

DOI: 10.1360/yc-007-0393

鸡单核苷酸多态性与高清晰度 QTL 图谱的构建

饶友生^{1,2}, 张细权¹

1. 华南农业大学动物科学学院, 广州 510642;
2. 江西教育学院, 南昌 330029

摘要: 作为一种重要的经济动物和模式动物, 鸡 SNP 多样性的研究以及鸡主要经济性状 QTL 定位的研究近年来成绩斐然。文章综述了上述研究成果, 并就 SNP 标记在鸡 QTL 精细定位方面的研究前景进行了展望。

关键词: 鸡; 单核苷酸多态性; QTL; 图谱

Single nucleotide polymorphisms and fine mapping QTL in chickens

RAO You-Sheng^{1,2}, ZHANG Xi-Quan¹

1. College of Animal Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China;
2. College of Science, Jiangxi Education Institute, Nanchang 330029, China

Abstract: As an important economically animal and a model animal, a great of progress of SNP diversity and QTL mapping in chickens have been made in recent years. The present paper not only summarized these achievements but also commanded an extensive view about the fine mapping of QTL by the use of SNP marker.

Keywords: chickens; SNP; QTL; mapping

遗传变异是生命的基本特征, 而DNA序列的变异又是所有基因组的一个基本特征。在人类基因组的研究中发现, 平均 1,000 个碱基可能出现一次单碱基差异, 这种差异被称作单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs), 它是基因组中最为普遍的一种变异(占有已知多态性的 90%以上)。这种变异可由单个碱基的转换(transition)或颠换(transversion)所引起, 也可由碱基的插入(insertion)或缺失(deletion)所至。SNP在整个基因组中的分布是不均匀的。人类遗传学的研究表明, SNP在编码区的分布一般为非编码区的 1/5。分布在编码区中的 SNP称作cSNP(coding SNPs, cSNPs)。cSNP包括同义cSNP(synonymous cSNPs)和非同义cSNP(non-synonymous cSNP)。前者是指SNP的变异并不引起其所

表达的蛋白质序列的改变; 后者的情况正好相反, DNA序列的改变引起了蛋白质序列的改变, 从而影响了蛋白质的生理功能。因此, 这种变异常常是导致生物性状改变的直接原因。部分SNP分布在基因表达的调控序列中, 其多态性称功能多态性(functional polymorphism)。SNP的功能多态性同样也是遗传学家们关注的热点。SNP标记和其他遗传标记(如限制性酶切片长度多态、微卫星标记等)相比具有两个显著特点^[1]: 其一, SNP在基因组中为双等位基因, 在任何群体中其等位基因的频率都可准确地估算出来; 其二, SNP在基因组中的分布最为广泛, 有最为丰富的遗传多样性, 而且许多SNP和生物性状的变异相关联, 其本身即是遗传变异研究的候选位点。

收稿日期: 2006-08-02; 修回日期: 2006-10-24

基金项目: 国家重大基础研究规划(973 计划)项目(编号: 2006CB102100)资助[Supported by Major Project of Chinese National Program for Fundamental Research and Development (No. 2006CB102100)]

作者简介: 饶友生(1965—), 男, 江西人, 博士, 副教授, 研究方向: 分子遗传。E-mail: rys8323571@yahoo.com.cn

通讯作者: 张细权(1963—), 男, 广东人, 博士生导师, 教授, 研究方向: 分子遗传与育种。E-mail: xqzhang@scau.edu.cn

QTL(quantitative trait loci, QTL)定位是近年来遗传学研究的一个重要内容。根据不同的遗传标记,不同的研究群体和复杂的实验设计,运用标记-连锁分析可将QTL成功地定位到染色体的某一特定区域。随着各种遗传标记特别是SNP在基因组上覆盖密度的增加以及统计方法的日益完善,QTL图谱的清晰度得到了显著的提高。在人类复杂遗传病的研究中,一些QTL定位的精确度达到 0.5 cM,部分基因已经成功克隆^[2,3]。

鸡作为一种重要的经济动物和模式动物,其SNP的多样性以及QTL定位的研究受到了研究者普遍的关注。从单个功能基因到全基因组水平,SNP的多样性、SNP的功能鉴定及其分子进化机制的探讨正在逐步深入。鸡QTL定位的研究主要集中在和人类生活密切相关的一些经济性状。虽然图谱的清晰度还不足以实现基因的功能鉴定和图位克隆,但随着研究的逐步深入,我们有望更深刻地理解数量性状的遗传规律,更好地把实验研究应用于鸡的选育实践中。

1 鸡单核苷酸多态性

相对于人的基因组,鸡的基因组的一个显著特征是SNP的密度大。Wong等^[4]通过3个品种的家鸡(Broiler, Layer and Chinese Silkie)与红色原鸡(Red Jungle Fowl, RJF)基因组全系列相比较,构建了鸡的SNP图谱。其中,DNA序列总变异数超过310万个,SNP的总数超过280万个(Chick VD数据库提供的资料是:系列总变异数为3,119,698,SNP的总数为2,833,578)。鸡的群体规模大,品种众多,实际存在的SNP总数可能远远超过这个数字。在鸡的基因组中(不包含多态性非常贫乏的W染色体),SNP的平均密度为5个/kb,约为人和犬的5~6倍,猩猩的3倍。其中在内含子区域的平均密度为5.70个/kb,外显子为2.11个/kb,5'UTR为3.45个/kb,3'UTR3.44个/kb。通过进一步的分析作者认为,3个品种的家鸡与红色原鸡相比较,SNP的多样性并无显著差别,绝大多数的SNP应该源于驯养以前。对于这个群体在最初驯养时曾经经历过非常严厉的瓶颈效应,导致多样性大量流失的事实,作者的解释是,驯养后的家鸡与野生品种的广泛杂交以及鸡染色体的高重组率是其在较短的时间内多样性得以迅速恢复的重要原因。

Sundstrom等^[5]选取了10个高度分化的家鸡品

系,对常染色体和性染色体的核苷酸的多样性进行了比较研究。其中常染色体上选取了14个内含子(8,361 bp),Z染色体上选取了13个内含子(6,856 bp)。研究发现,常染色体上的内含子每39 bp出现一个分离位点;而Z染色体上的内含子每156 bp出现一个分离位点。常染色体的核苷酸多样性约为Z染色体的核苷酸多样性的3~4倍。这种差异部分的原因可能是由于鸡的雄性有效规模群体较小。更可能的原因是选择的结果,特别是选择性清除(selective sweep)。由于Z染色体的重组率较低,因此遗传的搭乘效应(genetic hitchhiking)在Z染色体上表现得更为显著。Berlin等^[6]选择了10个高度分化的品种(包括红色原鸡)共47个雌性个体,对W染色体上3个基因13个内含子共7,643 bp的DNA序列进行了多样性的研究。在所研究的DNA序列中只发现了一个分离位点,核苷酸的多样性为 $7.0 \pm 0.00 \times 10^{-5}$ 。而常染色体非编码系列核苷酸的多样性为 $6.5 \pm 0.01 \times 10^{-3}$ 。常染色体核苷酸的多样性是W染色体的90倍以上。比较分析鸡和火鸡的基因分化系数,常染色体的基因分化系数为10.08%,W染色体的基因分化系数为5.74%,常染色体基因的突变率是W染色体基因突变率的1.75倍。考虑到W染色体的群体规模为常染色体的1/4以及较低的突变率而且几乎没有重组,W染色体类似于Y染色体,多样性较低是合理的,但这并不足以解释W染色体多样性如此贫乏的原因。作者认为选择可能是相对合理的解释。由于没有重组,无论是净化选择还是遗传的搭乘效应都会导致某个单倍型在群体中迅速固定,从而使多样性大量丢失。红色原鸡W染色体上DNA的多样性和其他家鸡品种一致,很明显,W染色体上极度贫乏的DNA多样性并不是人工选择导致的。Handley等^[7]以鸡为模式动物通过SNP多样性的分析研究了性染色体的进化模式。鸡的性染色体虽然是雌性异配,但其Z染色体和人的X染色体非常相似,染色体大,基因含量丰富;而W染色体类似于人的Y染色体,染色体高度退化,绝大多数为异染色质,重复系列丰富,基因含量低。分析性染色体上同源基因对(gametologous gene pairs)的SNP的多样性可揭示出性染色体进化的规律。Lahn等^[8]研究了人的性染色体,发现基因的分化程度和其在X染色体的位置密切相关。从X染色体长臂的远端到短臂的远端,核苷酸的同义替代率(Ks)逐步降低。根据群体遗传学的观点,核苷酸的同义替代率的积累和进化时间呈

线性相关, Lahn等因此认为, 人的性染色体的进化包括显著的四个阶段, 每个阶段在前X或前Y染色体上发生的染色体变异(如染色体的颠换及Hill-Roberson效应等)都极大程度地抑制了X-Y染色体的重组。按照Lahn等的方法, Handley等研究了鸡Z-W染色体上五对同源基因对(gametologous Z-W gene pairs), 通过分析五对基因外显子核苷酸的同义替代率(Ks)以及内含子的分化后认为, 鸡性染色体的进化模式类同于人的性染色体, 可以分为两个显著的阶段。大约在102~107百万年(MYA)以前, Z染色体的长臂和W染色体的重组终止; 在58~85百万年(MYA)以前, 现存的鸟类逐步分化以后, Z染色体的短臂和W染色体的重组终止。作者最后认为, 性染色体重组的逐步终止是性染色体进化的一个共同特征。Axelsson等^[9]对鸡和火鸡的SNP多样性进行了比较研究。在他们所研究的67个鸡和火鸡直系同源的内含子系列中, 小染色体(Chr 11~38)的基因分化率显著高于大染色体(Chr 1~5)和中型染色体(Chr6-10)。部分的原因可能是由于这些染色体上具有较高的CpG岛。对鸡和火鸡155个同源编码系列的研究发现, 小染色体上核苷酸的同义替代率也明显高于大染色体。作者因此认为, 小染色体上的基因可能承受着更大的选择压。

SNP的多样性(特别是cSNP的多样性)与表型的关联分析一直是遗传学研究的焦点。一个极端典型的例子是人的镰刀型红细胞贫血症。鸡作为一种重要的经济动物, 其生长、产蛋、肉质以及免疫力等性状备受研究者关注。有关某一功能基因的某个SNP多态与鸡某一经济性状的关联分析的文献浩如烟海, 笔者在此不再赘述。众所周知, 这种简单的关联分析从理论到育种实践都有其局限性。在人类遗传病的研究中发现, 许多复杂遗传病并不是由单个SNP引起的, 而是由染色体上某一片段多个SNP的特殊组合导致的。这种SNP的特殊组合即是所谓单倍型(haplotype)。单倍型的概念最初源于单倍体。一个配子中全部染色体的总和称作单倍体, 在单倍体中一条染色体全部的基因组合即称作单倍型。单倍型的概念现在被充分地延伸, 一条染色体、一个基因, 甚至于一条DNA片段上各种遗传标记(包括SNP、限制性酶切片段长度多态、微卫星标记等)的特定组合均被称作单倍型。单倍型块(haplotype block)是指在某一DNA片段上的多态性标记所构建的全部单倍型集合。根据单倍型块内遗传标记等位

基因的频率和单倍型的频率, 可找到该单倍型块内共同的单倍型(common haplotype)也称始祖单倍型(initial haplotype)。根据研究目的的不同, 可确定该单倍型块的单倍型标签(haplotype tag SNP, htSNP)。人类单倍型图谱的构建为鸡的单倍型构建提供了一个范例, 而鸡的dbSNP数据库以及ChickVD数据库将使研究成本显著降低。毋庸置疑, 作为一种重要的经济动物和模式动物, 鸡单倍型和单倍型块的构建是研究SNP和表型变异的一条有效途径, 将有利于我们更深刻地了解鸡的群体遗传结构; 更深刻地了解表型的多样性与DNA的多样性之间的关系; 更深刻地了解物种演化与分子进化的机制。

2 鸡 QTL 定位的研究现状

鸡QTL定位的研究近年来成绩斐然, 到目前为止, 鸡的基因组上共定位到了606个QTLs。有关鸡QTL定位的研究主要集中在一些重要的经济性状如生长、屠体、产蛋、蛋质、抗病等, 研究方法主要使用微卫星全基因组扫描。

Tatsuda等^[10]研究了影响鸡生长性状的QTL。实验基于F₂代设计(a Satsumadori ♂ × a White Plymouth Rock), F₂代共227个个体, 共使用78个微卫星标记进行全基因组扫描。通过连锁分析, 确定了两个和生长性状显著关联的QTL。其中一个影响13周龄和16周龄体重的QTL位于1号染色体220 cM处, 另一个位于2号染色体60 cM处。Kerje等^[11]把白色来航鸡同红色原鸡杂交, 培育了F₂代共851个个体。在全基因组范围内选择了105个微卫星标记对F₂代进行基因型定型。统计分析发现, 来航鸡和红色原鸡体重两倍以上差异主要是由4个和生长性状相关联的QTL决定的(QTL效应占表型方差的50%~80%)。其中位于1号染色体上的一个主效QTL具有一因多效的作用, 除决定生长外还同鸡的饲料消耗、产蛋以及行为相关联。作者认为4个主效QTLs呈共显性遗传。Sewalem等^[12]应用F₂代设计(肉鸡和蛋鸡杂交), 对肉鸡3周龄、6周龄、9周龄体重进行了QTL定位。研究发现, 和3周龄、6周龄体重显著相关的4个QTL分别位于1、2、4、7号染色体, 在13号染色体上还存在一个和3个阶段体重均显著关联的QTL。全部QTL均具有显著的加性效应, 其中位于4号染色体上的QTL加性效应最大, 基因的替代效应达249 g。通过进一步的分析, 作者认为不存在基因的印迹表达现象。有趣的是, Tuiskla-Haavisto等^[13]的研

究得出了相反的结论。Tuiskla-Haavisto等研究了鸡的亲本特异性QTL (parent-of -origin specific quantitative trait loci)在世代传递过程中的遗传效应。实验群体为在蛋的品质方面高度分化的两个蛋鸡品系杂交后产生的F₂代共 302 只母鸡。应用单亲表达模型,作者确定了 4 个具有显著亲本效应的QTL和另外 3 个在 10%水平上显著的QTL(suggestive QTL), 这些QTL和初产蛋龄、蛋重、产蛋数量、体重、采食量、蛋的品质等相关联。每个具有亲本效应的QTL对表型方差的贡献率约为 3%~5%。其中两个QTL(significant level, 5%) 和另一个 10%水平效应显著的QTL(suggestive level)仅为父系表达, 而其他的均为母系表达。作者因此认为, 鸡可能也存在和哺乳动物类似的印迹表达现象。

鸡的脂肪性状如腹脂重、腹脂率也是近年来鸡QTL研究的一个热点。Jennen 等^[14]对肉鸡的脂肪性状进行了QTL定位。实验基于F₃代设计, F₁代全同胞个体 20 个, F₂代全同胞个体 456 个, F₃代包括 3 组, 每组的 1,800 个个体。作者共选择了 410 个微卫星标记(分布在 25 条染色体), 对F₁和F₂代全部个体进行了基因型定型, F₃代进行性状记录。记录的性状包括 7 周龄、9 周龄、10 周龄的体重、腹脂重和腹脂率。应用区间回归分析法, Jennen 等把和 10 周龄腹脂率相关联的一个QTL定位在一号染色体 241 cM (MCW0058 to MCW0101)处; 和 10 周龄腹脂重相关联的QTL定位在 13 号染色体上 219 cM (MCW0322 to MCW0110)处。Ikeobi 等^[15]通过F₂代设计 (broiler line × layer line, F₂代共包括 442 个个体)对鸡的脂肪性状进行了QTL定位。研究发现, 影响腹脂重的QTL分别位于 3、7、15、28 号染色体; 影响腹脂率的QTL位于 1、5、7、28 号染色体; 影响皮脂重的QTL位于 3、7、13 号染色体; 影响皮脂率的QTL位于 3 号和 28 号染色体。各QTL对表型方差的贡献率约为 3.0%~5.2%。位于 7 号染色体上的QTL具有最大的加性效应, 占表型方差的 20%以上。

在进行QTL定位的研究时, 家系的设计总是选择两个在表型性状上具有显著差异的品种进行杂交。这种理论上发现的QTL能否应用于选育实践, 期待在较短的时间内显著提高遗传进展? 换句话说, 通过特定的实验设计发现的QTL能否应用于标记辅助选择 (mark-assisted selection, MAS)? 对这个问题许多研究者进行了探讨。de Koning等^[16]选择了多个已经确定同肉鸡生长性状相关联的染色体区域进行

了研究。实验基于 3 代设计, 包括F₀代 15 只公鸡, F₁代 608 只半同胞母鸡以及 15,000 只后代。选择了 52 个微卫星标记(跨越范围为 730 cM, 约占整个基因组的 1/5), 对F₀和F₁代个体进行基因型定型。应用半同胞多QTL模型进行连锁分析, 发现了 53 个在全基因组水平上具有显著效应的QTL和 21 个显著水平在 1%的QTL。基于商品肉鸡连续时代的强选择效应(超过 50 代), 理论上绝大多数位点应该纯合, 但研究结果表明, 很多影响肉鸡生长和胴体性状的QTL仍然处于分离状态。这说明通过特定的实验设计发现的QTL在实际应用中有很大的可行性, 但这种现象究竟是缘于祖先突变基因的一因多效还是后代基因的新的突变还需要进一步研究。Sasaki等^[17]把QTL定位的研究策略应用于未成年母鸡群体的标记辅助选择中, 旨在提高蛋的品质和母鸡产蛋性状的遗传进展。F₂代 265 只母鸡通过White Leghorn 和Rhode Island Red Breed 杂交产生。定型的微卫星标记为 123 个。通过连锁分析发现, 两个和体重关联的QTL分别位于 4 号染色体和 27 号染色体; 蛋重的QTL位于 4 号染色体; 蛋的长度位于 4 号染色体; 蛋壳的红色位于 11 号染色体。在Z染色体上发现了 1 个同初生蛋龄显著相关的QTL。各QTL对F₂代表型方差的贡献率约为 6%~19%。

3 鸡 QTL 高清晰度图谱的研究展望

如上所述, 目前鸡 QTL 定位的研究主要集中在微卫星全基因组扫描, 基于不同的家系设计, 不同的实验群体和不同的微卫星标记的选择, 虽然发现了很多和鸡各种性状相关联的 QTL, 但图谱的清晰度受到了很大的限制。通过模式生物的研究表明, 要提高图谱的清晰度, 必须繁育大量的后裔, 以期增加某一基因所在染色体片段的交换密度。但即使有条件进行最大规模的研究, QTL 定位的精确度也在 5~10 cM 之间, 在这样大的区间内对相关基因进行功能鉴定(function identify)和图位克隆(positional clone)同样十分困难。SNP 是基因组中覆盖密度最大的一种遗传标记, 虽然单个 SNP 包含的信息量不及微卫星, 但通过高密度的 SNP 的筛选以及单倍型的构建有望富集更大的信息量, 从而显著地增加图谱的清晰度。结合其他物种的 SNP 标记在 QTL 定位方面的研究成果, 笔者就鸡的 SNP 标记在 QTL 定位方面的运用进行了展望。

3.1 通过连锁不平衡分析构建高清晰度的 QTL 图谱

连锁不平衡(linkage disequilibrium)是指两个或多个基因座连锁时实际基因型频率偏离理论平衡频率的现象,可用连锁不平衡系数 D' 度量。它等于实际的配子频率与平衡状态时的理论配子频率(等于该配子所包含的各个座位上等位基因的频率的乘积)之差。实际应用中常用 D' 度量, $D' = D/D_{\max}$ 。如果只有两个或3个单倍型存在时, $D' = D_{\max} = 1$,表明两个座位处于完全连锁不平衡(complete disequilibrium)状态。当4个单倍型均存在时, $D' < 1$,即意味着曾经有重组事件发生(尽管recurrent mutation也可引起 $D' < 1$,但一般认为SNP变异比重组概率还要低)。这一度量方法的主要问题是 D' 取中间值时(如0.3~0.6)其含义很难准确解释。而且因为两个位点的距离不同, D' 的度量值会有较大差异。 r^2 (有时也用 r^2 表示,但必须和重组率区分开来)也是常用的连锁不平衡的度量单位,它是两个基因座位之间的一个统计量。当只有两个单倍型时, $r^2 = 1$ 。在研究易感座位和SNP的关系时,所需要的规模群和 r^2 呈简单的倒数关系。上述两种度量方法仅仅用于两个位点间的度量。当需要度量LD在某一区域(包含多个位点)的强度变化时常用 ρ 。 ρ 的含义是指在某一规模群体中,需要多少重组才能产生所观察到的LD强度。在一个稳定的群体中,随着连续世代的随机交配,连锁不平衡程度逐渐降低,其下降的速度除与初始值有关外,还与基因座间的连锁程度有关。连锁愈紧密,重组率愈低,下降的速度愈慢,反之愈快。设若初始平衡系数为 D_0 ,两基因座间的重组率为 r ,则随机交配 t 代后连锁不平衡系数 D_t 为: $D_t = (1 - r)^t$ 。

利用连锁不平衡逐代递减的规律可进行遗传变异和遗传重组的检测,从而实现QTL精细定位。当使用其他的方法(如微卫星全基因组扫描)确定染色体的某一区间存在和某一性状相关联的QTL时,可在该区间选择适当数量和密度的SNP进行LD分析,进而提高QTL图谱的清晰度。需要强调的是,使用其他的标记如微卫星同样也可以进行LD分析,但由于微卫星的数量和密度的限制以及分布的不均匀,要显著提高图谱的清晰度有较大的困难。

影响LD图谱的因素有很多,不同的标记密度、群体规模、等位基因的频率以及群体层化等都可能使LD图谱迥然不同。应用连锁不平衡分析进行QTL定位时,有几点必须注意:(1)群体的选择。用于LD

分析的群体最好是封闭繁育群体^[18]。(2)连锁不平衡的有效跨度(useful extent of LD)。连锁不平衡必须有足够的跨度才能应用于QTL定位。在人类遗传病的研究中发现,对于一个充分混合的随机交配群体,其连锁不平衡的有效跨度为0.3 cM^[19]。在始祖者较少的、早期群体迅速扩张后长期保持相对稳定的,其有效的连锁不平衡跨度可达10 cM的距离^[20]。(3)对通过连锁不平衡分析确定的QTL位点必须做出慎重的解释。某些位点极低的基因频率也会导致 D' 值的显著升高。

3.2 通过IBD法构建高清晰度的 QTL 图谱

IBD法在反刍动物的QTL定位中取得了显著成绩,该法应用于鸡的QTL定位同样可行。鸡的群体规模大,世代时间短,进行复杂的家系设计也相对容易。Meuwissen等^[21]认为IBD法的一个显著优势是既充分利用了连锁分析所提供的重组信息又充分利用了连锁标记所提供的连锁不平衡信息,因而使QTL的精确定位成为可能。

同源一致性或同源相同性(identity by descent, IBD)的概念是Malecot在研究亲属间遗传相关时首先提出来的。它是指亲属个体带有的基因是由某一共同祖先同一基因复制而来的。亲属间的遗传相关实质上是由于它们有相同的基因来源,即在一定程度上是同源一致的。运用IBD法进行QTL定位的过程可归纳为:选择适当数量和密度的SNP标记,在家系中进行基因型定,并构建单倍型。通过单倍型估算IBD的概率并构建IBD矩阵。应用方差组分析法进行QTL定位。构建IBD矩阵的首要任务是IBD概率的估算。如果在家系中存在始祖个体的基因型资料,而且始祖个体在所研究的标记座位具有和表型性状显著关联的等位基因,那么根据亲缘相关可准确推算出IBD的概率。反之,则可根据单倍型的相似程度来进行IBD概率的估算。利用染色体重组模型可提高IBD概率估算的准确度。对于小群体可使用Markov算法(Markov algorithm),大群体可使用MCMC算法(Markov chain monte carlo, MCMC)^[22]。Meuwissen等^[23]构建了通过单倍型块的分析估计IBD概率的模型。通过单倍型块的构建,分析标记座位的等位基因是IBD的概率,既而确定配子是IBD的概率。到目前为止,在鸡QTL定位的研究中尚未见到IBD法的应用。但可以相信,随着鸡dbSNP数据库、ChickVD数据库的建立,单倍型图谱的逐步构建以

及各种算法的逐步完善, IBD法的应用将会越来越广泛^[24]。

参考文献(References):

- [1] Johnson NJ. Searching for genetic determinants in new millennium. *Nature*, 2000, 405: 847.
- [2] Lohmueller KE, Pearce CL, Pike M, Lander ES, Hirschhorn JN. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nat Genet*, 2003, 33: 177–182.
- [3] Peterson RJ, Goldman D, Long JC. Effects of world-wide population subdivision on ALDH2 linkage disequilibrium. *Genome Res*, 1999, 9: 844–852.
- [4] Wong GK, Liu B, Wang J, Zhang Y, Yang X, Zhang Z, Meng Q, Zhou J, Li D. A genetic variation map for chicken with 2.8 million single-nucleotide polymorphisms. *Nature*, 2004, 432: 717–725.
- [5] Sundstrom H, Webster MT, Ellegren H. Reduced variation on the chicken Z chromosome. *Genetics*, 2004, 167(1): 377–385.
- [6] Berlin S, Ellegren H, Chicken WA. Genetically uniform chromosome in a highly variable genome. *PNAS*, 2004, 101: 15967–15969.
- [7] Handley LJJ, Ceplitis H, Ellegren H. Evolutionary strata on the chicken Z chromosome: Implications for sex chromosome. *Evolution Genetics*, 2004, 167: 367–376.
- [8] Lahn BT, Page D. Four evolutionary strata on the human X chromosome. *Science*, 1999, 286: 964–967.
- [9] Axelsson E, Webster MT, Smith NGC, Burt DW, Ellegren H. Comparison of the chicken and turkey genomes reveals a higher rate of nucleotide divergence on microchromosomes than macrochromosomes. *Genome Res*, 2005, 15: 120–125.
- [10] Tatsuda K, Fujinaka K. Genetic mapping of the QTL affecting body weight in chickens using a F₂ family. *Br Poult Sci*, 2001, 42(3): 333–337.
- [11] Kerje S, Carlborg O, Jacobsson L, Schutz K, Hartmann C, Jensen P, Andersson L. The twofold difference in adult size between the red jungle fowl and White Leghorn chickens is largely explained by a limited number of QTLs. *Anim Genet*, 2003, 34(4): 264–274.
- [12] Sewalem A, Morrice DM, Law A, Windsor D, Haley CS, Ikeobi CO, Burt DW, Hocking PM. Mapping of quantitative trait loci for body weight at three, six, and nine weeks of age in a broiler layer cross. *Poult Sci*, 2002, 81(12): 1775–1781.
- [13] Tuiskula-Haavisto M, De Koning DJ, Honkatukia M, Schulman NF, Maki-Tanila A, Vilkki J. Quantitative trait loci with parent-of-origin effects in chick. *Genet Res*, 2004, 84(1): 57–66.
- [14] Jennen DG, Vereijken AL, Bovenhuis H, Crooijmans RP, Veenendaal A, van der Poel JJ, Groenen MA. Detection and localization of quantitative trait loci affecting fatness in broilers. *Poult Sci*, 2004, 83(3): 295–301.
- [15] Ikeobi CO, Woolliams JA, Morrice DR, Law A, Windsor D, Burt DW, Hocking PM. Quantitative trait loci affecting fatness in the chicken. *Anim Genet*, 2002, 33(6): 428–435.
- [16] de Koning DJ, Haley CS, Windsor D, Hocking PM, Griffin H, Morris A, Vincent J, Burt DW. Segregation of QTL for production traits in commercial meat-type chickens. *Genet Res*, 2004, 83(3): 197–210.
- [17] Sasaki O, Odawara S, Takahashi H, Nirasawa K, Oyamada Y, Yamamoto R, Ishii K, Nagamine Y, Takeda H, Kobayashi E, Furukawa T. Genetic mapping of quantitative trait loci affecting body weight, egg character and egg production in F₂ intercross chickens. *Anim Genet*, 2004, 35(3): 188–194.
- [18] Gordon D, Simoncic I, Ott J. Significant evidence for linkage disequilibrium over a 5-cM region among Afrikaners. *Genomics*, 2000, 66(1): 87–92.
- [19] Collin A, Lonjou C. Genetic epidemiology of single-nucleotide polymorphisms. *PNAS*, 1999, 96: 15173–15177.
- [20] Pritchard JK, Drze worski M. Linkage disequilibrium in humans: models and data. *Am J Hum Genet*, 2001, 69: 1–14.
- [21] Meuwissen THE, Karlsen A, Lien S, Olsaker I, Goddard ME. Fine Mapping of a quantitative trait locus for twinning rate using combined linkage and linkage disequilibrium mapping. *Genetics*, 2002, 161: 373–379.
- [22] Feingold E. Methods for linkage analysis of trait loci in humans. *Theo Pop Biol*, 2001, 60: 167–180.
- [23] Meuwissen THE, Goddard ME. Prediction of identity by descent probabilities from marker-haplotypes. *Genet Sel Evol*, 2001, 33: 605–634.
- [24] McClurg P, Pletcher MT, Wiltshire T. Comparative analysis of haplotype association mapping algorithms. *BMC Bioinformatics*, 2006, 7(1): 61.