

Т. Е. Денискова¹, А. В. Доцев¹, С. Н. Петров¹, М. С. Форнара¹, Х. Рейер², К. Виммерс², Г. Брем^{1,3}, В. А. Багиров¹, Н. А. Зиновьева¹

Геномная характеристика межпородного семейства овец как основы для создания ресурсной популяции для идентификации QTL и генов-кандидатов, ассоциированных со скоростью роста

Аннотация. Идентификация локусов количественных признаков (QTL) и генов-кандидатов, ассоциированных с интенсивностью роста у овец, является важным элементом для ускорения селекционного прогресса и, соответственно, для наращивания производства отечественной баранины. Разработка и внедрение высокопроизводительных платформ для SNP генотипирования революционизировали область молекулярно-генетического анализа и вывели картирование QTL на новый уровень. Создание специальных ресурсных популяций для проведения полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) способствует повышению уровня точности и снижению возможности получения ложноположительных результатов. Целью нашей работы стал поиск QTL и генов-кандидатов, связанных с энергией роста овец, с помощью полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Для выполнения данной цели нами были заложены семейства на основе скрещивания пород с контрастным проявлением интересующего признака — быстро-растущей (катадин) и медленно-растущей (романовские матки). Для особей F1 создана база фенотипических признаков, в том числе данных по живой массе в возрасте 6, 42, 90, 180 и 270 дней. Родительские формы и особи F1 прогенотипированы с помощью ДНК-чипа высокой плотности *Ovine Infinium® HD SNP BeadChip* (Illumina, San Diego, CA). Генотипы были получены с помощью программы *Genome-Studio 2*. В *PLINK v1.09* проведен контроль качества генотипирования. Многомерное шкалирование (MDS-анализ) проведено на основе матрицы дистанций идентичности по состоянию (IBS). Генетическая сеть *Neighbour Net* построена в программе *SplitsTree 4.14.5*. Для анализа генетической структуры внутри семейства использовали программу *Admixture*. Результаты *Admixture* и MDS-анализа согласовались между собой: изучаемые животные четко распределились согласно своему происхождению, а именно: особи F1 располагались между бараном и матками. График *Neighbor Net* показал, что для большинства особей была характерна кластеризация по принципу мать-дочь, а не по породным группам. Следующим этапом нашей работы станет скрещивание животных F1 для получения ресурсной популяции с расщеплением признаков.

Ключевые слова: домашние овцы; SNP-маркеры; полногеномное генотипирование; F1; интенсивность роста.

Авторы:

Денискова Татьяна Евгеньевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; e-mail: hogarka@yandex.ru;

Доцев Арсен Владимирович — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник; e-mail: asnd@mail.ru;

Форнара Маргарет Сержевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; e-mail: margaretfornara@gmail.com;

Петров Сергей Николаевич — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; e-mail: citelek@gmail.com;

Рейер Хенри — доктор биологических наук, старший научный сотрудник; e-mail: reyer@fhn-dummerstorf.de;

Виммерс Клаус — доктор биологических наук, директор; e-mail: wimmers@fhn-dummerstorf.de;

Брем Готтфрид — доктор ветеринарных наук, иностранный член РАН, руководитель рабочей группы; e-mail: gottfried.brem@vetmeduni.ac.at;

Багиров Вугар Алиевич — доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией; e-mail: vugarbagirov@mail.ru;

Зиновьева Наталия Анатольевна — доктор биологических наук, академик РАН, директор; e-mail: n_zinovieva@mail.ru.

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научный центр животноводства — ВИЖ имени академика Л. К. Эрнста», 142132, Московская область, Городской округ Подольск, поселок Дубровицы, д. 60;

² Институт геномной биологии, Лейбницкий институт биологии сельскохозяйственных животных, Германия, г. Думмерсторф;

³ Институт животноводства и генетики, Ветеринарно-медицинский университет, Австрия, г. Вена.

Введение. В течение последних трех десятилетий в мировой овцеводческой отрасли наблюдается стремительный переход от шерстного к мясному производству. Данная тенденция обусловлена рядом причин. Во-первых, появление и стремительное развитие технологий получения дешевых искусственных волокон привело к кризису в текстильной промышленности, а именно, к сокращению шерстного производства и, следовательно, нерентабельности разведения специализированных шерстных пород. Во-вторых, с ростом численности мирового населения возрастает и потребность в увеличенном производстве полноценных источников продовольствия, одним из которых является баранина. Кроме того, следует отметить, что для многих регионов, непригодных для разведения крупного рогатого скота, овцы являются основным источником мясного сырья. В этой связи, широкую популярность получают скороспелые мясные породы и финальные кроссы овец.

В России также происходит переориентация отрасли овцеводства на производство баранины. Так, доля животных мясных пород в общем поголовье овец в РФ увеличилась с 10% в 1990 году до 44% в 2014, в то время как доля шерстных пород, напротив, уменьшилась с 90 до 56% [1]. Однако большинство отечественных пород овец являются медленнорастущими. В связи с этим, актуальным является выявление молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе формирования такого важного признака как интенсивность роста.

Картирование локусов количественных признаков (QTL) рассматривается в качестве перспективного подхода определения генетической изменчивости экономически значимых признаков на полногеномном уровне еще с начала 90-х гг. прошлого века. Методы идентификации QTL эволюционировали от применения микросателлитов на основе использования карт низкого разрешения [2] до высокопроизводительных платформ для генотипирования (ДНК-чипы).

С разработкой для домашних овец ДНК-чипов средней (OvineSNP50 BeadChip, содержащий 54241 SNP), а затем и высокой плотности (OvineSNP600 BeadChip, содержащий >600000 SNP) стало возможным исследование аутоматической изменчивости у овец по десяткам и сотням тысяч полиморфизмов, распределенных по всему геному. Это, в свою очередь, обеспечивает более высокую точность локализации QTL.

Идентификация локусов количественных признаков (QTL) и генов-кандидатов, влияющих на интенсивность роста, является необходимой предпосылкой для разработки программ маркерной селекции, направленных на ускоренное создание животных с повышенной интенсивностью роста. В настоящее время в базе данных QTL овец (Sheep QTLdb) [3] содержится информация о 1658 QTL для 225 различных признаков, в том числе о 59 QTL для признака интенсивности роста [4]. До настоящего времени опубликовано небольшое количество работ по идентификации QTL и соответствующих генов, ассоциированных с интенсивностью роста у овец, с использованием Ovine SNP50 BeadChip и высокоразрешающего GWAS-анализа [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Только в двух исследованиях было выполнено тонкое картирование QTL интенсивности роста на хромосомах OAR21 [5] и OAR6 [10].

Следует отметить, что до настоящего времени поиск QTL интенсивности роста овец выполнялся на случайных популяциях. Известно, что возможным недостатком использования таких популяций для картирования QTL является наличие ложноположительных ассоциаций. Было показано, что снижение степени ложноположительных результатов (FDR — false discovery rate) и улучшение точности картирования QTL может быть достигнуто использованием F2 ресурсных популяций [12]. В литературе имеется несколько примеров успешного картирования QTL интенсивности роста у различных видов сельскохозяйственных животных на основе GWAS анализа в F2 ресурсных популяциях [13, 14, 15, 16, 17]. На овцах F2 ресурсные популяции для поиска QTL интенсивности роста и соответствующих генов-кандидатов до настоящего времени не использовались.

Результативность картирования QTL на основе использования ресурсных популяций, во многом, определяется правильным выбором исходных пород для скрещивания. Наряду с контрастным проявлением картируемых признаков, они должны характеризоваться генетической однородностью и быть хорошо дифференцированы друг от друга.

Цель и методика исследований. Целью исследований явилась генетическая характеристика F1 генерации овец, полученной от скрещивания романовских ярок с баранами породы катадин, как основы создания ресурсной популяции для поиска QTL, ассоциированных с интенсивностью роста овец.

Выборка для генотипирования, представленная в настоящей работе, включала исходные родительские породы катадин (баран, $n=1$) и романовская (овцематки, $n=7$), и полученных от их скрещивания помесей F1 (ярки, $n=7$), которые в совокупности образовывали семейство. Для получения данных о фенотипах особей F1 взвешивали и брали ряд промеров, включая следующие: высота в холке, высота в крестце, высота спины, глубина груди, ширина груди за лопатками, ширина в маклоках, длина туловища, косая длина туловища, обхват пясти. Результаты тщательно фиксировались в электронном виде.

От особей исходных пород и помесей F1 были отобраны ушные выщипы, которые помещались в маркированные пробирки с раствором этилового спирта. Выделение ДНК проводили с помощью наборов «ДНК-Экстран-2» (ЗАО «Синтол») по протоколу производителя. Качество полученной ДНК оценивалось на основе проведения электрофореза в 1%-ном агарозном геле. Концентрация ДНК была измерена на флуориметре Qubit 2.0 (Invitrogen, США), а соотношение A260/A280 было установлено на спектрофотометре NanoDrop8000 (ThermoFisher Scientific, США).

Образцы ДНК были генотипированы с использованием ДНК-чипа Ovine Infinium® HD SNP Bead Chip (Illumina, San Diego, CA), который характеризуется высокой плотностью покрытия генома и позволяет анализировать до 600 тыс. SNPs. Генотипы были получены с помощью программы GenomeStudio 2 (Illumina, San Diego, USA).

Точность и эффективность SNP генотипирования сначала была оценена путем применения фильтров с пороговыми значениями 0.5 для GenCall (GC), показатель качества чтения SNP, и GenTrain (GT), характеризующим уровень кластеризации SNP [18]. Далее в программе PLINK v. 1.90 [19] были исключены SNP: (1) для которых менее 90% индивидуумов были генотипированы (-geno 0,1); (2) которые характеризовались частотой минорного аллеля (MAF) ниже 5% (-maf 0,05); (3) которые отклонялись от равновесия Харди-Вайнберга при $p < 10^{-6}$ (-hwe 1e-6); (4) которые

находились в неравновесии по сцеплению (-indep-pairwise 50 5 0.5). Кроме того, были исключены SNP, находящиеся на половых хромосомах.

Матрица дистанций идентичности по состоянию (IBS, identical-by-state), была создана в программе PLINK v1.09 и использована для проведения многомерного шкалирования (MDS-анализа), а также для создания генетической сети Neighbour Net в программе SplitsTree 4.14.5 [20].

Генетическую структуру внутри семейства анализировали с помощью программы Admixture [21] с последующей визуализацией в пакете R «rphelper» [22]. Создание исходных файлов осуществлялось с помощью среды R [23].

Результаты. Поскольку для создания ресурсных популяций с расщеплением интересующих признаков, пригодных для проведения картирования QTL, используются исходные породы с контрастными признаками, в качестве «родительских» формами были выбраны медленно растущие матки романовской породы, которые случались с бараном породы катадин с повышенной энергией роста. Отличительные признаки пород обобщены в табл. 1.

На рис. 1 продемонстрированы результаты многомерного шкалирования, отражающего распределение особей семейства в пространстве двух компонент. Как и предполагалось, особи F1 располагаются между бараном и матками. Интересным фактом явилось то, что первая компонента, отвечающая за 22,5% генетической изменчивости, четко отделяет романовских маток от катадина и помесных животных. Вероятно, это объясняется генетической отдаленностью романовской породы, что было показано в наших предыдущих исследованиях [24]. Кроме того, вторая компонента разделяет романовских маток на две группы с соответствующими потомками. Романовские матки для скрещивания были подобраны в племенном хозяйстве и являются неродственными животными. Тем не менее, подобное разделение может быть связано с наличием нескольких линий внутри породы.

Результаты анализа структуры внутри семейства (рис. 2) согласовались с данными, полученными в результате многомерного шкалирования.

Таблица 1. Характеристика контрастных признаков у исходных пород

Хозяйственно-полезный признак	Исходные породы	
	Романовская	Катадин
Основные целевые признаки		
Энергия роста	средняя	высокая
Мясная продуктивность	средняя	высокая
Дополнительные признаки		
Линька	не линяет	линяет
Многоплодие	высокое	среднее
Длина хвоста	короткий	длинный

В качестве наиболее вероятного числа популяций (K) принимали значение 2, так как животные F1 не являются самостоятельной популяцией. Как и ожидалось, изучаемые животные четко распределились согласно своему происхождению.

На рис. 3 представлена сеть Neighbor Net, характеризующая генетические взаимоотношения внутри семейства. Было выявлено, что матки и особи F1 не формируют единых кластеров по группам, соответственно. Для большинства особей характерна кластеризация по принципу мать-дочь.

Выводы. Рекомендации. Создание ресурсных популяций сельскохозяйственных животных, необходимых для точного картирования QTL, является длительным процессом и требует создания надежной базы фенотипических признаков как важного элемента для проведения полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). В настоящей работе представлены первые результаты по созданию модельной популяции, создаваемой на основе овец пород романовская и катадин, и предназначенной для картирования QTL и идентификации генов-кандидатов, ассоциированных с энергией роста овец. Проведенные исследования показали высокую степень генетической дифференциации исходных пород, что можно рассматривать как подтверждение правильного выбора исходных пород для скрещиваний. Следующим этапом исследования является получение животных F2 или возвратных кроссов с романовским бараном. В результате исследований ожидается выявление генов-кандидатов, которые найдут применение в рутинном тестировании животных, и, тем самым, позволят проводить селекционный отбор овец по интенсивности роста на овцеводческих предприятиях.

Рис. 3. Генетическая сеть взаимоотношений внутри изучаемого семейства на основе: KTDN — катадин (P, отец); RMNV — романовские матки (P, матери); F1 — первое поколение от скрещивания катадина и романовских овец

Исследования проведены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований проект № 17-29-08015 (Конкурс офи_м). При проведении исследований было использовано оборудование ЦКП «Биоресурсы и биоинженерия сельскохозяйственных животных» ФГБНУ ФНЦ ВИЖ им. Л. К. Эрнста. Благодарим ООО СХП «Катумы» за предоставление барана породы катадин для проведения скрещиваний

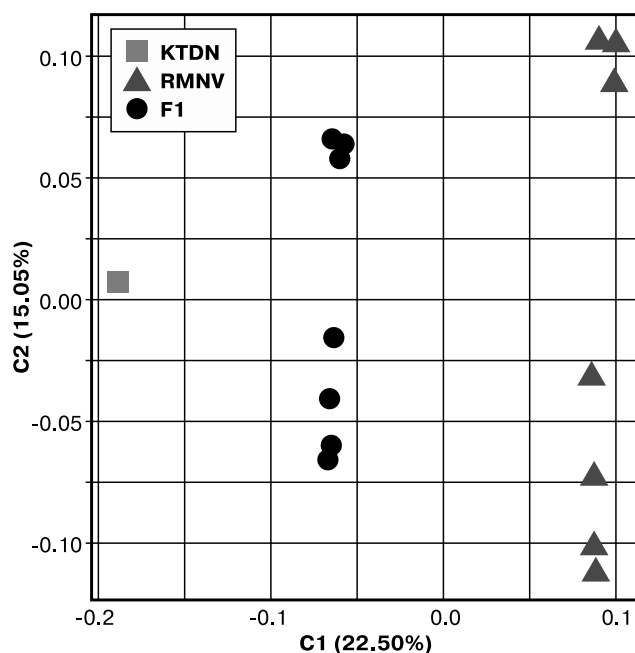


Рис. 1. MDS-анализ полученного семейства овец: KTDN — катадин (P, отец); RMNV — романовские матки (P, матери); F1 — первое поколение от скрещивания катадин x романовская овца; C1 — первая компонента; C2 — вторая компонента

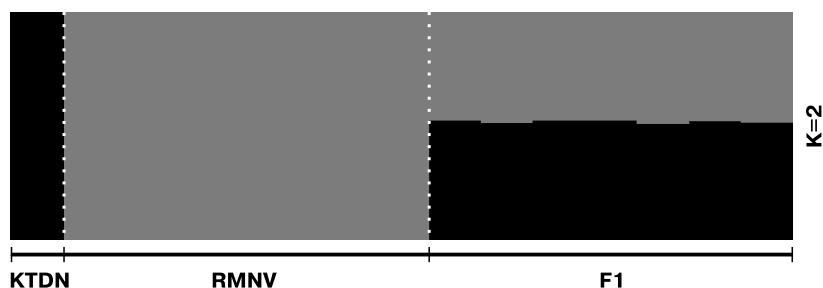
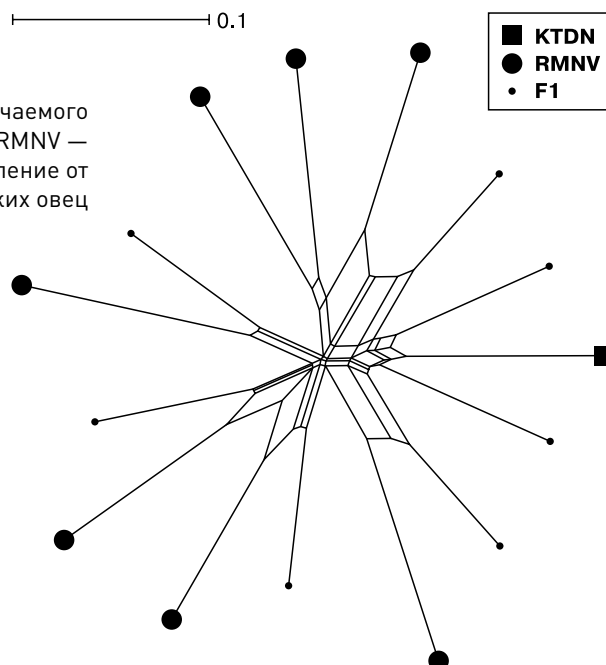


Рис. 2. Популяционная структура исследуемого семейства: KTDN — катадин (P, отец); RMNV — романовские матки (P, матери); F1 — первое поколение от скрещивания катадина x романовская овца; K — количество популяций



Литература

1. Lescheva M. Current state and perspectives of sheep breeding development in Russian modern economic conditions / M. Lescheva, A. Ivolga // *Economics of Agriculture*. — 2015. — № 62. — P. 467–480.
2. Solter M. Strategies to assess structural variation in the chicken genome and its associations with biodiversity and biological performance / M. Solter, S. Weigend, M. N. Romanov, J. C. Dekkers, S. J. Lamont // *Poult Sci*. — 2006. — № 85. — P. 2061–2078.
3. Hu Z. L. Animal QTLdb: an improved database tool for livestock animal QTL/association data dissemination in the post-genome era / Z. L. Hu, C. A. Park, X. L. Wu, J. M. Reecy // *Nucleic Acids Res*. — 2013. — № 41(Database issue). — P. — D871–879.
4. URL: <https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA/index>.
5. Jonas E. Genome-wide association study and fine mapping of QTL on OAR 21 for body weight in sheep / E. Jonas, P. C. Thomson, H. W. Raadsma // *In Proceeding of the 9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production: 1–6 August 2010; Leipzig*. 2010.
6. Riggio V. Genome-wide association and regional heritability mapping to identify loci underlying variation in nematode resistance and body weight in Scottish Blackface lambs / V. Riggio, O. Matika, R. Pong-Wong, M. J. Stear, S. C. Bishop // *Heredity (Edinb)*. — 2013. — № 110. — P. 420–429.
7. Gonzalez M. V. A divergent Artiodactyl MYADM-like repeat is associated with erythrocyte traits and weight of lamb weaned in domestic sheep / M. V. Gonzalez, M. R. Mousel, D. R. Herndon, Y. Jiang, B. P. Dalrymple, J. O. Reynolds, W. C. Johnson, L. M. Herrmann-Hoesing, S. N. White // *PLoS One*. — 2013. — № 8(8). — P. e74700.
8. Zhang L. Genome-wide association studies for growth and meat production traits in sheep / L. Zhang, J. Liu, F. Zhao, H. Ren, L. Xu, J. Lu, S. Zhang, X. Zhang, C. Wei, G. Lu, Y. Zheng, L. Du // *PLoS One*. — 2013. — № 8(6). — P. e66569.
9. Wang H. Genome-Wide Specific Selection in Three Domestic Sheep Breeds / H. Wang, L. Zhang, J. Cao, M. Wu, X. Ma, Z. Liu, R. Liu, F. Zhao, C. Wei, L. Du // *PLoS One*. — 2015. — №10 (6). — P. e0128688.
10. Al-Mamun H. A. Genome-wide association study of body weight in Australian Merino sheep reveals an orthologous region on OAR6 to human and bovine genomic regions affecting height and weight / H. A. Al-Mamun, P. Kwan, S. A. Clark, M. H. Ferdosi, R. Tellam, C. Gondro // *Genetics, Selection, Evolution*. — 2015. — № 47(1). — P. 66.
11. Fossat N. Conditional restoration and inactivation of Rbm47 reveal its tissue-context requirement for viability and growth / N. Fossat, T. Radziewicz, V. Jones, K. Tourle, P. P. L. Tam // *Genesis*. — 2016. — № 54(3). — P. 115–122.
12. Ledur M.C. Large-scale SNP genotyping in crosses between outbred lines: how useful is it? / M. C. Ledur, N. Navarro, M. Perez-Enciso // *Heredity*. — 2010. — № 105. — P. 173–182.
13. Gu X. Genome-Wide Association Study of Body Weight in Chicken F2 Resource Population / X. Gu, C. Feng, L. Ma, C. Song, Y. Wang, Y. Da // *PLoS ONE*. — 2011. — № 6(7). — P. e21872.
14. Alexander L. J. Quantitative trait loci with additive effects on palatability and fatty acid composition of meat in a Wagyu–Limousin F2 population / L. J. Alexander, M. D. MacNeil, T. W. Geary, W. M. Snelling, D. C. Rule, J. A. Scanga // *Animal Genetics*. — 2007. — № 38. — P. 506–513.
15. Houston R. D. A QTL affecting daily feed intake maps to chromosome 2 in pigs / R. D. Houston, C. S. Haley, A. L. Archibald, K. A. Rance // *Mamm Genome*. — 2005. — № 16. — P. 464–470.
16. Qiao R. Genome-wide association analyses reveal significant loci and strong candidate genes for growth and fatness traits in two pig populations / R. Qiao, J. Gao, Z. Zhang, L. Li, X. Xie, Y. Fan, L. Cui, J. Ma, H. Ai, J. Ren, L. Huang // *Genet Sel Evol*. — 2015. — № 47(1). — P 17.
17. Ji J. Genome-wide association study identifies 22 new loci for body dimension and body weight traits in a White Duroc×Erhualian F2 intercross population / J. Ji, L. Zhou, Y. Guo, L. Huang, J. Ma // *Asian-Australas J Anim Sci*. — 2017. — № 30(8). — P. 1066–1073.
18. Fan J. B. Highly parallel SNP genotyping / J. B. Fan, A. Oliphant, R. Shen et al. // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. — 2003. — №68. — P. 69–78.
19. Purcell S. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / S. Purcell, B. Neale, K. Todd-Brown et al. // *Am J Hum Genet*. — 2007. — № 81(3). — P. 559–575.
20. Huson D. H. Application of Phylogenetic Networks in Evolutionary Studies / D. H. Huson, D. Bryant // *Molecular Biology and Evolution*. — 2006. — № 23(2). — P. 254–267.
21. Alexander D. H. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals / D. N. Alexander, J. Novembre, K. Lange // *Genome Res*. — 2009. — № 19. — P. 1655–1664.
22. Francis R. M. POPHELPER: An R package and web app to analyse and visualise population structure / R. M. Francis // *Mol Ecol Resour*. — 2017. — № 17. — P. 27–32.

23. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2012.
24. Deniskova T. E. Population structure and genetic diversity of 25 Russian sheep breeds based on whole-genome genotyping / T. E. Deniskova, A. V. Dotsev, M. I. Selionova, E. Kunz, I. Medugorac, H. Reyer, K. Wimmers, M. Barbato, A. A. Traspov, G. Brem, N. A. Zinovieva // Genet Sel Evol. — 2018. — № 50(1). — P. 29.

Deniskova T.¹, Dotsev A.¹, Fornara M.¹, Petrov S.¹, Reyer X.², Wimmers K.², Brem G.^{1,3}, Bagirov V. A.¹, Zinovieva N.¹

Genomic characteristics of the crossbreed sheep family as the basis for creating a resource population for identification of QTL and candidate genes associated with growth rate

Abstract. *Identification of quantitative trait loci (QTL) and candidate genes associated with growth rate in sheep is an important element for accelerating the breeding progress and, consequently, for increasing the production of mutton. The development and implementation of high-throughput SNP genotyping arrays revolutionized field of molecular genetic analysis and brought QTL mapping to a new level. The creation of specific resource populations to conduct genome wide associative studies (GWAS) increases level of accuracy and reduces the false positive degree. The aim of our work is a search for QTL and candidate genes associated with energy of growth of sheep, using genome wide associative studies (GWAS). We crossed fast-growing Katahdin ram with slow-growing (Romanov's ewes) to obtain F1. We established a data base of phenotypic traits including live weight at the age of 6, 42, 90, 180 and 270 days for F1 sheep. Parents and F1 individuals were genotyped with high-density DNA chip Ovine Infinium® HD SNP BeadChip (Illumina, San Diego, CA). Genotypes were obtained using GenomeStudio 2 software. Quality filtering of SNPs was performed in PLINK v1.09. Multidimensional scaling (MDS analysis) was based on identity -by-state matrix (IBS). Neighbour Net graph was created using SplitsTree 4.14.5 software. To analyze genetic structure within the sheep family, the Admixture program was used. The Admixture and MDS results were consistent: studied animals were clearly distributed according to their origin, namely: F1 individuals were located between the ram and ewes. The Neighbor Net graph showed that most individuals were clustered rather as the mother and daughter than breed groups. The next stage of our work is the crossing of F1 animals to obtain a resource population with splitting traits.*

Key words: domestic sheep; SNP markers; whole genome genotyping; F1; growth rate.

Authors:

Deniskova T. — PhD (Biol. Sci), senior researcher; e-mail: horarka@yandex.ru;

Dotsev A. — PhD (Biol. Sci) leading researcher; e-mail: asnd@mail.ru;

Fornara M. — PhD (Biol. Sci); e-mail: margaretfornara@gmail.com;

Petrov S. — PhD (Biol. Sci), senior researcher; e-mail: citelekle@gmail.com;

Reyer H. — Dr. rer. nat., senior researcher; e-mail: reyer@fhn-dummerstorf.de;

Wimmers K. — Prof. Dr. rer. nat., Director; e-mail: wimmers@fhn-dummerstorf.de;

Brem G. — Prof. Dr. med. vet. habil, Foreign Member of RAS Head of the Working Group; e-mail: gottfried.brem@vetmeduni.ac.at;

Bagirov V. A. — Dr. Habil. (Biol. Sci.), Corresponding Member of RAS, Head of Laboratory; e-mail: vugarbagirov@mail.ru;

Zinovieva N. — Dr. Habil. (Biol. Sci.), Academician of RAS, Director; e-mail n_zinovieva@mail.ru.

¹ L. K. Ernst Federal Science Center for Animal Husbandry, Dubrovitz Estate, Podolsk District, Moscow Region, Podolsk 142132, Russia;

² Institute of Genome Biology, Leibniz Institute for Farm Animal Biology (FBN), Wilhelm-Stahl-Allee 2, 18196 Dummerstorf, Germany;

³ Institute of Animal Breeding and Genetics, University of Veterinary Medicine Vienna, Veterinärplatz 1, 1210, Vienna, Austria

References

1. Lescheva M. Current state and perspectives of sheep breeding development in Russian modern economic conditions / M. Lescheva, A. Ivolga // *Economics of Agriculture*. — 2015. — № 62. — P. 467–480.
2. Soller M. Strategies to assess structural variation in the chicken genome and its associations with biodiversity and biological performance / M. Soller, S. Weigend, M. N. Romanov, J. C. Dekkers, S. J. Lamont // *Poult Sci*. — 2006. — № 85. — P. 2061–2078.
3. Hu Z. L. Animal QTLdb: an improved database tool for livestock animal QTL/association data dissemination in the post-genome era / Z. L. Hu, C. A. Park, X. L. Wu, J. M. Reecy // *Nucleic Acids Res*. — 2013. — № 41(Database issue). — P. D871–879.
4. URL: <https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA/index>.
5. Jonas E. Genome-wide association study and fine mapping of QTL on OAR 21 for body weight in sheep / E. Jonas, P. C. Thomson, H. W. Raadsma // In *Proceeding of the 9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*: 1–6 August 2010; Leipzig. 2010.
6. Riggio V. Genome-wide association and regional heritability mapping to identify loci underlying variation in nematode resistance and body weight in Scottish Blackface lambs / V. Riggio, O. Matika, R. Pong-Wong, M. J. Stear, S. C. Bishop // *Heredity (Edinb)*. — 2013. — № 110. — P. 420–429.
7. Gonzalez M. V. A divergent Artiodactyl MYADM-like repeat is associated with erythrocyte traits and weight of lamb weaned in domestic sheep / M. V. Gonzalez, M. R. Mousel, D. R. Herndon, Y. Jiang, B. P. Dalrymple, J. O. Reynolds, W. C. Johnson, L. M. Herrmann-Hoesing, S. N. White // *PLoS One*. — 2013. — № 8(8). — P. e74700.
8. Zhang L. Genome-wide association studies for growth and meat production traits in sheep / L. Zhang, J. Liu, F. Zhao, H. Ren, L. Xu, J. Lu, S. Zhang, X. Zhang, C. Wei, G. Lu, Y. Zheng, L. Du // *PLoS One*. — 2013. — № 8(6). — P. e66569.
9. Wang H. Genome-Wide Specific Selection in Three Domestic Sheep Breeds / H. Wang, L. Zhang, J. Cao, M. Wu, X. Ma, Z. Liu, R. Liu, F. Zhao, C. Wei, L. Du // *PLoS One*. — 2015. — № 10(6). — P. e0128688.
10. Al-Mamun H. A. Genome-wide association study of body weight in Australian Merino sheep reveals an orthologous region on OAR6 to human and bovine genomic regions affecting height and weight / H. A. Al-Mamun, P. Kwan, S. A. Clark, M. H. Ferdosi, R. Tellam, C. Gondro // *Genetics, Selection, Evolution*. — 2015. — № 47(1). — P. 66.
11. Fossat N. Conditional restoration and inactivation of Rbm47 reveal its tissue-context requirement for viability and growth / N. Fossat, T. Radziewicz, V. Jones, K. Tourle, P. P. L. Tam // *Genesis*. — 2016. — № 54(3). — P. 115–122.
12. Ledur M.C. Large-scale SNP genotyping in crosses between outbred lines: how useful is it? / M. C. Ledur, N. Navarro, M. Perez-Enciso // *Heredity*. — 2010. — № 105. — P. 173–182.
13. Gu X. Genome-Wide Association Study of Body Weight in Chicken F2 Resource Population / X. Gu, C. Feng, L. Ma, C. Song, Y. Wang, Y. Da // *PLoS ONE*. — 2011. — № 6(7). — P. e21872.
14. Alexander L. J. Quantitative trait loci with additive effects on palatability and fatty acid composition of meat in a Wagyu–Limousin F2 population / L. J. Alexander, M. D. MacNeil, T. W. Geary, W. M. Snelling, D. C. Rule, J. A. Scanga // *Animal Genetics*. — 2007. — № 38. — P. 506–513.
15. Houston R. D. A QTL affecting daily feed intake maps to chromosome 2 in pigs / R. D. Houston, C. S. Haley, A. L. Archibald, K. A. Rance // *Mamm Genome*. — 2005. — № 16. — P. 464–470.
16. Qiao R. Genome-wide association analyses reveal significant loci and strong candidate genes for growth and fatness traits in two pig populations / R. Qiao, J. Gao, Z. Zhang, L. Li, X. Xie, Y. Fan, L. Cui, J. Ma, H. Ai, J. Ren, L. Huang // *Genet Sel Evol*. — 2015. — № 47(1). — P. 17.
17. Ji J. Genome-wide association study identifies 22 new loci for body dimension and body weight traits in a White Duroc×Erhualian F2 intercross population / J. Ji, L. Zhou, Y. Guo, L. Huang, J. Ma // *Asian-Australas J Anim Sci*. — 2017. — № 30(8). — P. 1066–1073.
18. Fan J. B. Highly parallel SNP genotyping / J. B. Fan, A. Oliphant, R. Shen et al. // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. — 2003. — № 68. — P. 69–78.
19. Purcell S. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses / S. Purcell, B. Neale, K. Todd-Brown et al. // *Am J Hum Genet*. — 2007. — № 81(3). — P. 559–575.
20. Huson D. H. Application of Phylogenetic Networks in Evolutionary Studies / D. H. Huson, D. Bryant // *Molecular Biology and Evolution*. — 2006. — № 23(2). — P. 254–267.
21. Alexander D. H. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals / D. N. Alexander, J. Novembre, K. Lange // *Genome Res*. — 2009. — № 19. — P. 1655–1664.
22. Francis R. M. POPHELPER: An R package and web app to analyse and visualise population structure / R. M. Francis // *Mol Ecol Resour*. — 2017. — № 17. — P. 27–32.
23. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. 2012.
24. Deniskova T. E. Population structure and genetic diversity of 25 Russian sheep breeds based on whole-genome genotyping / T. E. Deniskova, A. V. Dotsev, M. I. Selionova, E. Kunz, I. Medugorac, H. Reyer, K. Wimmers, M. Barbato, A. A. Traspov, G. Brem, N. A. Zinovieva // *Genet Sel Evol*. — 2018. — № 50(1). — P. 29.