

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00545

## 奶牛重要经济性状全基因组关联分析研究进展

李聪, 孙东晓, 姜力, 刘剑锋, 张勤, 张沅, 张胜利

中国农业大学动物科技学院, 农业部畜禽遗传育种与繁殖重点实验室, 畜禽育种国家工程实验室, 北京 100193

**摘要:** 产奶性状是奶牛最重要的生产性状, 随着平衡育种理念的提出和发展, 繁殖性状、体型性状、健康性状和长寿性等功能性状也逐渐被重视并纳入育种规划中。鉴定产奶性状和功能性状主效基因或遗传标记并将之应用于奶牛标记辅助选择可望加快遗传进展。随着高密度 SNP 标记的高通量检测技术的发展, 全基因组关联分析已成为鉴定畜禽重要经济性状基因的重要途径。文章对奶牛产奶性状和功能性状全基因组关联分析研究进展进行综述。

**关键词:** 产奶性状; 功能性状; 全基因组关联分析; 奶牛

## Advances on genome-wide association study for economically important traits in dairy cattle

LI Cong, SUN Dong-Xiao, JIANG Li, LIU Jian-Feng, ZHANG Qin, ZHANG Yuan, ZHANG Sheng-Li

National Engineering Laboratory for Animal Breeding, Key Laboratory of Animal Genetics, Breeding and reproduction, Ministry of Agriculture, Department of Animal Science and Technology, China Agricultural University, Beijing 100193, China

**Abstract:** Milk performance traits have been considered as the most important production traits. With the development of balance breeding sense, much attention has been paid to the functional traits such as reproduction, type, health and longevity traits, which is put into breeding programs. Identification of major genes or genetic markers for milk production and functional traits and their applications in breeding program of dairy cattle are expected to improve the genetic progress of these traits. Occurrence of millions of SNPs in whole genome and high throughout genotyping techniques has made genome-wide association study to be an important strategy to identify genes responsible for economic traits in domestic animals. This paper reviewed the advances on genome-wide association study for milk production traits and functional traits in dairy cattle.

**Keywords:** milk production trait; functional trait; genome-wide association study; dairy cattle

研究表明对青年公牛实施标记辅助选择可提高遗传进展<sup>[1,2]</sup>, 但其前提需要首先挖掘并定位奶牛重

要性状主效基因(Major gene)。通过候选基因分析和标记-QTL连锁分析策略使我们对一些基因的功能

收稿日期: 2011-10-10; 修回日期: 2011-11-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:31072016)、国家科技支撑项目(编号:2011BAD28B02)和现代农业产业技术体系北京市奶牛创新团队项目资助

作者简介: 李聪, 在读硕士, 专业方向: 动物分子数量遗传学。E-mail: miraclecau@yahoo.cn

通讯作者: 孙东晓, 博士, 教授, 研究方向: 动物分子数量遗传学。E-mail: sundx@cau.edu.cn

网络出版时间: 2012-4-11 10:40:52

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20120411.1040.002.html>

和作用方式有所了解,也找到了一些主效基因。但相对于生物基因组中庞大的基因数目,这些研究成果仍显得杯水车薪。很多控制畜禽经济性状的基因还无法分离和鉴定,这就需要一种全新的研究手段,最好能无偏地覆盖所有基因,并能高通量检测和适应不断更新的物种基因组序列,而全基因组关联分析正是这样一种研究手段。

全基因组关联分析(Genome-wide association study, GWAS)是一种利用遍布于整个基因组范围内的分子标记(主要是单核苷酸突变,即SNP),并借助强大的统计学工具对影响某些复杂性状如疾病易感性或重要经济性状的遗传变异进行鉴定和分析的方法。其核心思想是利用全基因组范围的连锁不平衡来确定影响复杂性状或数量性状的基因。自2005年Science杂志报道了第一篇有关年龄相关性视网膜黄斑变性(Age-related Macular Degeneration)的GWAS研究<sup>[3]</sup>以来,一系列有关肥胖<sup>[4]</sup>、II型糖尿病<sup>[5]</sup>、冠心病<sup>[6]</sup>、克罗恩病<sup>[7]</sup>、自闭症<sup>[8]</sup>等性状的GWAS研究陆续报道。

GWAS 发展如此迅猛,主要归结于以下 3 方面原因:首先是基础研究的支撑,基因组计划的完成和 SNP 数据库的建立为 GWAS 的开展奠定了基础;第二是技术上的成熟,如高通量 SNP 芯片检测(表 1)的发展;第三是统计方法的发展, GWAS 因样本量大、数据庞杂,同时还需克服群体混杂、选择偏倚、多重比较等带来的假阳性问题,需要有正确严谨的统计分析方法解决。

表 1 各物种 SNP 芯片

物种	芯片	SNP 数量	SNP 平均间隔(kb)	MAF
牛	BovineSNP50	54 001	51.5	0.25
牛	BovineHD	777 962		
牛	Bovine3K	3 072		
马	EquineSNP50	54 602	43.2	0.21
猪	PorcineSNP60	64 232	40.7	0.27
绵羊	OvineSNP50	54 241	46	~ 0.3
鸡	Multiple chips			

## 1 产奶性状 GWAS

在过去十几年中,尽管前人通过标记-QTL 连锁分析方法已定位了 1 137 个产奶性状 QTL(<http://www.>

[animalgenome.org/QTLdb/cattle.html](http://www.animalgenome.org/QTLdb/cattle.html), May 22, 2010), 但仅有 *DGATI*、*GHR*、*ABCG2* 和 *OPN* 等少数基因被证实为影响产奶性状的主效基因,较大的 QTL 置信区间限制了基因鉴定的效率,科学家一直在寻求数量性状主效基因鉴定新策略。Daetwyler 等<sup>[9]</sup>于 2008 年最早报道了奶牛 GWAS 研究结果,发现了 133 个与产奶性状显著关联的 SNP 位点,但由于所用芯片标记密度较低且多重检验校正方法宽松,严格来说并非真正的 GWAS。之后,随着 Illumina 公司推出了商业化 50K 芯片,相关报道逐渐增多。

不同国家针对各自的奶牛品种群体均有相关研究报道。Bastiaansen 等<sup>[10]</sup>基于 BovineSNP50 芯片,对荷兰、苏格兰、瑞典和爱尔兰等国家共计 1933 头荷斯坦牛进行了产奶量和脂蛋白性状 GWAS 研究,采用单标记回归分析方法,共发现了 36 个影响产奶量的 SNP 标记,分布于 BTA14(32 个)、BTA9(2 个)、BTA10(1 个)和未知染色体(1 个)上。以 1957 头爱尔兰荷斯坦公牛作为试验群体, Meredith 等<sup>[11]</sup>对产奶性状与体细胞数的研究发现了 114 个显著 SNP 标记,分布于 1、5、6、7、8、14、20 和 22 号染色体上。

针对丹麦娟珊牛群体的产奶性状, Mai 等<sup>[12]</sup>基于 1 039 头公牛信息,利用 33 090 个 SNP,混合模型方法发现了 98 个 QTL。其中,染色体水平显著的 65 个,基因组水平显著的 33 个,4、5 号染色体上各存在 1 个与牛奶指数相关的 QTL,4、5、13、20 和 29 号染色体上存在与乳脂指数相关的 QTL 有 5 个,这 7 个 QTL 为首次发现;部分 QTLs 的效应反映了 *DGATI*、*ARFGAP3*、*CYP11B1* 和 *CDC-like kinase4* 等基因效应。

除产奶量、乳脂量和乳蛋白量等 5 个产奶性状外,乳脂和乳蛋白成分性状也备受研究者的关注。Schopen 等<sup>[13]</sup>通过 GWAS 研究,在荷兰荷斯坦牛群体中,发现了 20 条常染色体的 31 个区段与乳蛋白成分和乳蛋白率显著相关,影响乳蛋白成分的 SNP 标记主要位于 5、6、11 和 14 号染色体,6 号染色体上的一个区段与 6 个乳蛋白成分均显著相关,11 号染色体上的一个区段与 4 种酪蛋白和  $\beta$ -乳球蛋白( $\beta$ -Lg)显著相关。Bouwman 等<sup>[14]</sup>定位到 29 条染色体上的 54 个区域与一个或多个脂肪酸性状显著相关,其中, BTA14、BTA19 和 BTA26 上均存在显著区域与 7-10 个性状相关,部分与乳脂合成有关的基因或是前人

报道的与乳脂量、乳脂成分相关的QTL位于这些显著区域内, BTA6上*ABCG2*、*PPARGCIA*; BTA13上*ACSS2*; BTA14上*DGATI*; BTA19上*ACLY*、*SREBF1*、*STAT5A*、*GH*、*FASN*; BTA26上*SCDI*; 及BTA27上*AGPAT6*。*DGATI*和*SCDI*显著影响中链脂肪酸及不饱和脂肪酸的合成。

我国也开展了奶牛GWAS研究, Jiang等<sup>[15]</sup>基于来自14个父系半同胞家系的2093头中国荷斯坦母牛女儿设计试验群体进行了5个产奶性状的GWAS, 采用BovineSNP50芯片, 传递不平衡检验方法(Transmission disequilibrium test, TDT)和基于回归分析的混合模型方法(Mixed model based regression analysis, MMRA), 共检测到105个显著SNP标记与某个或多个产奶性状显著相关。其中, 38个SNP被两种方法同时检测到, 4个SNP仅被TDT法检测到, 63个SNP仅被MMRA法检测到。绝大多数显著SNPs(86/105)位于前人已报道的QTL区间, 部分SNPs靠近或位于已报道候选基因内部, 标记ARS-BFGL-NGS-4939与*DGATI*基因相距仅160 bp, 标记BFGL-NGS-118998则位于*GHR*基因内部。

## 2 功能性状 GWAS

功能性状主要包括繁殖、体型、健康和生产寿命等性状, 由于对奶牛生产效益无直接影响, 因此长期以来未受重视, 但功能性状可以影响奶牛机体发育的平衡性, 可导致繁殖力低下、抗病力下降等, 从而影响总体生产效益。因此, 现代奶牛平衡育种理念将功能性状纳入到了育种规划中, 从而使奶牛充分发挥其生产性能, 创造最佳效益。功能性状的遗传力较低, 一般为0.06~0.43<sup>[16]</sup>。

功能性状的报道最早见于2008年Kolbehdari等<sup>[17]</sup>对加拿大荷斯坦牛体型、长寿性、排乳速度和产犊难易等性状的研究。结果发现了影响17个体型性状及其他功能性状的196个显著SNP标记, 其中, 27个SNP已被报道, 169个SNP为首次发现。但由于标记密度所限, 并非真正意义的GWAS。

### 2.1 繁殖性状

奶牛繁殖性状包括产犊难易、排卵数、产犊间隔和配妊时间等, 平均遗传力在0.017-0.050范围内<sup>[18]</sup>。

无论从经济角度还是从动物福利角度考虑, 难

产与死胎都是奶牛育种工作中要避免发生的性状。Olsen等<sup>[19]</sup>对影响牛死胎和难产的直接效应与母性效应进行了GWAS研究。试验群体来自108个公牛家系的2552头挪威红牛, 使用17343个SNP, 结果在4、5、6、9、12、20、22和28号染色体上发现了16个显著的关联存在, 其中, 6号染色体上发现与难产、死胎关联的6个标记最为显著。之后通过LA/LD方法推断6号染色体存在2个QTL, 其邻近存在与骨和软骨形成有关的候选基因*SPPI*、*IBSP*和*MEPE*, 可将这3个基因作为研究牛和其他物种难产与死胎的候选基因。针对同一群体, Olsen等<sup>[20]</sup>对不返情率等繁殖性状和产奶性状的研究发现在1、5、8、9、11和12号染色体上存在与5个繁殖性状极显著关联的13个标记, 特别是12号染色体一个SNP-rs29012179, 同时影响母牛不返情率和产奶量、乳蛋白量、乳脂量。之后采用LA/LD和BayesA方法进行精细定位, 验证了rs-29012179位于12号染色体18 Mb处, 对不返情率与产奶量两性状产生的是对立效应, 可将此SNP用于标记辅助选择育种。

以2531头经后裔测定的丹麦与瑞典荷斯坦公牛为试验群体, Sahana等<sup>[21]</sup>利用36387个SNP标记, 发现了影响受胎率、56天不返情率、配种间隔和胎间距等11个繁殖性状的74个SNP, 利用Btau\_4.0确定了这些标记在染色体的位置, 并划定了含极显著SNP的24个QTL区域, 分布于1、3和4号等14条染色体上。Huang等<sup>[22]</sup>利用选择性DNA池法对荷斯坦牛繁殖性状的研究, 发现了与受精率有关的22个SNP, 与胚胎率有关的5个SNP。Sahana等<sup>[23]</sup>另一项研究基于2062头后裔测定公牛, 针对14个产犊性状, 采用混合模型分析方法发现了分布于19条染色体的22个QTL, 主要位于4、6、12、18、20和25号染色体。

### 2.2 体型性状

奶牛体型性状主要包括乳房性状(前乳房附着、乳房质地、中央悬韧带、乳房深度、后乳房高度、后乳房宽度、乳头长度等)、肢蹄性状(蹄角度、蹄踵深度、后肢后视、骨质地、后肢侧视)、体尺性状(体高、体深、棱角性、胸宽、体强度等)、尻部(尻角度、尻宽、腰强度)等性状。在奶牛育种中, 对产奶至关重要的乳房性状最为重要。

Pryce等<sup>[24]</sup>报道了影响人身高的某些多态位点同样也影响牛的体高,经同源比对,影响人身高的55个基因在牛基因组比对成功。以1 832头荷斯坦公牛为实验群体,采用BovineSNP50芯片,在这55个基因1 Mb周围共计879个SNP中,发现了邻近*NCAPG*、*PLAG1*和*HMGA2*等8个基因的20个SNP与牛体高显著相关。

### 2.3 健康性状

奶牛健康性状主要包括体细胞数和乳房炎抗性抗病性状。研究表明,主要健康性状的经济价值约占产奶量经济价值的10%,其中乳房炎的经济价值占产奶量效益的25%,甚至达75%<sup>[16]</sup>。

Meredith等<sup>[11]</sup>通过对以色列荷斯坦牛体细胞数的研究,共发现了9个与体细胞数相关的SNP(FDR<0.05),分别分布于BTA20(4个)、BTA15(1个)、BTA10(1个)、BTA6(3个)号染色体。Wijga等<sup>[25]</sup>共发现了12个与体细胞数相关的SNP(FDR<0.05),分别分布于BTA20(9个)、BTA18(1个)、BTA10(1个)、BTA3(1个)号染色体。

Sodeland等<sup>[26]</sup>对挪威红牛临床乳房炎进行了研究,群体包括有临床乳房炎记录的2 086头牛和有体细胞评分记录的2 118头牛。采用Affymetrix 25K MIP芯片,混合模型方法,发现了29个SNP与临床乳房炎显著相关,13个SNP与体细胞评分显著相关。经LA/LD方法将影响牛临床乳房炎的QTL定位于2、6、14和20号染色体上,与牛临床乳房炎显著相关的SNPs靠近BTA6上编码白细胞介素8的基因和BTA2上编码白细胞介素8受体的基因。

影响奶牛结核病遗传变异的GWAS研究也比较广泛。Pant等<sup>[27]</sup>利用基于GWAS的主成分回归分析方法揭示了荷斯坦牛7号染色体上存在一个显著影响结核病抗性QTL,群体为232头感染结核病的荷斯坦牛,采用BovineSNP50芯片,结果在1、5、6、7、10、11和14号染色体共发现了22个SNP与结核病抗性相关联。对荷斯坦牛结核病易感性的研究,Kirkpatrick等<sup>[28]</sup>以521头感染结核分支杆菌的荷斯坦母牛为试验群体,采用case-control设计,利用35 772个SNP,发现了51个极显著的SNP。对比2009年Settles等<sup>[29]</sup>采用case-control设计,对218头荷斯坦母牛进行标记与结核分支杆菌易感性表型关联分

析的研究,该研究发现的位于16号染色体的SNP标记ARS-BFGL-NGS-55380与Settles等报道的16号染色体的标记BTB-01274618和BTB-01274755非常一致。Zanella等<sup>[30]</sup>利用45 789个SNP,采用case-control(16 cases、25 controls)设计,以耐受峰值(PT)与平均耐受性(AT)为性状,对荷斯坦牛结核病耐受性的研究发现,BTA15-rs1748405与PT、AT均相关;BTA6-ss61512613和ss61530518与PT相关;BTA2-ss61469568和ss86284768与AT相关。

### 2.4 生产寿命性状

生产寿命,或称终生胎次,通常不能直接作为选择性状,因为它的性状实现时间很晚。张沅<sup>[31]</sup>建议采用保持力(stay ability),即公牛全部女儿中有较大比例(如60%)仍在群时母牛的平均年龄作为生产寿命的选择性状,因其可以用来评定种公牛在产奶性能上使用寿命的遗传素质。

目前有关奶牛生产寿命的GWAS研究报道有限。Pryce等<sup>[32]</sup>以743头荷斯坦公牛组成的实验群,357头荷斯坦公牛和294头娟珊公牛组成的验证群,对澳大利亚奶牛的泌乳持续力进行了研究。结果有3个显著性区域得到验证:BTA6上13.5~23.7 Mb间6个SNP;BTA6上70.4~75.6 Mb间5个SNP;BTA26上0.33~1.46 Mb间6个SNP。

## 3 展望

自2008年GWAS在畜禽育种上应用以来,研究人员一直致力于对影响复杂经济性状的标记及主效基因的挖掘,已有多具有较强统计显著性的SNPs及区域被发现。但鉴定影响畜禽经济性状的原因突变并提供影响表型的证据仍是GWAS数据诠释的重要挑战之一。目前GWAS研究只关注统计显著性最强的一些SNPs,忽略了基因间(多个遗传因子间)的相互作用,缺少代表生物机制的通路信息。人类疾病GWAS研究在这方面已有突破,Zhang等<sup>[33,34]</sup>成功开发了基于通路的GWAS数据网络分析平台i-GSEA4GWAS之后,又开发了网络分析平台ICSN-Pathway(Identify candidate Causal SNPs and Pathways),实现了在一个分析框架下对GWAS数据的深入分析诠释。这种基于通路分析的方法(Pathway-based analysis, PBA)以参与相同生物通路的一组基

因为对象,可检测多个微效基因的叠加作用,鉴别与性状相关联的生物通路。相信这些技术也将在畜禽GWAS中得到广泛应用。

GWAS 为研究者提供了许多影响畜禽经济性状的有价值的基因组信息,这些信息已经应用于诸多方面。首先,可将位于显著性区域内部的基因和显著位点附近的基因作为候选基因,通过细胞水平等方法对其功能进行验证,确定其是否为真正的致因基因。其次,可以通过精细定位等手段发现致因基因。除此之外,这些显著的 SNP 或区域可为制作一些小的 SNP 芯片提供依据。

由于自身的优势和效力, GWAS 是目前鉴定畜禽数量性状基因最有效的方法,随着不同畜禽物种基因组测序的相继完成,高通量检测平台的建立,统计分析方法的发展, GWAS 在鉴定畜禽重要性状基因领域将会发挥越来越重要的作用。

#### 参考文献(References):

- [1] Meuwissen THE, van Arendonk JAM. Potential improvements in rate of genetic gain from marker-assisted selection in dairy cattle breeding schemes. *J Dairy Sci*, 1992, 75(6): 1651–1659. [DOI](#)
- [2] Villanueva B, Pong-Wong R, Woolliams JA. Marker assisted selection with optimised contributions of the candidates to selection. *Genet Sel Evol*, 2002, 34(6): 679–703. [DOI](#)
- [3] Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, Giovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*, 2005, 308(5720): 385–389. [DOI](#)
- [4] Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, Najjar S, Nagaraja R, Orrù M, Usala G, Dei M, Lai S, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Ehret GB, Fink AA, Weder AB, Cooper RS, Galan P, Chakravarti A, Schlessinger D, Cao A, Lakatta E, Abecasis GR. Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*, 2007, 3(7): e115. [DOI](#)
- [5] Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen LS, Serre D, Boutin P, Vincent D, Belisle A, Hadjadj S, Balkau B, Heude B, Charpentier G, Hudson TJ, Montpetit A, Szezhetsky AV, Prentki M, Posner BI, Balding DJ, Meyre D, Polychronakos C, Froguel P. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 2007, 445(7130): 881–885. [DOI](#)
- [6] Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, Dixon RJ, Meitinger T, Braund P, Wichmann HE, Barrett JH, König IR, Stevens SE, Szymczak S, Tregouet DA, Iles MM, Pahlke F, Pollard H, Lieb W, Cambien F, Fischer M, Ouwehand W, Blankenberg S, Balmforth AJ, Baessler A, Ball SG, Strom TM, Braenne I, Gieger C, Deloukas P, Tobin MD, Ziegler A, Thompson JR, Schunkert H. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *New Engl J Med*, 2007, 357(5): 443–453. [DOI](#)
- [7] Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, Brant SR, Silverberg MS, Taylor KD, Barmada MM, Bitton A, Dassopoulos T, Datta LW, Green T, Grigiths AM, Kistner EO, Murtha MT, Regueiro MD, Rotter JI, Schumm LP, Steinhardt AH, Targan SR, Xavier RJ, NIDDK IBD Genetics Consortium, Libioulle C, Sandor C, Lathrop M, Belaiche J, Dewit O, Gut I, Heath S, Laukens D, Mni M, Rutgeerts P, Van Gossum A, Zelenika D, Franchimont D, Hugot JP, de Vos M, Vermeire S, Louis E, Belgian-French IBD Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium, Cardon LR, Anderson CA, Drummond H, Nimmo E, Ahmad T, Prescott NJ, Onnie CM, Fisher SA, Marchini J, Ghorji J, Bumpstead S, Gwilliam R, Tremelling M, Deloukas P, Mansfield J, Jewell D, Satsangi J, Mathew CG, Parkes M, Georges M, Daly MJ. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*, 2008, 40(8): 955–962. [DOI](#)
- [8] Weiss LA, Arking DE, Gene Discovery Project of Johns Hopkins & the Autism Consortium, Daly MJ, Chakravarti A. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature*, 2009, 461(7265): 802–808. [DOI](#)
- [9] Daetwyler HD, Schenkel FS, Sargolzael M, Robinson JAB. A genome scan to detect quantitative trait loci for economically important traits in Holstein cattle using two methods and a dense single nucleotide polymorphism map. *J Dairy Sci*, 2008, 91(8): 3225–3236. [DOI](#)
- [10] Bastiaansen JWM, Bovenhuis H, Wijga S, Mc Parland S, Wall E, Strandberg E, Veerkamp RF. Genome-wide association study for milk production and fat to protein ratio in dairy cattle. In: Proceedings of the 9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Leipzig, Germany, 2010: 270. [DOI](#)
- [11] Meredith BK, Kearney FJ, Finlay EK, Bradley DG, Fahey AG, Berry DP, Lynn DJ. Genome-wide associations for milk production and somatic cell score in Holstein-Friesian

- sian cattle in Ireland. *BMC Genet*, 2012; 13: 21. [DOI](#)
- [12] Mai MD, Sahana G, Christiansen FB, Guldbrandtsen B. A genome-wide association study for milk production traits in Danish Jersey cattle using a 50K single nucleotide polymorphism chip. *J Anim Sci*, 2010, 88(11): 3522–3528. [DOI](#)
- [13] Schopen GCB, Visker MHPW, Koks PD, Mullaart E, van Arendonk JAM, Bovenhuis H. Whole-genome association study for milk protein composition in dairy cattle. *J Dairy Sci*, 2011, 94(6): 3148–3158. [DOI](#)
- [14] Bouwman AC, Bovenhuis H, Visker MH, Arendonk JA. Genome-wide association of milk fatty acids in Dutch dairy cattle. *BMC Genet*, 2011, 12: 43. [DOI](#)
- [15] Jiang L, Liu JF, Sun DX, Ma PP, Ding XD, Yu Y, Zhang Q. Genome wide association studies for milk production trait in Chinese Holstein population. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13661. [DOI](#)
- [16] 范大有, 许尚忠, 李俊雅, 任红艳, 杨雪丽. 中国西门塔尔牛次级性状与生产性状的遗传统计分析. *畜牧兽医学报*, 2008, 39(8): 1025–1032. [DOI](#)
- [17] Kolbehdari D, Wang Z, Grant JR, Murdoch B, Prasad A, Xiu Z, Marques E, Stothard P, Moore SS. A whole-genome scan to map quantitative trait loci for conformation and functional traits in Canadian Holstein bulls. *J Dairy Sci*, 2008, 91(7): 2844–2856. [DOI](#)
- [18] Veerkamp RF, Beerda B. Genetics and genomics to improve fertility in high producing dairy cows. *Theriogenology*, 2007, 68(S1): S266–S273. [DOI](#)
- [19] Olsen HG, Hayes BJ, Kent MP, Nome T, Svendsen M, Lien S. A genome wide association study for QTL affecting direct and maternal effects of stillbirth and dystocia in cattle. *Anim Genet*, 2010, 41(3): 273–280. [DOI](#)
- [20] Olsen HG, Hayes BJ, Kent MP, Nome T, Svendsen M, Larsgard AG, Lien S. Genome-wide association mapping in Norwegian Red cattle identifies quantitative trait loci for fertility and milk production on BTA12. *Anim Genet*, 2011, 42(5): 466–474. [DOI](#)
- [21] Sahana G, Guldbrandtsen B, Bendixen C, Lund MS. Genome-wide association mapping for female fertility traits in Danish and Swedish Holstein cattle. *Anim Genet*, 2010, 41(6): 579–588. [DOI](#)
- [22] Huang W, Kirkpatrick BW, Rosa GJM, Khatib H. A genome-wide association study using selective DNA pooling identifies candidate markers for fertility in Holstein cattle. *Anim Genet*, 2010, 41(6): 570–578. [DOI](#)
- [23] Sahana G, Guldbrandtsen B, Lund MS. Genome-wide association study for calving traits in Danish and Swedish Holstein cattle. *J Dairy Sci*, 2011, 94(1): 479–486. [DOI](#)
- [24] Pryce JE, Hayes BJ, Bolormaa S, Goddard ME. Polymorphic regions affecting human height also control stature in cattle. *Genetics*, 2011, 187(3): 981–984. [DOI](#)
- [25] Wijga S, Bastiaansen JWM, Wall E, Strandberg E, Haas Y, Berry DP, de Bovenhuis H. A whole genome association study to detect loci associated with somatic cell score in dairy cattle. In: Proceedings of the 9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Leipzig, Germany, 2010: 362. [DOI](#)
- [26] Sodeland M, Kent MP, Olsen HG, Opsal MA, Svendsen M, Sehested E, Hayes BJ, Lien S. Quantitative trait loci for clinical mastitis on chromosomes 2,6,14 and 20 in Norwegian Red cattle. *Anim Genet*, 2011, 42(5): 457–465. [DOI](#)
- [27] Pant SD, Schenkel FS, Verschoor CP, You QM, Kelton DF, Moore SS, Karrow NA. A principal component regression based genome wide analysis approach reveals the presence of a novel QTL on BTA7 for MAP resistance in Holstein cattle. *Genomics*, 2010, 95(3): 176–182. [DOI](#)
- [28] Kirkpatrick BW, Shi X, Shook GE, Collins MT. Whole-genome association analysis of susceptibility to paratuberculosis in Holstein cattle. *Anim Genet*, 2011, 42(2): 149–160. [DOI](#)
- [29] Settles M, Zanella R, McKay SD, Schnabel RD, Taylor JF, Whitlock RH, Schukken Y, Van Kessel JS, Smith JM, Neiberghs HL. A whole genome association analysis identifies loci associated with *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis infection status in US Holstein cattle. *Anim Genet*, 2009, 40(5): 655–662. [DOI](#)
- [30] Zanella R, Settles ML, McKay SD, Schnabel R, Taylor J, Whitlock RH, Schukken Y, Van Kessel JS, Smith JM, Neiberghs HL. Identification of loci associated with tolerance to Johne's disease in Holstein cattle. *Anim Genet*, 2011, 42(1): 28–38. [DOI](#)
- [31] 张沅. 家畜育种规划. 北京: 中国农业大学出版社, 2000: 228–280. [DOI](#)
- [32] Pryce JE, Haile-Mariam M, Verbyla K, Bowman PJ, Goddard ME, Hayes BJ. Genetic markers for lactation persistency in primiparous Australian dairy cows. *J Dairy Sci*, 2010, 93(5): 2202–2214. [DOI](#)
- [33] Zhang KL, Cui SJ, Chang SH, Zhang LY, Wang J. i-GSEA4GWAS: a web server for identification of pathways/gene sets associated with traits by applying an improved gene set enrichment analysis to genome-wide association study. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(S2): W90–W95. [DOI](#)
- [34] Zhang KL, Chang SH, Cui SJ, Guo LY, Zhang LY, Wang J. ICSNPathway: identify candidate causal SNPs and pathways from genome-wide association study by one ana-

---

lytical framework. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(S2):

W437–W443. [DOI](#)