Korean Journal Of Agricultural Science

pISSN : 2466-2402
eISSN : 2466-2410

ANIMAL

Analysis of the relationship between the end weight trait and the gene *ADGRL2* in purebred landrace pigs using a Genome-wide association study

Ho-Chan Kang[1], Hee-Sung Kim[1], Jae-Bong Lee[2], Chae-Kung Yoo[3], Tae-Jeong Choi[4], Hyun-Tae Lim[1,3]*

[1]Division of Applied Life Science (BK21 plus), Gyeongsang National University, Jinju 52828, Korea
[2]Korea Zoonosis Research Institute (KoZRI), Chonbuk National University, Iksan 54531, Korea
[3]Institute of Agriculture and Life Science, Gyeongsang National University, Jinju 52828, Korea
[4]Swine Science Division, National Institute of Animal Science, RDA, Cheonan 31000, Korea

*Corresponding author: s_htim@gnu.ac.kr

Abstract

The overall consumption of meat is increasing as the level of national income increases. The end weight is a trait closely associated with dressed meat. Genome-wide association study (GWAS) is an effective method of analyzing genetic variation and gene identification associated with a number of natural alternative traits because it can detect variations. So this paper did a GWAS analysis to identity the location on the genome related to the end weight in purebred landrace pigs and to explore the relevant candidate gene. This study identified a significant single nucleotide poly morphism (SNP) marker in chromosome 6 (ASGA0029422, $p = 1.22 \times 10^{-6}$). Adhesion G protein-coupled receptor L2 (*ADGRL2*) was found to be the candidate gene at the identified SNP marker location. *ADGRL2* genes have been found to be associated with cell development in relation to the external and internal environment of a cell. In addition, genotype and statistical analyses were done on nine variations on the exon of *ADGRL2*. The results show that the SNP marker (ASGA0029422, $p = 1.32 \times 10^{-6}$) was significant, but the significance of the nine variations on the *ADGRL2* exon was not verified. However, by performing further experiments and functional studies on other SNPs showing possible genetic ADGRL-Exon mutations, objects with high associations of high-end weights can be selected.

Keywords : the end weight, genome-wide association study, SNP marker, landrace

Check for updates

OPEN ACCESS

Citation: Kang HC, Kim HS, Lee JB, Yoo CK, Choi TJ, Lim HT. 2018. Analysis of the relationship between the end weight trait and the gene ADGRL2 in purebred landrace pigs using a Genome-wide association study. Korean Journal of Agricultural Science. https://doi.org/10.7744/kjoas.20180029

DOI: https://doi.org/10.7744/kjoas.20180029

Editor: Bo-Keun Ha, Chonnam National University

Received: March 5, 2018

Revised: April 28, 2018

Accepted: May 8, 2018

Copyright: © 2018 Korean Journal of Agrcultural Science

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Introduction

국민 소득 수준의 증가에 따라 전체 육류 소비량이 증가하는 추세이며, 체중과 관련된 성장형질은 농가 소득에 밀접한 관련이 있다. 그 중 검정종료 체중은 도축 단계의 정육의 양과 연관이 있다.

Do et al. (2013)는 검정종료 체중 등 체중 증가와 같은 성장형질은 다른 성장 단계와 밀접한 관련이 있다고 보고 한 바 있다. 이유 후 무게가 높은 개체의 경우 그렇지 않은 개체보다 상대적으로 사료를 적게 취식하여도 높은 증체량을 나타냄을 보고 한 바 있으며, 이는 이유 후 무게가 각 개체의 성장

및 사료 요구율에 영향을 주게 됨을 나타낸다. 따라서 이유 후 무게가 성장속도, 성장률 검정종료 체중에 영향을 주게 된다(Bruininx et al., 2001). Park et al. (1993)은 랜드레이스 집단에서 10주령 체중이 사료효율과 90 kg검정종료 도달 일령에 긍정적 영향을 주는 것을 보고하였으며, Kim (2009)은 보정 65일령의 체중이 보정 160일령 종료체중과 부의 상관관계를 가지며, 보정 160일령 종료체중에 도달하는 일령이 감소하는 경향을 나타내는 것을 확인하였다.

Sahana et al. (2013)은 기존의 연관 자료들은 집단 내에서만 선발되는 제약을 가지고 있다고 보고 하였지만, 기술의 발달로 대용량 유전체 유전정보 분석이 가능해짐으로써(Wong et al., 2004; Han et al., 2008), Single Nucleotide Polymorphism (SNP)에 대한 표지인자 정보(marker)를 이용한 다양한 분석이 수행 되어 지고 있다(Cho et al., 2013). 가축에서 SNP marker는 형질과 연관 있는 원인유전자 동정 및 GWAS (Genome-wide association study), Genomic selection을 이용하여 개체의 유전능력 평가에 활용될 수 있고(Dekkers, 2004; Goddard and Hayes, 2009), 닭(Gu et al., 2011), 돼지(Fan et al., 2011), 소(Kim et al., 2011)등 경제적으로 중요한 형질들의 분석이 진행 되고 있다. GWAS는 다양한 집단을 활용해 표현형적 변이와 염기 다형성 간의 연관성을 분석하며, 다수 자연적 대립형질의 변이 감지가 가능하기 때문에 형질과 연관성을 가지는 유전 변이 및 유전자를 동정하는데 사용하기 효과적인 분석법이다(Kolbehdari et al., 2009; Yano et al., 2016).

이에 본 연구는 순종 랜드레이스 집단의 GWAS 분석을 실시하여 검정종료 체중의 후보유전자를 탐색하였다.

Materials and Methods

순종 랜드레이스 집단 706두(수컷 85두, 암컷 621두)의 혈액을 국내 S 종돈장에서 제공 받아 혈액 1ml을 사용하여 Genomic DNA 추출하였다. 혈액에서 Genomic DNA의 분리는 Sucrose-Proteinase K법을 이용하였다(Birren et al., 1997).

순종 랜드레이스 706두의 검정종료 체중을 측정하였다. 측정된 형질은 MINITAB 프로그램(Minitab Inc., USA)에서 실행 되는 Ryan-Joiner method (1976)을 이용하여 normality test를 실시하여 이상치를 제거하여 통계분석을 진행하였다.

고정효과와 데이터의 normality test 실시는 MINITAB 프로그램을 이용하였고, 혈액에서 추출된 Genomic DNA는 commercial chip을 이용하여 유전자형을 분석하였다. 유전자형 분석에 사용한 commercial chip은 Illumina (USA) 사의 Porcine SNP 60K bead chip을 사용하였으며, Chip Ver.1 62,163개, Ver.2 61,565개의 SNP marker를 선발하여 각각 Chip Ver.에 공통으로 포함 되어 있는 56,503개 SNP marker data의 quality control은 Plink 프로그램 version 1.07 (Purcell et al., 2007)을 이용하였다.

Quality control에 사용한 조건으로 Minor allele frequency (MAF) 5% 미만, Genotyping error 10% 초과, Hardy Weinberg equilibrium 오류 p-value 10^{-6} 이하에 해당되는 SNP marker들을 제거하였으며, 상염색체상의 SNP marker를 추출하였다. 가계보정은 Genome-wide Complex Trait Analysis (GCTA, Yang et al., 2011) 프로그램의 mlma command를 사용해 GWAS 분석을 하였으며, 아래 선형 회귀 분석 식을 사용하여 SNP marker와 검정종료 체중과의 관련성 분석을 실시 하였다.

$$y = Xb + Z_1a + Z_2u + e$$

이 선형 회귀 분석 식에서 y는 검정종료 체중의 표현형 벡터를 말한다. 그리고 b는 고정효과이며, 성 및 batch를 효과

로 설정하였다. Batch는 각 개체가 태어날 때 어미의 산차를 말한다. a는 SNP marker의 고정효과, u는 임의 상가적(random additive)효과벡터를 말한다. u의 평균과 분산은 $u \sim N(0, G\sigma_a^2)$를 가지며, G는 유전체 관계 행렬(genomic relationship matrix, 37,639 SNP markers), σ_a^2는 상가적 유전 분산이다. e는 임의잔차 벡터이며, 평균과 분산은 $e \sim N(0, I\sigma_e^2)$을 말한다. I는 항등행렬, σ_e^2는 잔차 분산이다. Z_1은 a에 대한 빈도 벡터이며, X는 b에 대한 빈도 행렬, Z_2는 u에 대한 빈도 행렬을 말한다.

GWAS 분석은 additive model로 SNP marker를 이용하여 분석하였으며, Bonferroni adjusted genome-wide significant 유의 수준(Bonferroni adjusted threshold = 0.05/상염색체상의 SNP marker의 수)으로 임계수준(significant threshold level)을 설정하였다. 위치상 후보유전자를 동정하기 위해서 NCBI dbSNP (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp; map ver. 11.1)을 사용하여 유의적으로 확인된 SNP marker의 위치를 기준으로 가장 근접하거나 포함되어 있는 유전자 *ADGRL2* (adhesion G protein-coupled receptor L2)를 위치상 후보유전자로 동정했다.

동정된 위치상 후보유전자의 exon상 SNP marker를 탐색하여 *ADGRL2* 유전자와 순종 랜드레이스 검정종료 체중 형질과의 관련성 분석을 실시 하였다. 총 9개의 SNP marker를 추가로 탐색하여 서열에 맞는 Primer를 제작 하였다. 유전자형 변이 분석을 위한 기법은 Pyrosequencing법, Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)법, Sanger sequencing법을 이용하였으며, 탐색한 유전자형을 quality control하고 상염색체만 추출한 37,639개에 추가하여 GWAS를 실시하였다.

통계 분석은 SAS package (SAS Institute Inc., USA)를 이용하여 *ADGRL2* 유전자의 exon상 SNP의 genotype과 표현형간의 관련성 검증은 sire, dam을random effect로 가계를 고려하였으며, random effect로 sire와 dam을 포함 시켰으며, fixed effect로 SNP genotype, batch 그리고 성을 포함 시켰다.

선발된 후보 SNP marker들 간의 연관성을 보기 위해 Haploview version 4.2 (Barrett et al., 2005)를 이용하여 유의성 있는 SNP와 exon상의 genotype 데이터들 간의 연관 불평형(LD, Linkage disequilibrium) 분석을 실시하였다.

Results and Discussion

순종 렌드레이스 집단의 검정종료 체중을 측정한 결과 결측치와 이상치를 제외한 702두(수컷 81두, 암컷 621두)의 평균값과 표준편차는 89.86 ± 8.464 kg 이고, 최대값 118 kg, 최소값 71 kg 이었다(Table 1).

Porcine SNP 60K beadchip 분석으로 추출된 SNP marker 56,503개 중 Plink 프로그램을 이용하여 Quality control 실시한 결과 총 37,639개 SNP marker를 추출하였다. 이들 SNP marker와 검정종료 체중 간의 관련성 분석을 실시하여 SNP marker의 Quantile-quantile (QQ) plot과 Manhattan plot을 확인하였다(Fig. 1).

Bonferroni 임계수준(genome-wide significant level)을 만족하는 SNP marker는 염색체 6번에서 1개의 SNP marker가 동정되었으며(Table 2), 동정된 SNP marker는 *ASGA0029422* ($p = 1.22 \times 10^{-6}$)이다. *ASGA0029422* SNP marker의 위치를 NCBI dbSNP에서 위치를 확인한 결과 *ADGRL2* (adhesion G protein-coupled receptor L2) 유전자 내에 포함되는 것을 확인할 수 있었다.

Table 1. Test of end weight phenotype in purebred Landrace of descriptive statistics.

Trait	N[z]	Mean	SD	MIN	MAX	Fixed effect
Test end weight (kg)	702	89.86	8.464	118	71	sex, batch

SD, Standard Deviation.
[z]N : Number of animal.

Table 2. GWAS results in SNP markers for test of end weight trait from purebred Landrace.

SSC	SNP	Location(bp)	Allele[z]	MAF	p-value	Closest Gene
6	ASGA0029422	132018849	G/A	0.220	1.22×10^{-6}	*ADGRL2*

SSC, *Sus scrofa* Chromosome; SNP, Single Nucleotide Polymorphism; MAF, Minor Allele Frequency.
[z]minor/major

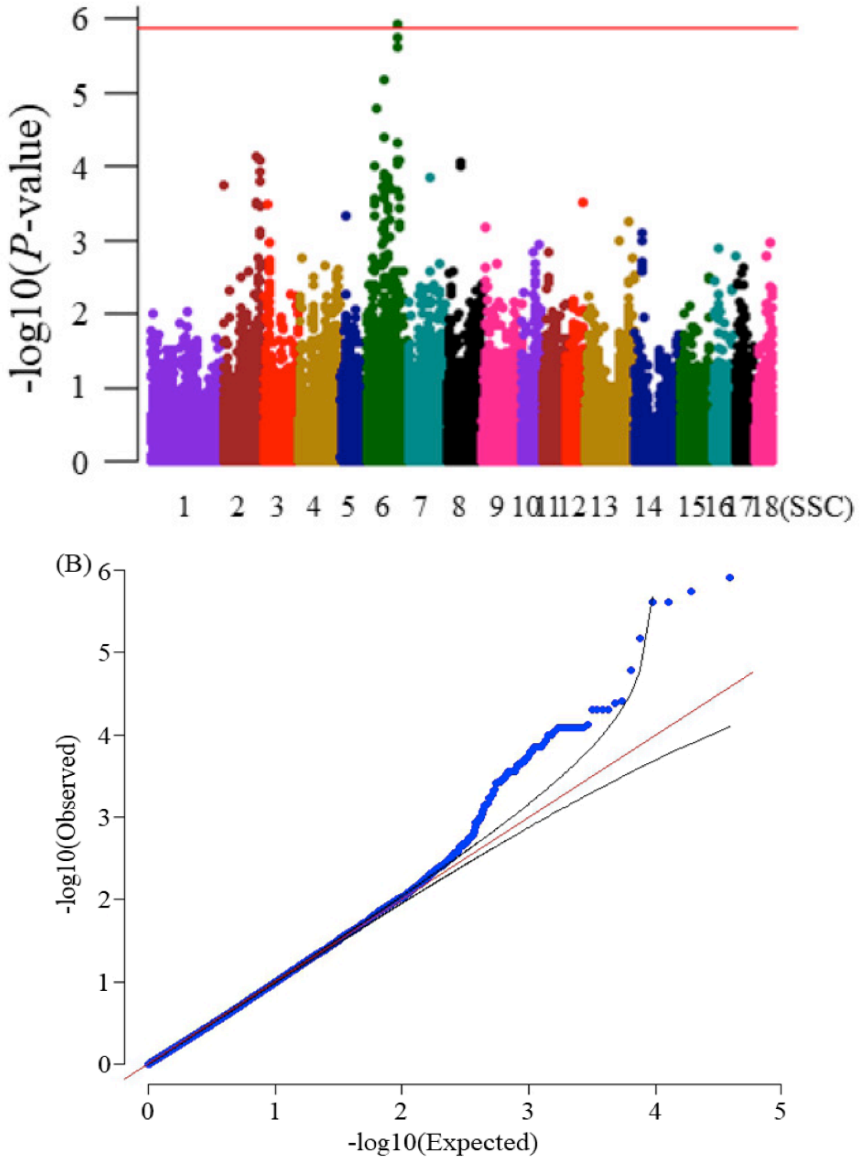

Fig. 1. Result of Genome-wide association study (GWAS) in purebred Landrace population on write Manhattan plot and Quantile-quantile. (a) Manhattan plot is research that association between test of end weight and 37,639 mapped Single Nucleotide Polymorphism (SNP) marker in 18 autosome of sus scrofa chromosome (SSC) using additive model. SNPs site their position on each chromosome on the x-axis and y-axis is the association signal (shown as -log10 of the p-value). (b) Quantile-quantile plots of SNP marker.

Hamann et al. (2015)에 따르면 *ADGRL2* 유전자는 Adhesion 구성원의 한 유전자이며 인간에게서 G protein-coupled receptor의 역할을 한다고 보고한 바 있다. Rosenbaum et al. (2009)에 따르면 G protein-coupled receptor은 내, 외부의 세포의 환경, 신경계 수용과 관련이 있어 세포의 성장과 연관이 있음을 보고하였다. 따라서 동정된 후보유전자는 세포의 성장에 따른 개체의 발달과 연관이 있다고 생각이 된다.

본 연구에서 유의적으로 확인된 동정된 위치상 후보유전자 *ADGRL2*의 exon상의 변이를 나타내는 9개의 SNP marker를 탐색하였다. 그리고 유전자형 분석은 Pyrosequencing법, RFLP법, Sanger sequencing법을 이용하여 유전자형 변이 분석을 실시하였다. Additive model로 GWAS 분석 한 결과에 추가 9개의 유전자형 변이 분석 결과를 추가하여 총 37,648개의 SNP marker GWAS 분석을 실시하였다. 하지만 분석 결과 *ADGRL2* 유전자의 exon상 Bonferroni 방법으로 구해진 임계치에 유의성 있는 결과 값을 보이지 않았으며, SAS 프로그램의 혼합모형분석 결과와 차이가 나는 것을 확

Table 3. Result of mixed effect model analysis in SAS program and p-value were analysis from GWAS.

SNP	bp	Genotype	Estimate (SE)	Pr > |t|	p-value[w]
		AA[x]	92.94a ± 1.34		
ADGRL2_01	131,728,030	AG[y]	92.00a ± 1.24	< 0.0001	0.000394
g.948A > G		GG[z]	89.43b ± 1.30		
		TT[x]	92.33a ± 1.37		
ADGRL2_02	131,728,292	TG[y]	92.16a ±1.23	< 0.0001	0.002575
g.1,210T > G		GG[z]	89.15b ±1.30		
		GG[x]	92.34a ± 1.38		
ADGRL2_03	131,728,301	GT[y]	92.12a ± 1.23	< 0.0001	0.003573
g.1,219G > T		TT[z]	89.28b ± 1.31		
		GG[x]	93.52a ± 1.38		
ADGRL2_04	131,728,841	GA[y]	91.78b ± 1.22	< 0.0001	0.000852
g.1,759G > A		AA[z]	89.45c ± 1.31		
		AA[x]	92.88a ± 1.38		
ADGRL2_05	131,735,235	AG[y]	91.97a ± 1.24	< 0.0001	0.001187
g.8,153A > G		GG[z]	89.32b ± 1.32		
		TT[x]	89.52a ± 1.47		
ADGRL2_06	131,775,033	TA[y]	91.00ab ± 1.28	< 0.0001	0.011192
g.47,951T > A		AA[z]	92.17b ± 1.26		
		CC[x]	92.67a ± 1.29		
ADGRL2_07	131,810,894	CT[y]	91.51a ± 1.27	< 0.0001	0.003899
g.89,812C > T		TT[z]	89.48b ± 1.33		
		AA[x]	90.79 ± 1.89		
ADGRL2_08	131,882,078	AC[y]	90.76 ± 1.29	< 0.0001	0.249617
g.154,996A > C		CC	91.80 ± 1.26		
		-	-		
ADGRL2_09	131,882,164	-	-	-	-
		TT[z]	-		

SNP, Single Nucleotide Polymorphism; bp, base pair; SE, Standard error.
a - c: Means in the equal column with the different letters are statistically significant ($p < 0.05$).
[w]9 SNP marker results for GWAS
[x]minor/minor
[y]minor/major
[z]major/major

인 하였다(Table 3.). 이러한 차이의 이유로 고정효과로는 동일한 항목을 포함 하였지만, SAS 프로그램을 사용한 분석법은 각 개체별로 sire와 dam의 정보를 random effect로 사용하여 보정하였기 때문에 차이가 보인 것으로 사료된다.

Jung et al. (2014)는 순종 랜드레이스 집단으로 검정종료 체중과 관련된 GWAS 분석을 실시 하여 bonferroni 임계치에 따른 Genome-wide significant level의 SNP marker (*ALGA0092396*) 1개를 염색체 16번에서 동정한 바 있다. 그리고 Reyer et al. (2017)은 검정 기간을 110일로 설정하여 GWAS 분석을 수행한 결과 1, 8, 14, 15번 염색체에서 유의한 SNP marker를 동정하였다. Borowska et al. (2017) 또한, 검정종료일을 110일로 설정한 집단을 GWAS 분석에 이용한 결과 1, 4, 5, 12, 17번 염색체에서 유의한 SNP marker를 동정하였으며, 위치상의 후보유전자로 11개를 동정하였다. Horodyska et al. (2017)는 110일로 설정된 검정종료일의 피에트레인 가계 축군을 가지고 GWAS 분석을 실시한 결과 1, 4, 15번 염색체에서 총 19개의 SNP marker를 동정하였다. 하지만 본 논문의 결과에서는 6번 염색체 외 다른 genome 상에서 추가적으로 동정된 유의적인 결과는 확인되지 않았다. 이 같은 결과와 차이점을 보이는 것은 Plink program (ver 1.07)을 이용하여 quality control한 결과에 의해 선발된 SNP marker와 추가적으로 유전자형을 분석한 SNP marker 차이가 GWAS 분석에 영향을 미친 것으로 보여지며, 분석에 고정효과로 사용된 성별과 어미의 산차, 타 선행 연구에 사용된 표본의 수 등이 영향을 끼친 것으로 생각된다. 또한, Lee and Do (2012)는 순종 버크셔 집단을 이용하여 검정종료 체중을 분석한 결과 태어난 시기와 성별 그리고 어미의 출산 회수에 따른 체중, 그리고 성별 효과를 제외한 이유 시 체중 등이 이후의 체중과 관련된 형질에 높은 영향을 미친다고 보고한 바 있으며, Friend and Cunningham (1966), Motsi et al. (2006), Rosendo et al. (2007)과 Carney et al. (2009)의 연구에서도 어미의 산차가 성장에 미치는 영향을 보고한 바 있다. 그리고 Lee and Do (2012)는 수컷의 경우 생시 체중이 1.47 kg으로 암컷의 생시 체중인 1.42 kg 보다 높았으며, 이유 시 무게도 6.55 kg으로 6.48 kg 보다 0.07 kg 수컷이 높은 경향을 나타내었다. 그리고 수컷의 성장 속도가 모든 검정 기간에서 암컷보다 높다는 것을 보고 하였다. 거세된 개체의 경우 이유 시기까지의 성장은 수컷과 유사한 것을 보였지만, 이유 후의 성장 속도는 수컷, 암컷에 비해 가장 빠르다고 보고하였다(암컷, 수컷, 거세의 검정종료 체중 각각 88.5 kg, 92.2 kg, 92.6 kg). 환경적 영향 또한 검정종료 체중에 영향을 미치는 요인으로 포함 되어있는데 농장 관리와 측정 간격의 차이, 사육 밀도 등이 있다고 보고하였다. 특히 밀도가 높은 무리의 측정기간이 증가할수록 환경적 요소에 의해 체중이 상대적으로 감소하는 것을 확인 하였다. 이에 검정종료 체중은 각 개체 별 성별과 사육환경이 성장에 영향을 미치는 것으로 사료가 된다. Solanes et al. (2004)와 Tomiyama et al. (2009)이 보고한 내용에 따르면 임신 시기의 성장과 부모의 보살피는 능력 등이 더 빠르고 강한 성장을 가능 하게 한다고 보고한 바 있다. 즉, 어미의 유전적 능력 또한 성장에 영향을 미친다고 생각 된다. Mahan and Lepine (1991), Main et al. (2004), Fix et al. (2010)은 검정을 하는 기간의 체중은 양의 상관관계를 나타냄을 보고한 바 있으며, 검정 기간 동안 생시 체중, 이유 시 체중, 검정개시 체중, 도축 시 체중과 양의 상관관계를 나타냄을 보고 하였고, 검정종료 체중은 도축 시 체중과 가장 강한 양의 상관관계를 나타내는 것을 확인하였다.

따라서 타 선행 연구와 본 연구의 차이는 검정기간, 태어난 계절, 품종, 개체 별 사료 요구율 등의 차이와 통계 분석 방법의 차이, 통계 분석에 사용된 어미의 산차 또한 영향을 미쳤다고 생각이 된다.

Haploview 프로그램을 이용하여 유의적으로 확인된 SNP marker와 *ADGRL2* 유전자의 exon상의 9개의 genotype 간의 LD를 작성하였다. LD block을 작성한 결과, 본 연구에서 동정된 marker와 exon상의 genotype 간의 block을 확인 할 수 있었다(Fig. 2.).

순종 랜드레이스 집단의 검정종료 체중 형질에 대한 GWAS 분석을 수행한 결과 genome-wide suggestive level에서 유의성을 보이는 genome 상 위치를 확인하였다. 유의성을 확인한 6번 염색체 1개의 위치상 후보유전자(*ADGRL2*) exon상의 변이를 나타내는 다른 SNP들의 향후 추가적인 실험과 기능 연구를 실시하여 돼지 검정종료 체중의 후보유전자로서 검정종료 체중의 높은 연관성을 가지는 개체를 선발 할 수 있는 선행 연구 자료가 될 것으로 사료된다.

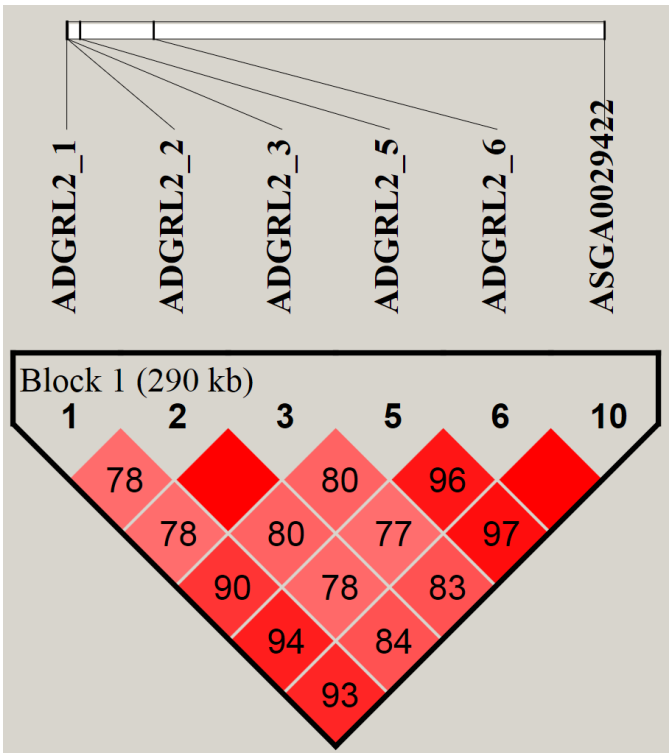

Fig. 2. Linkage disequilibrium (LD) block of further analyzed Single Nucleotide Polymorphism (SNP) marker in exon and significant SNP marker of Genome-wide association study (GWAS) result.

Acknowledgements

본 연구에 참여한 대학원생은 교육과학기술부BK21Plus 사업의 장학금을 수혜 받았으며, 농촌진흥청 공동연구사업(과제번호: PJ009971032017)의 지원에 의해 이루어진 것이며, 연구비 지원에 감사드립니다.

References

Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. 2005. Haploview: Analysis and visualization of LD and haplotype maps. Bioinformatics 21:263-265.

Birren B, Green ED, Klapholz S, Myers RM, Roskams J. 1997. Genome analysis: A laboratory manual. p. 14. Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY, USA.

Borowska A, Henry R, Klaus W, Patrick FV, Tomasz S. 2017. Detection of pig genome regions determining production traits using an information theory approach. Livestock Science 205:31-35.

Bruininx EM, van der Peet-Schwering CM, Schrama JW, Vereijken PF, Vesseur PC, Everts H, den Hartog LA , Beynen AC. 2001. Individually measured feed intake characteristics and growth performance of group-housed weanling pigs: Effects of sex, initial body weight, and body weight distribution within groups.

Journal of Animal Science 79:301-308.

Carney EE, Tran H, Bundy JW, Moreno R, Miller PS, Burky TE. 2009. Effect of dam parity on growth performance and immunity of weaned pigs. Nebraska Swine Reports 233:29-32.

Cho CI, Lee JH, Park BH and Lee DH. 2013. A whole genome-wide association study for growth traits in a F2 crossbred population between landrace and Jeju indigenous pig. Journal of Agriculture & Life Science 47:75-84. [in Korean]

Rosenbaum DM, Rasmussen SG, Kobilka BK. 2009. The structure and function of G-protein-coupled receptors. Nature 459:356-363.

Dekkers JC. 2004. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: Strategies and lessons. Journal of Animal Science 82 E-Suppl:E313-328.

Do DN, Strathe AB, Jensen J, Mark T, Kadarmideen HN. 2013. Genetic parameters for different measures of feed efficiency and related traits in boars of three pig breeds. Journal of Animal Science 91:4069-79.

Fan B, Onteru SK, Du ZQ, Garrick DJ, Stalder KJ, Rothschild MF. 2011. Genome-wide association study identifies loci for body composition and structural soundness traits in pigs. PLoS ONE 6:e14726.

Fix JS, Cassady JP, Holl JW, Herring WO, Culbertson MS, See MT. 2010. Effect of birth weight on survival and quality of commercial market swine. Livestock Science 132:98-106.

Friend DW, Cunningham HM. 1996. Piglet birthweights and the order of farrowing. Canadian Journal of Comparative Medicine and Veterinary Science 30:179-182.

Goddard ME, Hayes BJ. 2009. Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes. Nature Reviews Genetics 10:381-391.

Gu X, Feng C, Ma L, Song C, Wang Y, Da Y, Li H, Chen K, Ye S, Ge C, Hu X, Li N. 2011. Genome-wide association study of body weight in chicken F2 resource population. PLoS ONE 6:e21872.

Hamann J, Aust G, Araç D, Engel FB, Formstone C, Fredriksson R, Hall RA, Harty BL, Kirchhoff C, Knapp B, Krishnan A, Liebscher I, Lin HH, Martinelli DC, Monk KR, Peeters MC, Piao X, Prömel S, Schöneberg T, Schwartz TW, Singer K, Stacey M, Ushkaryov YA, Vallon M, Wolfrum U, Wright MW, Xu L, Langenhan T, Schiöth HB. 2015. International union of basic and clinical pharmacology. XCIV. Adhesion G protein-coupled receptors. Pharmacologicla Reviews 67:338-367.

Han SH, Shin KY, Lee SS, Ko MS, Jeong DK, Jeon JT and Cho IC. 2008. Effects of ADCYP1R1, FABP3, FABP4, MC4R, MYL2 genotypes on growth traits in F2 population between landrace and Jeju native black pig. Journal of Animal Science and Technology 50:621-632.

Horodyska J, Hamill RM, Varley PF, Reyer H, Wimmers K. 2017. Genome-wide association analysis and functional annotation of positional candidate genes for feed conversion efficiency and growth rate in pigs. PLoS One 12:e0173482.

Jung EJ, Park HB, Lee JB, Yoo CK, Kim BM, Kim HI, Kim BW, Lim HT. 2014. Genome-wide association analysis identifies quantitative trait loci for growth in a landrace purebred population. Animal Genetics 45:442-444.

Kim Y, Ryu J, Woo J, Kim JB, Kim CY, Lee C. 2011. Genomewide association study reveals five nucleotide sequence variants for carcass traits in beef cattle. Animal Genetics 42:361-365.

Kim YS. 2009. Analysis of relationship between backfat thickness and major economic in swine. Master dissertation, Chonnam National University, Gwangju, Korea. [in Korean]

Kolbehdari D, Wang Z, Grant JR, Murdoch B, Prasad A, Xiu Z, Marques E, Stothard P, Moore SS. 2009. A

whole genome scan to map QTL for milk production traits and somatic cell score in Canadian holstein bulls. Journal of Animal Breeding and Genetics 126:216-227.

Lee DH, Do CH. 2012. Estimation of genetic parameters from longitudinal records of body weight of berkshire pigs. Asian-Australasian Journal of Animal Sciences 25:764-771.

Mahan DC, Lepine AJ. 1991. Effect of pig weaning weight and associated nursery feeding programs on subsequent performance to 105 kilograms body weight. Journal of Animal Science 69:1370-1378.

Main RG, Dritz SS, Tokach MD, Goodband RD, Nelssen JL. 2004. Increasing weaning age improve pig performance in a multisite production system. Journal of Animal Science 82:1499-1507.

Motsi P, Sakuhuni C, Halimani TE, Bhebhe E, Ndiweni PNB, Chimonyo M. 2006. Influence of parity, birth order, litter size and birth weight on duration of farrowing and birth intervals in commercial exotic sows in Zimbabwe. Animal Science Journal 82:569-574.

Park CJ, Kang SS and Park YI. 1993. Effect of the difference in the initial weight on the results of performance testing in swine. Journal of Agricultural Science-Seoul University (Korea Repulic) 18:1-5. [in Korean]

Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ, Sham PC. 2007. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. The American Journal of Human Genetics 81:559-575.

Reyer H, Varley PF, Murani E, Ponsuksili S, Wimmers K. 2017. Genetics of body fat mass and related traits in a pig population selected for leanness. Scientific Reports 7:9118.

Rosendo A, Canario L, Druet T, Gogué J, Bidanel JP. 2007. Correlated responses of pre- and postweaning growth and backfat thickness to six generations of selection for ovulation rate or prenatal survival in French Large White pigs. Journal of Animal Science 85:3209-3217.

Ryan TA, Joiner BL. 1976. Normal probability plots and tests for normality. Minitab, State College, Pennsylvania, USA.

Sahana G, Kadlecová V, Hornshøj H, Nielsen B, Christensen OF. 2013. A genome-wide association scan in pig identifies novel regions associated with feed efficiency trait. Journal of Animal Science 91:1041-1050.

Solanes FX, Grandinson K, Rydhmer L, Stern S, Andersson K, Lundeheim N. 2004. Direct and maternal influences on the early growth, fattening performance, and carcass traits of pigs. Livestock Production Science 88:199-212.

Tomiyama M, Oikawa T, Hoque MA, Kanetani T, Mori H. 2009. Influence of early postweaning traits on genetic improvement of meat productivity in purebred Berkshire pigs. Journal of Animal Science 87:1613-1619.

Wong GK, Liu B, Wang J, Zhang Y, Yang X, Zhang Z, Meng Q, Zhou J, Li D, Zhang J, Ni P, Li S, Ran L, Li H, Zhang J, Li R, Li S, Zheng H, Lin W, Li G, Wang X, Zhao W, Li J, Ye C, Dai M, Ruan J, Zhou Y, Li Y, He X, Zhang Y, Wang J, Huang X, Tong W, Chen J, Ye J, Chen C, Wei N, Li G, Dong L, Lan F, Sun Y, Zhang Z, Yang Z, Yu Y, Huang Y, He D, Xi Y, Wei D, Qi Q, Li W, Shi J, Wang M, Xie F, Wang J, Zhang X, Wang P, Zhao Y, Li N, Yang N, Dong W, Hu S, Zeng C, Zheng W, Hao B, Hillier LW, Yang SP, Warren WC, Wilson RK, Brandström M, Ellegren H, Crooijmans RP, van der Poel JJ, Bovenhuis H, Groenen MA, Ovcharenko I, Gordon L, Stubbs L, Lucas S, Glavina T, Aerts A, Kaiser P, Rothwell L, Young JR, Rogers S, Walker BA, van Hateren A, Kaufman J, Bumstead N, Lamont SJ, Zhou H, Hocking PM, Morrice D, de Koning DJ, Law A, Bartley N, Burt DW, Hunt H, Cheng HH, Gunnarsson U, Wahlberg P, Andersson L, Kindlund E, Tammi MT,

Andersson B, Webber C, Ponting CP, Overton IM, Boardman PE, Tang H, Hubbard SJ, Wilson SA, Yu J, Wang J, Yang H. 2004. International chicken polymorphism map consortium. A genetic variation map for chicken with 2.8 million single-nucleotide polymorphisms. Nature 9:432(7018):717-722.

Yang J, Lee SH, Goddard ME, Visscher PM. 2011. GCTA: A tool for genome-wide complex trait analysis. The American Journal of Human Genetics 88:76-82.

Yano K, Yamamoto E, Aya K, Takeuchi H, Lo PC, Hu L, Yamasaki M, Yoshida S, Kitano H, Hirano K, Matsuoka M. 2016. Genome-wide association study using whole-genome sequencing rapidly identifies new genes influencing agronomic traits in rice. Nature Genetics 48:927-934.