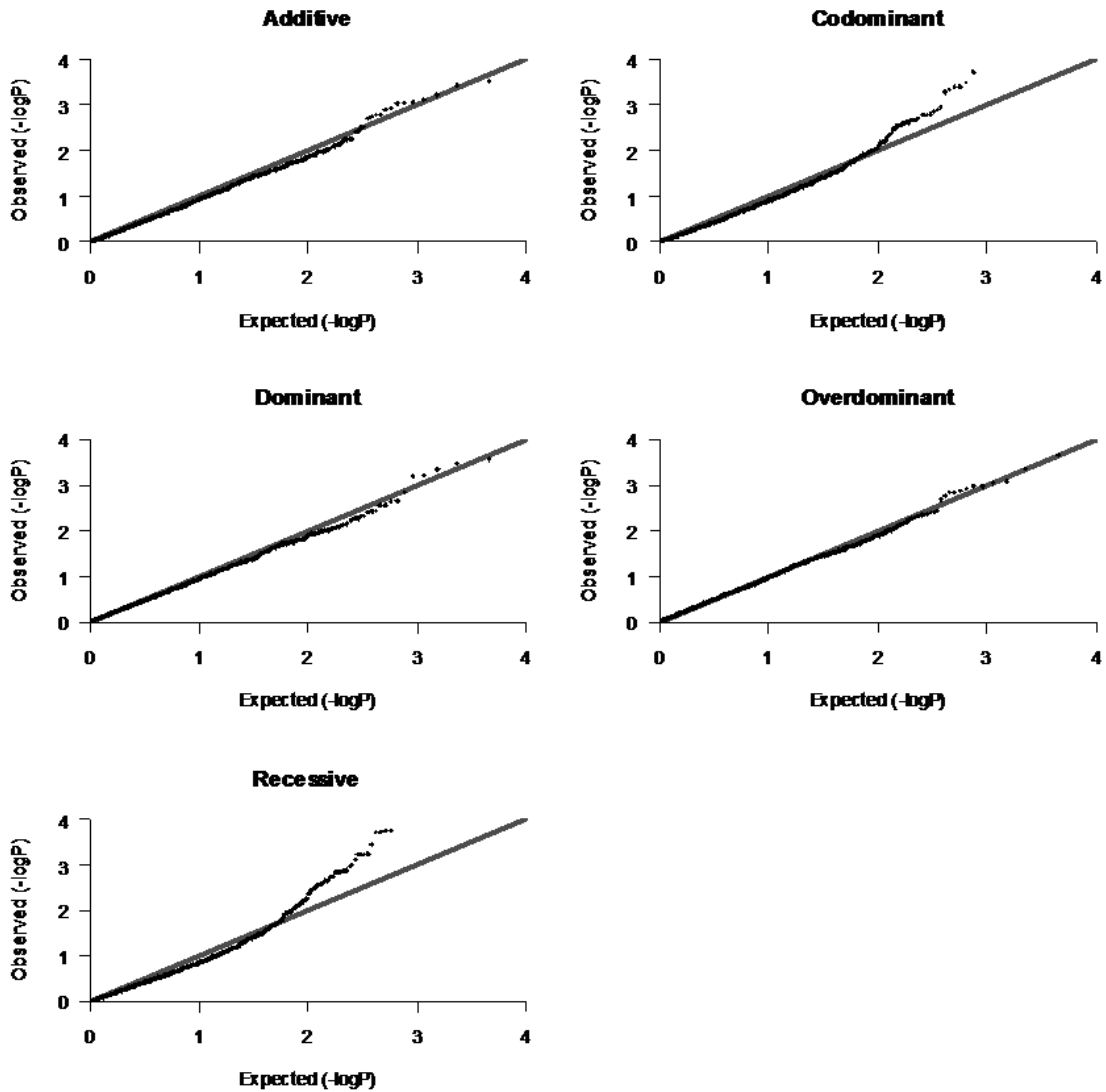


Fig. 3. The quantile-quantile plots of the observed distribution of the p-values for the genome-wide association study of dressing percentage in the gwas dataset compared with the standard normal distribution.

Table 4. Number of significant SNP and false discovery rate (FDR) at different thresholds for the dressing percentages in Hanwoo.

Genetic models	Number of sig SNPs			False Positive Rate		
	P<0.0001	P<0.001	P<0.01	P<0.0001	P<0.001	P<0.01
Additive	0	7	31	-	0.64	1.43
Overdominant	0	4	36	-	1.12	1.23
Dominant	0	5	32	-	0.90	1.38
Codominant	3	11	52	0.15	0.41	0.85
Recessive	3	18	64	0.15	0.25	0.69

2(P=0.01) 이상에서 정규 분포하지 않았다, 즉 본 연구에서 수행한 GWAS의 모든 p값이 정규 분포한다는 귀무가설을 기각하고, 대립가설을 채택한다는 것을 의미한다. 도체수율에 대하여 통계적 유의차(p<0.01)를 보인 SNP에 대하여 false positive rate(FPR)을 계산한 결과, codominant

와 recessive 유전모형에서, p<0.0001 기준에서 FPR은 각각 15%였으며, p<0.001에서는 additive 유전모형은 64%, dominant유전모형에서는 90%, codominant유전모형에서는 41% 그리고 recessive 유전모형에서는 25%로 계산되었다(Table 4). 이러한 FPR 값을 기준으로 전장유전체관

련성분석의 통계적 검정력을 고려해 볼 때, 검정력은 매우 약한 것으로 사료된다. 현재까지, 도체수율에 대한 전장 유전체 관련성 분석은 보고된 바가 없다. 그러나, 도체의 수율은 도체중 및 도축시 체중과 유전적으로 매우 높은 상관관을 보이고 있다($rG=0.53$). 따라서, 현재까지 육우에 있어서 도체중을 포함한 도체형질의 전장 유전체 관련성 분석을 종합하여 보면, Karim 등 (2011)은 헤어포드 × 저어지 F2 집단을 이용하여, 체중 및 체형과 관련된 형질에 대하여 관련성 분석(linkage mapping)을 수행한 결과, 염색체 14번 24 Mb 영역에서 6개월, 12개월 및 18개월 체중과 연관된 *PLAG1* 유전자를 탐색하였다. 특이한 것은, 원인 유전자 변이(causal mutation)는 *PLAG1-CHCHD7*의 intergenic 영역에 위치하여 있었으며, *PLAG1* 유전자의 발현에 영향을 미치는 변이로 판명되었다. 또한, Nishimura 등(2012)은 일본 흑모화우에 있어서, 염색체 14번 24 Mb 영역의 *PLAG1-CHCHD7*이 흑모화우의 체형 및 도체중에 영향을 미치는 QTL임을 보고 하였다. 이러한 결과를 종합하여 분석하여 볼 때, 육우 및 유우에 있어서 성장형질에 대한 QTL은 염색체 14번 24 Mb 영역의 *PLAG1-CHCHD7* 유전자가 매우 큰 효과를 보이고 있는 것으로 보인다. 그러나, 본 연구에서 수행한 도체수율에 대한 전장 유전체 관련성 분석에서는 외국 육우에서 보고된 적이 없는 염색체 12번, 염색체 21번에서 검출되었다. 또한 염색체 12번, 25 Mb 영역에는 *Bos taurus beta 1,3-galactosyltransferase-like(B3GALTL)* 유전자가 위치하여 있으며, 염색체 21번 7.5 Mb 영역에서는 *Bos taurus similar to ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 17 preproprotein(ADAMTS17)* 유전자가 위치하여 있고, 염색체 21번 32Mb 영역에서는 *Bos taurus COX5A protein(COX5A)*가 위치하고 있었다. 이들 유전자는 근육성장과는 직접적인 연관은 보고되지 않았지만, *COX5A*유전자는 근육세포내 에너지 대사에 관여하는 유전자로, Li 등(2013)은 180일령 돼지의 근육조직 중 지방이 많은 근육에서 *COX5A*유전자가 많이 발현하는 것을 검출 하였다. 따라서, 근육내 지방합성 또는 도체의 지방합성에 *COX5A*유전자가 관여하며, 도체의 지방은 도체수율에 영향을 미치는 요소이기 때문에 염색체 21번의 *COX5A*유전자는 도체수율의 새로운 후보유전자임을 알 수 있다.

이러한 결과는 QTL 검출 연구에 있어서 품종 차이에 의한 효과가 매우 큰 것으로 사료된다. 이와 관련하여, 유우의 유량 및 유지지방관련 유전체선발 결과를 보면 저어지 종

에서 추정된 SNP 효과를 이용하여 홀스타인종의 유전체육 증가를 추정하면 정확도가 0.01-0.17사이로 매우 낮았으며, *DGATI* 유전자의 효과도 두 품종간 매우 차이를 보였다 (Hayes et al., 2009). 따라서 한우에 있어서 성장형질은 몇몇 유전체 좌위에 대하여는 아주 큰 효과는 아니지만 보통 크기의 효과를 가지고 있는 유전자들과 그 외 작은 효과를 갖는 많은 유전자들에 의해서 영향을 미치는 것으로 사료 된다.

IV. 결론

본 연구의 목적은 한우에 있어서 도체수율에 대한 전장 유전체관련성분석을 통하여 도체수율 연관 DNA 마커를 검출하는데 있다. 도체수율에 대하여 5가지 유전모형에 관한 전장유전체관련성분석을 수행한 결과, codominant와 recessive모형에서 각 3 좌위가 도체수율과 통계적 유의차를 보였다. 염색체 12번의 rs29018694 SNP은 codominant 유전모형에서 G/G 대립유전자 치환효과(allele substitution effect)는 A/A 유전자에 비해 약 4.97% 높게 분석되었고, recessive모형에서도 약 4.9%로 분석되었다. 이러한 대립유전자치환효과는 상가적유전모형(additive genetic mode)에서 대립유전자 치환효과(0.55%)에 비해 매우 높은 효과라 하겠다. 또한 염색체 21번, ss46526851 SNP은 codominant 및 recessive 유전모형에서 도체수율에 대한 대립유전자 치환효과가 T/T대립유전자에서 약 2.57 % 높게 분석되었다. 마지막으로 염색체 21번 32 Mb 영역의 rs29018222 SNP은 Codominant 및 Recessive 유전모형에서 도체수율의 대립유전자 치환효과가 각각 G/G 대립유전자 대비 A/A 대립유전자에서 약 2.4% 높게 분석되었다.

감사의 글

본 연구는 농촌진흥청 어젠다 축산업경쟁력제고기술개발 연구사업(PJ907008) 및 차세대 바이오그린 21동물유전체육종사업단(PJ008188)으로 부터 연구비를 지원받아 수행하였으며, 연구비 지원에 감사드립니다.

참고 문헌

Aulchenko YS, de Koning DJ, Haley C. 2007. Genomewide

- rapid association using mixed model and regression: A fast and simple method for genomewide pedigree-based quantitative trait loci association analysis. *Genetics* 177:577-585.
- Barendse W, Reverter A, Bunch RJ, Harrison BE, Barris W, Thomas MB. 2007. A Validated whole-genome association study of efficient food conversion in cattle. *Genetics* 176:1893-1905.
- Dekker JCM, Hospital F. 2002. The use of molecular genetics in the improvement of agricultural populations. *Nature Review Genetics* 3:22-32
- Fernando RL, Grossman M. 1989. Marker assisted selection using best linear unbiased prediction. *Genetic Selection Evolution* 21:467-477.
- Georges M. 1995. Mapping quantitative trait loci controlling milk production in dairy cattle by exploiting progeny testing. *Genetics* 139:907-920.
- Grapes L, Dekkers JC, Rothschild MF, Fernando RL. 2004. Comparing linkage disequilibrium-based methods for fine mapping quantitative trait loci. *Genetics* 166:1561-1570.
- Hayes BJ, Pryce J, Chamberlain AJ, Verbyla K, Goddard ME. 2009. Accuracy of genomic breeding values in multi-breed dairy cattle populations. *Genetic Selection Evolution* 41:1-9.
- Hu ER, Reecy JM. 2007. AnimalQTLdb: A Livestock QTL Database Tool Set for Positional QTL Information Mining and Beyond. *Nucleic Acids Research* 35:D604-D609.
- Karim L, et al 2011. Variants modulating the expression of a chromosome domain encompassing PLAG1 influence bovine stature. *Nature Genetics* 43:405-413.
- Kim Y, Ryu JW, Kim JB, Kim CY, Lee C. 2010. Genome-wide association study reveals five nucleotide sequence variants for carcass traits in beef cattle. *Animal Genetic* doi:10.1111/j.1365-2052.2010.02156.x
- Kolbehdari D, Wang Z, Grant JR, Murdoch B, Prasad A, Xiu Z, Marques E, Stothard P, Moore SS. 2008. A whole-genome scan to map quantitative trait loci for conformation and functional traits in Canadian Holstein Bulls. *Journal of Dairy Science* 91:2844-2856.
- Li A, Mo D, Zhao X, Jiang W, Cong P, He Z, Xiao S, Liu X, Chen Y. 2013. Comparison of the longissimus muscle proteome between obese and lean pigs at 180 days. *Mammalian Genome* 24:72-79.
- Meuwissen THE, Goddard ME. (2001). Prediction of identity by descent probabilities from marker-haplotypes. *Genetic Selection Evolution* 33:605-634.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research* 16(3):1215.
- Muller M, Kersten S. 2003. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Review Genetics* 4:315-322.
- Nishimura S, Watanabe T, Mizoshita K, Tatsuda K, Fujita T, Watanabe N, Sugimoto Y, Takasuga A. 2012. Genome-wide association study indentified three major QTL for carcass weight including the PLAG1-CHCHD7 QTN for stature in Japanese Black cattle. *BMC Genetics* 13:40.