

Использование геномных данных в селекции птицы

А.Ф. Яковлев , Н.В. Дементьева

Всероссийский научно-исследовательский институт генетики и разведения сельскохозяйственных животных, Санкт-Петербург, Пушкин, Россия

Новые технологии определения последовательности нуклеотидов ДНК позволили открыть сотни тысяч мононуклеотидных полиморфных маркеров, часть из которых ассоциирована с племенными качествами животных. Разработанная на основе этих достижений геномная селекция произвела революционный сдвиг в птицеводстве. Система полиморфных маркеров предоставляет уникальную возможность значительно повышать точность расчетных значений селекции, управлять генетической изменчивостью, сокращать интервалы между генерациями и ускорять генетический прогресс. Геномная селекция в птицеводстве имеет ряд отличий от подобной технологии, используемой на сельскохозяйственных видах млекопитающих. Наличие двух категорий хромосом (микро- и макрохромосомы) с разной скоростью рекомбинаций, включение в геномную оценку женских особей, а также быстрая смена поколений вносят свои особенности. Технология интенсивно внедряется в различные отрасли птицеводства, включая бройлерное производство, и используется основными птицеводческими компаниями. Совершенствованию отдельных этапов геномной селекции поможет улучшение регистрации количественных признаков, математической обработки молекулярной базы данных, импутации и оценки генетического неравновесия по сцеплению.

Ключевые слова: птица; секвенирование; мононуклеотидный полиморфизм; геномная селекция; маркеры; неравновесие по сцеплению; импутация.

Evaluation of the genome in bird breeding

A.F. Yakovlev , N.V. Dement'eva

Russian Research Institute of Farm Animal Genetics
and Breeding, St. Petersburg, Pushkin, Russia

New technologies determining the DNA sequence of nucleotides have led to the discovery of hundreds of thousands of mononucleotide polymorphic markers, some of which are associated with breeding quality of animals. Developed on the basis of these achievements, genomic selection has produced a revolutionary shift in the poultry industry. The developed molecular marker system provides a unique opportunity to significantly improve the accuracy of estimated breeding values to manage genetic variability, to reduce the interval between generations, and accelerate genetic progress. Genomic breeding in the poultry industry has a number of differences from similar technology used in agricultural mammalian species. The existence of two categories of chromosomes (macro- and micro-chromosomes) with different rates of recombination, the preferred genomic females evaluation, rapid change of generations make their own features. Technology is introduced rapidly in various sectors of the poultry industry, including broiler production, and is used by major poultry companies. The individual steps of genomic selection need to be improved, and the continuous improvement of technology can be attained though its use in practical and scientific. The improvement of the separate stages of genome selection will be helped by perfection of registration and mathematical treatment of the phenotypical and molecular database, imputation and estimations of linkage disequilibrium.

Key words: bird; sequencing; SNP; genomic selection; markers; linkage disequilibrium; imputation.

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:

Яковлев А.Ф., Дементьева Н.В. Использование геномных данных в селекции птицы. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017;21(7): 770-777. DOI 10.18699/VJ17.298

HOW TO CITE THIS ARTICLE:

Yakovlev A.F., Dement'eva N.V. Evaluation of the genome in bird breeding. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2017;21(7):770-777. DOI 10.18699/VJ17.298 (in Russian)

Геномная селекция (genomic selection – GS) произвела революционный сдвиг в племенной работе. Открытие сотен тысяч мононуклеотидных маркеров – SNP (single nucleotide polymorphism), охватывающих весь геном и связанных с количественными признаками, предоставило уникальную возможность значительно повысить точность оценки результатов селекции. Управление генетической изменчивостью позволило сократить интервал между генерациями и ускорить генетический прогресс (Smaragdov, 2009; Яковлев, Смагдов, 2011). Технология интенсивно внедряется в различные отрасли птицеводства, включая бройлерное производство, и используется основными птицеводческими компаниями: Aviagen, Cobb, Hy-Line International, ISA и др.

Породы кур отличаются широким разнообразием по размеру и массе тела, скорости роста, показателям воспроизводства, экстерьеру, окраске и структуре оперения, форме гребня, особенностями поведения и т. д. Исследование генетических маркеров в популяциях птиц дало обширные знания о генетике признаков. Технология геномной селекции включает этапы регистрации фенотипических данных (например, для яичных пород кур – около 16 признаков), выявление ассоциации SNP с фенотипическими признаками (genome wide association study – GWAS), анализ данных о регистрируемых признаках референтной популяции (the training data) и вычисление индекса племенной ценности (Wolc et al., 2011). Оптимальное число поколений в референтной популяции, которое позволяет достигать наибольшей точности прогнозирования (genomic estimated breeding values – GEBV), определяется отдельно для каждого признака. Оптимальное число поколений может быть 2–4 или более в зависимости от уровня наследуемости признаков (Weng et al., 2016). На практике оптимальное число поколений, которые будут использоваться в референтной популяции с множественными признаками отбора, зависит от важности признаков в программе разведения.

Прогностическая эффективность геномных оценок GEBV складывается из значений ассоциаций между SNP-маркерами и фенотипическими данными с учетом генетического неравновесия по сцеплению – LD (linkage disequilibrium) и степени родственных связей птиц. Генетический и экономический прогресс достигается за счет повышения уровня регистрируемых показателей в увеличивающейся численности поголовья каждой генерации. Точность вычисления племенной ценности зависит в основном от определяемой плотности SNP-маркеров при помощи используемых чипов, коэффициента наследуемости признака и численности референтной популяции (Solberg et al., 2009).

За последнее десятилетие интерес к выявлению генов или геномных областей, которые являются объектом селекции, растет. Определение SNP-маркеров позволяет получить ценную информацию о генах или геномных областях, которые находились под давлением отбора. Оценка генома становится практикой в совершенствовании птиц. Несмотря на высокую пропускную способность генотипирования, использование этой технологии в широких масштабах ограничивается ее высокой стоимостью. Однако методология геномной селекции совершенствуется и имеются реальные надежды на снижение затрат.

Регистрация фенотипической и молекулярной эволюции

Для более полного понимания генетических механизмов важно идентифицировать геномные регионы, приводящие к фенотипической дифференциации в процессе селекции птиц. Общедоступными чипами для кур являются чипы средней плотности (SNP60K) или более низкой плотности (Groenen et al., 2011) производства Illumina (США) и чип высокой плотности типа SNP600K (Kranis et al., 2013) производства Affymetrix (США). С использованием чипа SNP60K были просканированы геномы двух линий кур, у которых в процессе 50 поколений отбора получена 9-кратная разница по массе тела (Johansson et al., 2010). Анализ свыше 50000 SNP показал, что в результате селекции в линиях фиксированы альтернативные аллели в более чем 50 регионах генома. Обнаружено также 10 регионов фиксации дифференциации 3-го, 5-го и 10-го поколений. Многие регионы по всему геному показали значительные различия в частоте аллелей между линиями, например, на хромосоме 1 найден регион, связанный с размером грудной мышцы, на хромосоме 3 – с ростом и жировым обменом, на хромосоме 4, в разных районах, – со скоростью роста и живой массой. Это указывает на эволюцию фенотипических признаков в линиях в процессе 50 поколений в результате эксплуатации устоявшейся генетической изменчивости. Различия по частоте аллелей свидетельствуют об интенсивности селекции. К сожалению, результаты анализов пока не обеспечивают доказательств участия конкретных генетических полиморфизмов в фенотипической экспрессии, т. е. имеется мало объяснений проникновений в суть потенциальных генетических механизмов, действующих либо на уровне единичных генов, либо через взаимодействие конкретных генных сетей. Ясно, что эволюция является тем процессом, с помощью которого популяции генетически адаптировались в ответ на селекцию. Поэтому понимание генетических механизмов, приводящих к фенотипической дифференциации, требует идентификации областей в геноме, которые находились под давлением отбора.

При помощи SNP60K-чипов проведено сравнение влияния GS и традиционной селекции согласно методологии BLUP (Best Linear Unbiased Prediction – наилучший линейный несмещенный прогноз) в трех различных яичных линиях кур (Heidaritabar et al., 2014). Средние изменения частоты аллелей были больше с GS (0.056, 0.064 и 0.066) по сравнению с BLUP (0.044, 0.045 и 0.036) для линий B1, B2 и W1 соответственно. В трех линиях, на которых использовался BLUP, было выделено 35 регионов, находящихся под селекционным давлением, тогда как при использовании GS было выявлено 70 подобных регионов. Оценено изменение частот аллелей по всему геному в популяциях, которые прошли селекцию в течение двух поколений на основе разных методов – племенной BLUP EBV и геномной EBV (GEBV). Пороги изменения частот аллелей значительно различались при GS (0.167–0.198) и BLUP (0.105–0.126). Эти результаты показывают, что в равных условиях при GS степень давления отбора гораздо выше, чем при использовании BLUP.

Благодаря использованию молекулярно-генетических инструментов, в формировании количественных призна-

ков появилось больше ясности, и, следовательно, молекулярные маркеры помогут предсказать генетическую ценность птицы более точно (Dekkers, 2004) и увеличить генетический прогресс. После разработки сравнительно недорогих и надежных методик генотипирования, особенно нового поколения (Pértille et al., 2016), такой подход стал возможен в практической селекции (Wang et al., 2009).

Направленный отбор оказывает влияние на гетерозиготность популяции. Большинство методов геномного анализа, разработанных для оценки аллельного разнообразия, основаны на расчете частот определенных аллелей (Elferink et al., 2012), а также на неравновесии по сцеплению (Ennis, 2007). Уже ранние исследования показали, что частоты желательных аллелей, а также аллели в соседних регионах возрастают с течением времени, когда популяция подвергается отбору (Smith, Haigh, 1974). Этот процесс может увеличить возможность достоверного выявления связи SNP-маркера с количественным признаком. Обнаружение таких связей в нескольких поколениях и в референтной популяции дает возможность вычислять прогноз относительно племенной ценности родителей и будущих потомков.

Геномные исследования полезны для изучения закономерностей изменения ДНК в свете генетической основы формирования фенотипических признаков. К настоящему времени имеется много сообщений об ассоциации между генотипами и фенотипами у кур. Наблюдалась связь некоторых SNP разных пород с такими признаками, как вес тела (Sharma et al., 2008; Bai et al., 2012), ранняя и поздняя смертность (Livant et al., 2007), межмышечное отложение жира (Zhang et al., 2012), масса брюшного жира и толщина подкожного жира (Liu et al., 2006), частота заболеваний (Ewald et al., 2011).

Неравновесие по сцеплению определяется как неслучайная ассоциация аллелей двух или более локусов (Qanbari et al., 2010) и является полезным инструментом в области генетики и эволюционной биологии, а также для понимания уровня инбридинга (García-Gómez et al., 2012) и генетических характеристик популяций животных (Porto-Neto et al., 2014). Завершение первого проекта куриного генома сделало возможным развитие и использование SNP-маркеров высокой плотности (Kranis et al., 2013). Появление чипов с высокой плотностью SNP-маркеров облегчило оценку LD (Hillier et al., 2004). Относительно небольшая стоимость чипов низкой плотности привела к широкому использованию их в исследованиях. Так, чип Illumina SNP60K BeadChip для кур состоит из панели 57636 SNP (Groenen et al., 2011), которые нашли применение в анализе различных коммерческих (Qanbari et al., 2010) и генофондных популяций кур (Wragg et al., 2012). Оценка LD полезна в анализе малочисленных популяций кур для определения эволюционной истории и расчета генетических параметров популяций, особенно при отсутствии племенных записей (Andreescu et al., 2007; Lu et al., 2012). Точная характеристика неравновесия по сцеплению внутри и между популяциями играет важную роль в генетических исследованиях домашних птиц, так как лежит в основе всех форм картирования генов и является важным параметром при проектировании маркерных панелей. В исследовании (Aerts et al., 2007) показаны су-

щественные различия в степени LD между популяциями, причем у яичных пород имеет место более высокая степень LD по сравнению с мясными бройлерами (Heifetz et al., 2005; Andreescu et al., 2007). Различия в разнообразии между макро- и микрохромосомами по числу гаплотипов и частоте обменов гаплотипов были объяснены вкладом неодинаковой скорости рекомбинации в эти двух группах хромосом (Megens et al., 2009).

Оценка обмена гаплотипами между популяциями представляет интерес, поскольку может помочь в прогнозировании селекции (de Roos et al., 2008). Анализ обширных карт гаплотипов различных популяций (International HapMap Consortium, 2005, 2007) подтвердил организацию гаплотипов в гапоблоки. Выяснение структуры гапоблоков оказалось полезным для проектирования анализов результатов генотипирования SNP, которые фиксируют максимальное количество разнообразия гаплотипов (Gabriel et al., 2002). Конструкция карты гаплотипов генома для курицы важна для разработки анализа генотипирования в условиях высокой плотности SNP.

Результаты ассоциации SNP и признака в большой степени зависят как от наличия причинных, т. е. влияющих на фенотип, мутаций (SNP), так и от случайных сцеплений. Низкий уровень LD может быть аргументом для использования чипов с более высокой разрешающей способностью (Zhao et al., 2007). Прогресс в области секвенирования нового поколения и использование чипов с высокой плотностью генотипирования открывают более широкие возможности для выявления полиморфизмов и достижения точного прогнозирования в геномной селекции. Другим из подходов в изучении геномных ассоциаций является использование гибридной птицы межлинейного кросса вместо чистых линий (Fu et al., 2015). Он повышает эффективность поиска достоверных ассоциаций SNP с количественными признаками, что положительно сказывается на точности геномных оценок селекции и прогноза результатов скрещивания, даже с использованием чипа 60K. Поиск причинных полиморфизмов, так же как и надежный прогноз общей генетической ценности кандидатов для отбора, является одной из основных целей геномной селекции. Несмотря на различные цели, успех этих двух подходов зависит прежде всего от уровня неравновесия по сцеплению между маркерами и выявления причинных полиморфизмов (Zhao et al., 2007).

Макро- и микрохромосомы в геномной оценке

Известно, что у большинства видов птиц геном представлен макро- и микрохромосомами. У курицы пять первых макрохромосом (GGA 1–5) варьируют в размерах от 50 до 200 Mb, пять промежуточных хромосом (GGA 6–10) – в диапазоне от 20 до 40 Mb, в 28 микрохромосомах (GGA 11–38) объем в среднем составляет ~12 Mb и в самых маленьких – ~5 Mb и менее (Rao et al., 2011). В микрохромосомах имеется более высокое содержание GC-пар. Межгенные расстояния (включая размер интронов) на микрохромосомах меньше, что приводит к значительно более высокой плотности генов по сравнению с макрохромосомами. Расстояние между точками рекомбинации в микрохромосомах 50–100 kb/cM, что значительно меньше

по сравнению с макрохромосомами (~300 kb/cM). Отсюда LD не может быть одинаковым по всему геному.

Точность прогноза в геномной селекции

Исследование вклада генных (кодирующих) и негенных (некодирующих) регионов в обнаружении связей с фенотипическими проявлениями представляет большой интерес для использования в геномной селекции. До недавнего времени изучение геномных ассоциаций было сосредоточено на кодирующих генах, о чем свидетельствует появление секвенирования экзонов с разработкой специальных компьютерных программ (Cosart et al., 2014). Следует отметить, что генотипирование экзонов – менее дорогостоящий процесс, чем секвенирование целого генома.

В исследованиях (Abdollahi-Arpanahi et al., 2016) было проведено генотипирование чипами SNP600K Affymetrix и поиском ассоциации с рядом фенотипических признаков бройлеров. Последующий анализ шести геномных областей (межгенных, интронов, миссенс-районов, синонимичных кодонов, 5'- и 3'-нетранслируемых областей и регионов, которые расположены в 5 kb вверх и вниз от кодирующих генов) показал, что все геномные области имеют важное значение для оценки целевых признаков, а такой подход к изучению целого генома является лучшим инструментом для прогнозирования количественных признаков.

Конечно, класс синонимичных последовательностей, как правило, имеет наибольший вклад. Вне зависимости от изучаемого признака вклад геномной дисперсии доминирования к общей генетической изменчивости был незначительным, как и вклад каждого из геномных регионов к дисперсии доминирования. Тем не менее в общей сложности вклад доминантной дисперсии в общую генетическую изменчивость был гораздо ниже по сравнению с аддитивной дисперсией (Abdollahi-Arpanahi et al., 2016).

Самая низкая прогностическая способность была получена для класса миссенс геномных областей. Как известно, миссенс-мутация приводит к изменению кодона. С другой стороны, класс аннотированных синонимичных областей включает SNP, для которых замена одного основания на другой в кодирующей области не модифицирует аминокислоту. В целом имеющиеся результаты исследований свидетельствуют о том, что варианты некодирующих нуклеотидных последовательностей в геноме также очень важны для прогноза племенной ценности, и внимание не должно быть ограничено вариантами в пределах только белок-кодирующих областей. Вклад в прогноз класса межгенных регионов для признаков бройлеров был подтвержден в ряде работ. К тому же увеличение размера выборки может повысить мощность прогноза степени проявления количественных признаков (Fan et al., 2013; Morota et al., 2014). Таким образом, все генные и негенные регионы вносят свой вклад в фенотипическую вариабельность.

Данные Энциклопедии элементов ДНК (The ENCODE Project, 2012) показывают, что, учитывая многие транскрипционные факторы, метилирование ДНК, модификацию структуры хроматина и гистонов и другие регуляторные механизмы, можно считать, что около 80 % генома имеет биохимические функции. Тем не менее ДНК-последо-

вательности в межгенных участках считаются «темной материей», или «темной материей транскриптов», так как их роль по-прежнему неоднозначна. Проведенные исследования показали, что 43 % регионов в геноме, которые обнаруживаются при GWAS, указывают на межгенную локализацию (за пределами промотора и расшифрованных областей) и 45 % – на интроны (Hindorff et al., 2009). В то же время миссенс-кодона и промоторные области значительно обогащены признак-ассоциированными SNP, тогда как межгенных областей представлено значительно меньше (Kindt et al., 2013). С другой стороны, прогнозирование по анализу целого генома для предсказания генетической ценности индивидов основывается на эффекте всех расчетных вариантов одновременно. Так, выявлено, что генные регионы внесли существенный вклад в аддитивную генетическую изменчивость по сравнению с негенными регионами (Yang et al., 2011), так же как и классы миссенс и синонимичных геномных областей (Koufariotis et al., 2014). Миссенс-регионы неизменно характеризовались самой низкой воспроизводимостью, тогда как синонимичные регионы имели самую высокую воспроизводимость с точки зрения получения корреляций для прогноза (Do et al., 2015). Вероятно, вклад неаддитивной дисперсии к общей вариации незначителен, в то время как взаимодействие внутри и между локусами генома – широко распространенное явление.

Мультилокусные взаимодействия вносят значительный вклад в аддитивную дисперсию и не приводят к значительному увеличению неаддитивной генетической дисперсии, но если уровень гетерозиготности высок при анализе множества локусов, то эпистатические локусы объясняют большую часть неаддитивной дисперсии, хотя эпистатические эффекты могут влиять и на аддитивную дисперсию. Как правило, предполагают, что чем больше количество животных в референтной популяции и чем выше наследуемость отдельного признака, тем выше точность предсказания племенной ценности. Так, определена точность прогнозирования в зависимости от числа поколений предков, включенных в референтную популяцию линий (Weng et al., 2016). При этом были использованы записи 16 фенотипических признаков. Уровень точности прогнозирования племенной ценности увеличивался с увеличением числа тесно связанных поколений предков. Оптимальное число референтных поколений составляло 4 или более для признаков с высоким коэффициентом наследуемости. В среднем точность была выше с моделью BayesB, чем с BLUP (анализ родословных). Анализ данных показал, что точность геномного прогнозирования и BLUP может быть под влиянием наследуемости признака, характера фиксированных эффектов и степени аддитивных генетических взаимоотношений между фенотипом особей и кандидатов для отбора.

Таким образом, геномная точность прогнозирования зависит от плотности маркеров чипа (Meuwissen et al., 2001), числа животных в референтной популяции (Daetwyler et al., 2008; Hayes et al., 2009), размера и числа локусов количественных признаков, их уровня наследования (Daetwyler et al., 2010; Kizilkaya et al., 2010), а также от уровня неравновесия по сцеплению или связи между маркерами и локусами количественных признаков (Habier et al., 2010).

Включение данных о животных из прошлых поколений способно увеличить объем референтных данных. В отличие от BLUP, геномный GBLUP-прогноз, учитывая высокий LD между маркерами и QTL далеких поколений, вносит свой вклад в точность прогнозирования (Habier et al., 2007). Была проведена оценка влияния прошлых поколений на точность GEBV с использованием пошагового ssGBLUP-метода (Lourenco et al., 2014), где геномная матрица родства была объединена с аддитивной матрицей родства, полученной на основе записей племенного учета. Определяли влияние исключения поколений, которые могли влиять на снижение точности оценки. Удаление данных третьего и четвертого поколений не уменьшало заметно точность оценок.

Оптимизация геномного секвенирования нового поколения (NGS) по прописи Корнеллского университета (CornellGBS), основанная на платформе Illumina (Pértille et al., 2016), с предварительным использованием ферментов рестрикции *PstI* и *SbfI* позволила после фильтрации 134528 SNP выявить 67096 уникальных SNP, о 20.7 % из которых ранее не сообщалось. Такой подход показал высокую производительность, особенно в выявлении SNP в регионах экзонов и в микрохромосомах, с высокой экономической эффективностью. Использование этой методики открывает более широкие возможности для применения генотипирования в птицеводстве.

Проведен анализ данных высокой плотности SNP линии бройлеров для обнаружения низкого разнообразия областей генома, сформированных примерно в течение 70-летней селекции (Stainton et al., 2016). Идентифицировано семь регионов с нулевым разнообразием (гомозиготных районов). Большинство из них были очень малы и не содержали много генов. Кроме того, идентифицированы 15 регионов с возрастанием разнообразия от низкого уровня. Эти участки были крупнее и, как правило, включали несколько генов (в том числе *IGF1*, *GPD2*, *MTNR1A1*). Полученные результаты свидетельствуют о том, что идентификация областей нулевого разнообразия может быть использована для характеристики регионов при отборе. Регионы, показывающие закономерности разнообразия и согласующиеся с селективным всплеском, содержат ряд генов, которые являются функциональными кандидатами для участия в процессе развития бройлеров. При отсутствии других факторов положительный отбор, в конечном счете, может привести к появлению благотворных аллелей, которые закрепляются в популяции. Поэтому регионы с низким уровнем изменчивости могут указывать на действие положительного отбора и характеризовать цели селекции (Sabeti et al., 2002; Kim, Nielsen, 2004). Например, один из регионов на хромосоме 1 содержит ген инсулиноподобного фактора роста 1 (*IGF1*) (Zhou et al., 2005), регион на хромосоме 7 содержит ген 3-фосфат-дегидрогеназы глицерина 2 (*GPD2*), который связан с увеличением производства глицерина и накоплением жира в брюшной полости (Resnyk et al., 2013). Локальное уменьшение генетической изменчивости может быть следствием быстрой фиксации благотворных мутаций. Изучение таких достоверных находок предоставляет ценную информацию о геномных областях, несущих интересные гены, которые находились под селективным давлением. Дифференциация

различных генотипов поможет понять механизмы, которые привели к их фенотипической реализации. Общей стратегией геномной оценки является обнаружение достоверных маркеров для селекции путем сравнения образцов из различных популяций в результате поиска геномных областей с существенными генетическими различиями специфических признаков. Особый интерес представляет обнаружение достоверных значений в популяциях яичных кур с использованием программы hapFLK9 (Fariello et al., 2013), которая позволяет анализировать информацию о неравновесии по сцеплению в иерархической структуре популяций (Gholami et al., 2015). В результате исследования трех яичных пород с определением приблизительно 1 млн SNP обнаружен ряд гаплотипов и генов (в том числе *IGF-1R*, *AGRP* и *STAT5B*, *Sox10*). К тому же использование надежных статистических программ позволило снизить уровень ложных обнаружений.

Получены подтверждения, что скорость рекомбинации положительно коррелирует с нуклеотидным разнообразием, но не коррелирует с межвидовой дивергенцией (Rao et al., 2011). Так, выявлено, что изменение скорости рекомбинации объясняет более 30 % вариации в уровнях разнообразия среди 29 локусов (Mugal et al., 2013). Очевидно, естественный отбор – это основной фактор в формировании разнообразия молекулярных маркеров, включая SNP кур. Следовательно, есть основания предполагать, что местные уровни генетического разнообразия в геноме кур в основном определяются скоростью рекомбинации.

Импутация

Один из подходов для экономически эффективной реализации геномной селекции – оценка генотипа чипами с низкой плотностью маркеров. Для сравнения результатов с генотипом, полученным на чипах с высокой плотностью панели, применяют импутацию – метод перерасчета с соответствующими поправками. Информация, используемая для импутации, может состоять из сведений о неравновесии по сцеплению между маркерами, которые обнаруживаются в популяции в результате сегрегации и передачи сцепленных маркеров от родителей к потомству. В качестве альтернативы было предложено использовать чипы низкой плотности с равномерно разнесенными по геному SNP в сочетании с импутацией, чтобы оценить GEBV у кандидатов для использования в селекции (Habier et al., 2010). При таком подходе небольшое подмножество маркеров высокой плотности используется для оценки генотипа кандидатов в селекции.

Применение импутации значительно снижает затраты на генотипирование. Естественно, стоит вопрос о правомочности такой оценки и избежании ошибок. Проведенные исследования показали (Wang et al., 2013b), что геномный отбор может быть осуществлен путем генотипирования чипами с низкой плотностью маркеров и последующей импутацией с потерей точности менее чем на 6 %. Существует несколько программ, которые могут быть использованы для импутации генотипа, включая AlphaImpute (Hickey et al., 2011; Wang et al., 2013a) и Beagle (Browning B.L., Browning S.R., 2009). Средняя частота ошибок импутации генотипа для проверки особи определяется как среднее значение абсолютной разности

наблюдаемых и импутируемых генотипов (Zhang, Druet, 2010). Как было упомянуто, более высокая плотность SNP означает более высокую стоимость генотипирования, которая остается ключевым сдерживающим фактором в реализации GS в программах разведения животных. Импутация геномной информации стала стандартной практикой в современных генетических исследованиях с целью увеличения охвата генома и повышения точности GS и GWAS. Даже с небольшим числом животных в контрольной популяции может быть достигнута разумная точность расчетных данных (Heidaritabar et al., 2015). Высокая плотность SNP-генотипирования массивов является важным инструментом обнаружения генетических ассоциаций со сложными признаками и тонкой характеристикой локусов количественных признаков. В работе (Kranis et al., 2013) проведено генотипирование кур с помощью чипа 600K Affymetrix® Axiom® HD. По результатам секвенирования обнаружено около 196 млн предположительных SNP, из которых 1.8 млн были выбраны для генотипирования. Из них ~64 % SNP были полиморфными, со стабильным менделирующим наследованием. Окончательный массив включал 580954 SNP. Такое тонкое генотипирование будет полезным для GWAS, GS, картирования локусов количественных признаков, анализа генома для селекции и других геномных анализов. Важно, что при этих условиях можно осуществлять строгие критерии фильтрации, включающие частоту, локализацию в геноме и в структуре генов. При использовании таких методов имеется возможность более широкого охвата анализом микрохромосом.

Геномная оценка куриц и петухов

Для видов животных, таких как молочный скот, наибольшую выгоду получают от генотипирования производителей, в то время как коровы дают меньше потомства, а значит, их вклад в генетический прогресс ниже. В программах разведения цыплят-бройлеров петухи имеют меньше потомства по сравнению с быками, а курочки – гораздо больше, чем молочные коровы. Большинство производственных показателей у птиц регистрируется для обоих полов. Следовательно, в бройлерном птицеводстве более выгодно генотипирование обоих полов. Имеется информация о вкладе генотипов самцов и самок после обработки результатов генотипирования 15 723 бройлеров (Lourenco et al., 2014; Liu et al., 2015). Геномные оценки проведены в трех вариантах выборок: 4648 петухов, 8100 куриц и 12748 голов обоих полов. Можно отметить, что в случае использования референтной популяции одного пола наибольшую выгоду для молодых особей генотипированного поголовья получает птица того же пола. В целом генотипирование самцов и самок улучшает прогнозы всех молодых генотипированных особей, независимо от пола. Важной проблемой остается регистрация ложных или неопределенного уровня ценности ассоциаций с количественными признаками SNP и локусов в процессе геномной оценки (Brzyski et al., 2017). В разрешении таких задач главное значение приобретает использование оригинальных комплексов статистических обработок (Hormozdiari et al., 2014; Peterson et al., 2016).

Генетическую основу множественных фенотипов часто исследуют путем тестирования большой совокупности

гипотез, проверяющих существование ассоциации между каждым из признаков и сотнями тысяч генотипированных вариантов. В интересах интерпретируемости результаты часто суммируют, чтобы отчетность фокусировалась на вариантах, обнаруженных для связи с некоторыми фенотипами. Применение процедур контроля ложных ассоциаций (false discovery rate – FDR) по всему набору гипотез не позволяет контролировать скорость ложного обнаружения ассоциированных вариантов, а также ожидаемое значение средней доли ложного обнаружения фенотипов, на которые такие варианты влияют. Предлагаемые иерархические процедуры тестирования, позволяющие контролировать частоты ошибок, обеспечивают более надежную основу для идентификации вариантов с фенотипическими эффектами (Peterson et al., 2016).

Заключение

Технология геномной селекции на современном этапе развития имеет достаточный уровень для интенсивного внедрения в птицеводстве. Анализ маркеров и гаплотипов позволяет повышать точность племенной ценности куриц и петухов, регулировать генетическую гетерогенность, повышать скорость генетического прогресса. Совершенствование геномной селекции может идти по пути улучшения регистрации и математической обработки фенотипической и молекулярной базы данных, импутации и более глубокой оценки неравновесия по сцеплению.

Acknowledgments

This work was supported by the Russian Science Foundation, project 16-16-04060.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Abdollahi-Arpanahi R., Morota G., Valente B.D., Kranis A., Rosa G., Gianola D. Differential contribution of genomic regions to marked genetic variation and prediction of quantitative traits in broiler chickens. *Genet. Sel. Evol.* 2016;48:10. DOI 10.1186/s12711-016-0187-z.
- Aerts J., Megens H.J., Veenendaal T., Ovcharenko I., Crooijmans R., Gordon L., Stubbs L., Groenen M. Extent of linkage disequilibrium in chicken. *Cytogenet. Genome Res.* 2007;117(1-4):338-345. DOI 10.1159/000103196.
- Andreescu C., Avendano S., Brown S.R., Hassen A., Lamont S.J., Dekkers J.C. Linkage disequilibrium in related breeding lines of chickens. *Genetics.* 2007;177:2161-2169. DOI 10.1534/genetics.107.082206.
- Bai Y., Sun G., Kang X., Han R., Tian Y., Li H., Wei Y., Zhu S. Polymorphisms of the pro-opiomelanocortin and agouti-related protein genes and their association with chicken production traits. *Mol. Biol. Rep.* 2012;39(7):7533-7539. DOI 10.1007/s11033-012-1587-y.
- Browning B.L., Browning S.R. A unified approach to genotype imputation and haplotype-phase inference for large data sets of trios and unrelated individuals. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 84(2):210-223. DOI 10.1016/j.ajhg.2009.01.005.
- Brzyski D., Peterson Ch.B., Sobczyk P., Candès E.J., Bogdan M., Sabbati C. Controlling the rate of GWAS false discoveries. *Genetics.* 2017;205(1):61-75. DOI 10.1534/genetics.116.193987.
- Cosart T., Beja-Pereira A., Luikart G. EXONSAMPLER: a computer program for genome-wide and candidate gene exon sampling for targeted next generation sequencing. *Mol. Ecol. Resour.* 2014;14(6): 1296-1301. DOI 10.1111/1755-0998.12267.

- Daetwyler H.D., Pong-Wong R., Villanueva B. The impact of genetic architecture on genome-wide evaluation methods. *Genetics*. 2010; 185:1021-1031. DOI 10.1534/genetics.110.116855.
- Daetwyler H.D., Villanueva B., Woolliams J.A. Accuracy of predicting the genetic risk of disease using a genome-wide approach. *PLoS ONE*. 2008;3(10):e3395. DOI 10.1371/journal.pone.0003395.
- Dekkers J.C.M. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: strategies and lessons. *J. Anim. Sci.* 2004; 82(E-Suppl.):E313-E328.
- de Roos A.P.W., Hayes B.J., Spelman R.J., Goddard M.E. Linkage disequilibrium and persistence of phase in Holstein-Friesian, Jersey and Angus cattle. *Genetics*. 2008;179(3):1503-1512. DOI 10.1534/genetics.107.084301.
- Do D.N., Janss L.L., Jensen J., Kadarmideen H.N. SNP annotation-based whole genomic prediction and selection: an application to feed efficiency and its component traits in pigs. *J. Anim. Sci.* 2015;93:2056-2063. DOI 10.2527/jas.2014-8640.
- Elferink M.G., Megens H.J., Vereijken A., Hu X., Crooijmans R.P., Groenen M.A. Signatures of selection in the genomes of commercial and non-commercial chicken breeds. *PloS ONE*. 2012;7(2):e32720.
- Ennis S. Linkage disequilibrium as a tool for detecting signatures of natural selection. *Methods Mol. Biol.* 2007;376:59-70. DOI 10.1007/978-1-59745-389-9_5.
- Ewald S.J., Kapczynski D.R., Livant E.J., Suarez D.L., Ralph J., McLeod S., Miller C. Association of Mx1 Asn631 variant alleles with reductions in morbidity, early mortality, viral shedding, and cytokine responses in chickens infected with a highly pathogenic avian influenza virus. *Immunogenetics*. 2011;63:363-375. DOI 10.1007/s00251-010-0509-1.
- Fan W.L., Ng C.S., Chen C.F., Lu M.Y., Chen Y.H., Liu C.J., Wu S.M., Chen C.K., Chen J.J., Mao C.T., Lai Y.T., Lo W.S., Chang W.H., Li W.H. Genome-wide patterns of genetic variation in two domestic chickens. *Genome Biol. Evol.* 2013;5:1376-1392. DOI 10.1093/gbe/evt097.
- Fariello M.I., Boitard S., Naya H., SanCristobal M., Servin B. Detecting signatures of selection through haplotype differentiation among hierarchically structured populations. *Genetics*. 2013;193:929-941. DOI 10.1534/genetics.112.147231.
- Fu W., Dekkers J.C.M., Lee W.R., Abasht B. Linkage disequilibrium in crossbred and pure line chickens. *Genet. Sel. Evol.* 2015;47(1):11. DOI 10.1186/s12711-015-0098-4.
- Gabriel S.B., Schaffner S.F., Nguyen H., Moore J.M., Roy J., Blumenstiel B., Higgins J., DeFelice M., Lochner A., Faggart M., Liu-Cordero S.N., Rotimi C., Adeyemo A., Cooper R., Ward R., Lander E.S., Daly M.J., Altshuler D. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*. 2002;296(5576):2225-2229. DOI 10.1126/science.1069424.
- García-Gómez E., Sahana G., Gutiérrez-Gil B. Linkage disequilibrium and inbreeding estimation in Spanish Churra sheep. *BMC Genet.* 2012;13:43. DOI 10.1186/1471-2156-13-43.
- Gholami M., Reimer C., Erbe M., Preisinger R., Weigend A., Weigend S., Servin B., Simianer H. Genome scan for selection in structured layer chicken populations exploiting linkage disequilibrium information. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0130497. DOI 10.1371/journal.pone.0130497.
- Groenen M., Megens H.J., Zare Y., Warren W.C., Hillier L.W., Crooijmans R.P., Vereijken A., Okimoto R., Muir W.M., Cheng H.H. The development and characterization of a 60K SNP chip for chicken. *BMC Genomics*. 2011;12:274. DOI 10.1186/1471-2164-12-274.
- Habier D., Fernando R.L., Dekkers J.C.M. The impact of genetic relationship information on genome-assisted breeding values. *Genetics*. 2007;177(4):2389-2397. DOI 10.1534/genetics.107.081190.
- Habier D., Tetens J., Seefried F.R., Lichtner P., Thaller G. The impact of genetic relationship information on genomic breeding values in German Holstein cattle. *Genet. Sel. Evol.* 2010;42:5. DOI 10.1186/1297-9686-42-5.
- Hayes B.J., Bowman P.J., Chamberlain A.J., Goddard M.E. Invited review: genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. *J. Dairy Sci.* 2009;92:433-443. DOI 10.3168/jds.2008-1646.
- Heidaritabar M., Calus M., Vereijken A., Groenen M., Bastiaansen J. Accuracy of imputation using the most common sires as reference population in layer chickens. *BMC Genetics*. 2015;16:101. DOI 10.1186/s12863-015-0253-5.
- Heidaritabar M., Vereijken A., Muir W.M., Meuwissen T., Cheng H., Megens H.J., Groenen M.A., Bastiaansen J.W. Systematic differences in the response of genetic variation to pedigree and genome-based selection methods. *Heredity (Edinb.)*. 2014;13(6):503-513. DOI 10.1038/hdy.2014.55.
- Heifetz E.M., Fulton J.E., O'Sullivan N., Zhao H., Dekkers J.C., Soller M. Extent and consistency across generations of linkage disequilibrium in commercial layer chicken breeding populations. *Genetics*. 2005;171(3):1173-1181. DOI 10.1534/genetics.105.040782.
- Hickey J.M., Kinghorn B.P., Tier B., Wilson J.F., Dunstan N., van der Werf J.H. A combined long-range phasing and long haplotype imputation method to impute phase for SNP genotypes. *Genet. Sel. Evol.* 2011;43:12. DOI 10.1186/1297-9686-44-9.
- Hillier L.W., Miller W., Birney E., Warren W., Hardison R.C., Ponting C.P., Bork P., Burt D.W., Groenen M.A., Delany M.E., Dodgson J.B., Chinvala A.T., Clifton P.F., Clifton S.W., Delehaunty K.D. Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution. *Nature*. 2004;432:695-716. DOI 10.1038/nature03154.
- Hindorf L.A., Sethupathy P., Junkins H.A., Ramos E.M., Mehta J.P., Collins F.S., Manolio T.A. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106:9362-9367. DOI 10.1073/pnas.0903103106.
- Hormozdiari F., Kostem E., Kang Y., Pasaniuc B., Eskin E. Identifying causal variants at loci with multiple signals of association. *Genetics*. 2014;198:497-508. DOI 10.1534/genetics.114.167908.
- International HapMap Consortium: A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005;437:1299-1320. DOI 10.1038/nature04226.
- International HapMap Consortium: A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449:851-861. DOI 10.1038/nature06258.
- Johansson A.M., Pettersson M.E., Siegel P.B., Carlborg O. Genome-wide effects of long-term divergent selection. *PLoS Genet.* 2010; 6(11):e1001188. DOI 10.1371/journal.pgen.1001188.
- Kim Y., Nielsen R. Linkage disequilibrium as a signature of selective sweeps. *Genetics*. 2004;167(3):1513-1524. DOI 10.1534/genetics.103.025387.
- Kindt A.S., Navarro P., Semple C.A., Haley C.S. The genomic signature of trait-associated variants. *BMC Genomics*. 2013;14:108. DOI 10.1186/1471-2164-14-108.
- Kizilkaya K., Fernando R.L., Garrick D.J. Genomic prediction of simulated multibreed and purebred performance using observed fifty thousand single nucleotide polymorphism genotypes. *J. Anim. Sci.* 2010;88:544-551. DOI 10.2527/jas.2009-2064.
- Koufariotis L., Chen Y.P., Bolormaa S., Hayes B.J. Regulatory and coding genome regions are enriched for trait associated variants in dairy and beef cattle. *BMC Genomics*. 2014;15:436. DOI 10.1186/1471-2164-15-436.
- Kranis A., Gheyas A.A., Boschiero C., Turner F., Yu L., Smith S., Talbot R., Pirani A., Brew F., Kaiser P., Hocking P.M., Fife M., Salmon N., Fulton J., Strom T.M., Haberer G., Weigend S., Preisinger R., Gholami M., Qanbari S., Simianer H., Watson K.A., Woolliams J.A., Burt D.W. Development of a high density 600K SNP genotyping array for chicken. *BMC Genomics*. 2013;14:59. DOI 10.1186/1471-2164-14-59.
- Liu R., Lourenco D.A.L., Fragomeni B.O., Tsuruta S. Accuracy of estimated breeding values with genomic information on males, females, or both: an example on broiler chicken. *Genet. Sel. Evol.* 2015; 47:56. DOI 10.1186/s12711-015-0137-1.
- Liu R., Wang Y.C., Sun D.X., Yu Y., Zhang Y. Association between polymorphisms of lipoprotein lipase gene and chicken fat deposition. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* 2006;19(10):1409-1414. DOI 10.5713/ajas.2006.1409.

- Livant E.J., Avendano S., McLeod S., Ye X., Lamont S.J., Dekkers J.C., Ewald S.J. MX1 exon 13 polymorphisms in broiler breeder chickens and associations with commercial traits. *Anim. Genet.* 2007;38:177-179. DOI 10.1111/j.1365-2052.2007.01577.x.
- Lourenco D.A.L., Misztal I., Tsuruta S., Aguilar I., Lawlor T.J., Forini S., Weller J.I. Are evaluations on young genotyped animals benefiting from the past generations? *J. Dairy Sci.* 2014;97:3930-3942. DOI 10.3168/jds.2013-7769.
- Lu D., Sargolzaei M., Kelly M., Li C., Vander Voort G., Wang Z., Plastow G., Moore S., Miller S.P. Linkage disequilibrium in Angus, Charolais, and Crossbred beef cattle. *Front. Genet.* 2012;3:152. DOI 10.3389/fgene.2012.00152.
- Megens H.J., Crooijmans R.P., Bastiaansen J.W., Kerstens H.H., Coster A., Jalving R., Vereijken A., Silva P., Muir W.M., Cheng H.H., Hanotte O., Groenen M.A. Comparison of linkage disequilibrium and haplotype diversity on macro- and microchromosomes in chicken. *BMC Genet.* 2009;10:86. DOI 10.1186/1471-2156-10-86.
- Meuwissen T.H., Hayes B.J., Goddard M.E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics.* 2001;157(4):1819-1829.
- Morota G., Abdollahi-Arpanahi R., Kranis A. Genome-enabled prediction of quantitative traits in chickens using genomic annotation. *BMC Genomics.* 2014;15:109. DOI 10.1186/1471-2164-15-109.
- Mugal C.F., Nabholz B., Ellegren H. Genome-wide analysis in chicken reveals that local levels of genetic diversity are mainly governed by the rate of recombination. *BMC Genomics.* 2013;14:86. DOI 10.1186/1471-2164-14-86.
- Pértille F., Guerrero-Bosagna C., Henrique da Silva V., Boschiero C., da Silva Nunes J.R., Ledur M.C., Jensen P., Coutinho L.L. High-throughput and cost-effective chicken genotyping using next-generation sequencing. *Sci. Rep.* 2016;6:26929. DOI 10.1038/srep26929.
- Peterson C.B., Bogomolov M., Benjamini Y. Many phenotypes without many false discoveries: error controlling strategies for multi-trait association studies. *Genet. Epidemiol.* 2016;40(1):45-56. DOI 10.1002/gepi.21942.
- Porto-Neto L.R., Kijas J.W., Reverter A. The extent of linkage disequilibrium in beef cattle breeds using high-density SNP genotypes. *Genet. Sel. Evol.* 2014;46:22. DOI 10.1186/1297-9686-46-22.
- Qanbari S., Hansen M., Weigend S., Preisinger R., Simianer H. Linkage disequilibrium reveals different demographic history in egg laying chickens. *BMC Genet.* 2010;11:103. DOI 10.1186/1471-2156-11-103.
- Rao Y., Sun L., Nie Q. The influence of recombination on SNP diversity in chickens. *Hereditas.* 2011;148(2):63-69. DOI 10.1111/j.1601-5223.2010.02210.x.
- Resnyk C., Carre W., Wang X., Porter T.E., Simon J., Le Bihan-Duval E., Duclos M.J., Aggrey S.E., Cogburn L.A. Transcriptional analysis of abdominal fat in genetically fat and lean chickens reveals adipokines, lipogenic genes and a link between hemostasis and leanness. *BMC Genomics.* 2013;14:557. DOI 10.1186/1471-2164-14-557.
- Sabeti P.C., Reich D.E., Higgins J.M., Levine H.Z., Richter D.J., Schaffner S.F., Gabriel S.B., Platko J.V., Patterson N.J., McDonald G.J., Ackerman H.C., Campbell S.J., Altshuler D., Cooper R., Kwiakowski D., Ward R., Lander E.S. Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. *Nature.* 2002;419:832-837. DOI 10.1038/nature01140.
- Sharma P., Bottje W., Okimoto R. Polymorphisms in uncoupling protein, melanocortin 3 receptor, melanocortin 4 receptor, and pro-opiomelanocortin genes and association with production traits in a commercial broiler line. *Poult. Sci.* 2008;87:2073-2086. DOI 10.3382/ps.2008-00060.
- Smaragdov M.G. Genomic selection as a possible accelerator of traditional selection. *Russ. J. Genet.* 2009;45(6):633-636. DOI 10.1134/S1022795409060015.
- Smith J.M., Haigh J. The hitch-hiking effect of a favourable gene. *Genet. Res.* 1974;23(1):23-35. DOI 10.1017/S0016672308009579.
- Solberg T.R., Sonesson A.K., Woolliams J.A., Odegard J., Meuwissen T.H. Persistence of accuracy of genome-wide breeding values over generations when including a polygenic effect. *Genet. Sel. Evol.* 2009;41:53. DOI 10.1186/1297-9686-41-53.
- Stainton J.J., Charlesworth B., Haley C.S., Kranis A., Watson K., Wiener P. Use of high-density SNP data to identify patterns of diversity and signatures of selection in broiler chickens. *J. Anim. Breed. Genet.* 2016;46(1):37-49. DOI 10.1111/jbg.12228.
- The ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012;489:57-74. DOI 10.1038/nature11247.
- Wang C.L., Ding X.D., Wang J.Y., Liu J.F., Fu W.X., Zhang Z., Yin Z.J., Zhang Q. Bayesian methods for estimating GEBVs of threshold traits. *Heredity.* 2013a;110(3):213-219. DOI 10.1038/hdy.2012.65.
- Wang C., Habier D., Peiris B.L., Wolc A., Kranis A., Watson K.A., Avendano S., Garrick D.J., Fernando R.L., Lamont S.J., Dekkers J.C. Accuracy of genomic prediction using an evenly spaced, low-density single nucleotide polymorphism panel in broiler chickens. *Poultry Science.* 2013b;92(7):1712-1723. DOI 10.3382/ps.2012-02941.
- Wang J., Lin M., Crenshaw A., Hutchinson A., Hicks B., Yeager M., Berndt S., Huang W.Y., Hayes R.B., Chanock S.J., Jones R.C., Ramakrishnan R. High-throughput single nucleotide polymorphism genotyping using nanofluidic Dynamic Arrays. *BMC Genomics.* 2009;10:561. DOI 10.1186/1471-2164-10-561.
- Weng Z., Wolc A., Shen X., Fernando R.L., Dekkers J.C., Arango J., Settar P., Fulton J.E., O'Sullivan N.P., Garrick D.J. Effects of number of training generations on genomic prediction for various traits in a layer chicken population. *Genet. Sel. Evol.* 2016;48:22. DOI 10.1186/s12711-016-0198-9.
- Wolc A., Arango J., Settar P., Fulton J.E., O'Sullivan N.P., Preisinger R., Habier D., Fernando R., Garrick D.J., Dekkers J.C. Persistence of accuracy of genomic estimated breeding values over generations in layer chickens. *Genet. Sel. Evol.* 2011;43:23. DOI 10.1186/1297-9686-43-23.
- Wragg D., Mwacharo J., Alcalde J., Hocking P.M., Hanotte O. Analysis of genome-wide structure, diversity and fine mapping of Mendelian traits in traditional and village chickens. *Heredity.* 2012;109:6-18. DOI 10.1038/hdy.2012.9.
- Yakovlev A.F., Smaragdov M.G. A significant increase in the accuracy of estimation of the breeding value of animals in dairy cattle. *Zootekhnika = Zootechnics.* 2011;5:2-4. (in Russian)
- Yang J., Manolio T.A., Pasquale L.R., Boerwinkle E., Caporaso N., Cunningham J.M., de Andrade M., Feenstra B., Feingold E., Hayes M.G., Hill W.G., Landi M.T., Alonso A., Lettre G., Lin P., Ling H., Lowe W., Mathias R.A., Melbye M., Pugh E., Cornelis M.C., Weir B.S., Goddard M.E., Visscher P.M. Genome partitioning of genetic variation for complex traits using common SNPs. *Nat. Genet.* 2011;43:519-525. DOI 10.1038/ng.823.
- Zhang H., Hu X., Wang Z., Zhang Y., Wang S., Wang N., Ma L., Leng L., Wang S., Wang Q., Wang Y., Tang Z., Li N., Da Y., Li H. Selection signature analysis implicates the *PC1/PCSK1* region for chicken abdominal fat content. *PLoS ONE.* 2012;7(7):e40736. DOI 10.1371/journal.pone.0040736.
- Zhang Z., Druet T. Marker imputation with low-density marker panels in Dutch Holstein cattle. *J. Dairy Sci.* 2010;93:5487-5494. DOI 10.3168/jds.2010-3501.
- Zhao H., Nettleton D., Dekkers J.C.M. Evaluation of linkage disequilibrium measures between multi-allelic markers as predictors of linkage disequilibrium between single nucleotide polymorphisms. *Genet. Res.* 2007;89:91-96. DOI 10.1017/S0016672307008634.
- Zhou H., Mitchell A.D., McMurtry J.P., Ashwell C.M., Lamont S.J. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism associations with growth, body composition, skeleton integrity, and metabolic traits in chickens. *Poult. Sci.* 2005;84(2):212-219. DOI 10.1093/ps/84.2.212.