

# 运用四种线性模型对京海黄鸡上市体重进行全基因组关联分析

樊庆灿<sup>1</sup>, 王金玉<sup>1\*</sup>, 张跟喜<sup>1</sup>, 唐莹<sup>1</sup>, 张涛<sup>1</sup>, 顾玉萍<sup>2</sup>, 施会强<sup>2</sup>

(1. 扬州大学动物科技学院, 扬州 225009; 2. 江苏京海禽业集团有限公司, 南通 226103)

**摘要:** 旨在使用4种模型对京海黄鸡的16周龄体重进行全基因组关联分析(GWAS)。试验以京海黄鸡母鸡为试验材料,通过60K SNP芯片分型,并使用2种线性回归模型和广义线性模型(GLM)、混合线性模型(MLM)4种模型对基因型数据和京海黄鸡16周龄体重进行关联分析。结果表明,虽然4种模型识别出的显著SNPs( $P < 0.05$ )数目不同,但各有优缺点。此外,本研究共识别20个与京海黄鸡上市体重关联显著的SNPs( $P < 0.05$ )。这些SNPs主要分布于1、4、19、25和Z染色体上,其中,1号染色体50.6~53.6 Mb和Z染色体33.6~44.8 Mb区域是显著SNPs( $P < 0.05$ )分布较为集中的区域。另外还有部分显著SNPs( $P < 0.05$ )位于之前报道的影响鸡生长性状的QTL内。最后,本研究还找到了17个候选基因,同时还探讨了FAM184B、NCAPG和NLK的功能,所有的这些结果将促进鸡生长性状标记的研究。

**关键词:** 京海黄鸡;上市体重;GWAS;GLM;MLM

中图分类号: S831.2

文献标志码: A

文章编号: 0366-6964(2014)07-1053-07

## A Genome-wide Association Study of Market Weight Using Four Statistic Models in Jinghai Yellow Chicken

FAN Qing-can<sup>1</sup>, WANG Jin-yu<sup>1\*</sup>, ZHANG Gen-xi<sup>1</sup>, TANG Ying<sup>1</sup>, ZHANG Tao<sup>1</sup>, GU Yu-ping<sup>2</sup>, SHI Hui-qiang<sup>2</sup>

(1. College of Animal Science and Technology, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China;

2. Jiangsu Jinghai Poultry Industry Group CD., LTD., Nantong 226103, China)

**Abstract:** The aim of this study was to conduct a genome-wide association study (GWAS) using four statistic models to identify the single nucleotide polymorphisms (SNP) associated with 16-week-old body weight of Jinghai Yellow chicken. 60K SNP chips and four statistic models was applied to analyze the associations between different genotypes and body weight at the age of 16 weeks (BW16). The four models included two line regression models, generalized linear model (GLM) and mixed liner model (MLM). The result showed that although the numbers of significant SNPs ( $P < 0.05$ ) identified by the four models were different, each of them had its merits. Therefore, different models should be selected for different purpose in practice. Twenty significant SNPs ( $P < 0.05$ ) affecting on BW16 were identified. They located on chromosome 1, 4, 19, 25 and Z, respectively. And the regions of 50.6-53.6 Mb on chromosome 1 and 33.6-44.8 Mb on chromosome Z were the concentrated areas containing more significant SNPs. Moreover, some of the significant SNPs ( $P < 0.05$ ) located in the quantitative trait loci (QTLs) in previous papers reported. Finally, 17 candidate genes were identified and the functions of FAM184B, NCAPG and NLK were discussed. All these present results would benefit the researches of chicken molecular markers.

收稿日期: 2014-01-25

基金项目: 国家肉鸡产业技术体系(nycytx-42-G1-05); 江苏省研究生创新工程(CXLX12\_0930); 江苏省高校自然科学基金(12KJB230003)

作者简介: 樊庆灿(1986-), 男, 山东菏泽人, 博士生, 主要从事动物遗传育种与繁殖研究, E-mail: 378728593@qq.com

\* 通信作者: 王金玉, 教授, 主要从事动物遗传育种研究, Tel: 0514-87979075, E-mail: jywang@yzu.edu.cn

**Key words:** Jinghai Yellow chicken; market weight; GWAS; GLM; MLM

体重对肉鸡产业是最为重要的性状之一,所以,对于肉种鸡生长性状的选择是家禽育种工作中必不可少的方面。传统的育种主要是采用选育方式,通过纯繁或者是杂交育种,来提高动物的生长速度<sup>[1]</sup>。但随着生物技术的进步,标记辅助选择(MAS)缩短了动物的选育过程,节省了大量时间和金钱,成为目前育种工作的重点。因此,高效的分子标记的选择是目前研究工作的重要方面。目前,鸡的 QTL 数据库中已经有超过 1 500 个 QTLs 被认为和鸡的生长性状相关<sup>[2]</sup>。

GWAS 是采用全基因组范围内的单核苷酸多态位点(SNP)为分子标记,通过测序或者基因芯片进行分型,对复杂的经济性状直接进行关联分析,以获得影响复杂经济性状的遗传标记和遗传特征<sup>[3]</sup>。GWAS 有较高的效率和精确度,是目前研究复杂经济性状遗传特征的最有效的方法之一<sup>[4-7]</sup>。京海黄鸡是以江苏地方品种为育种素材进行闭锁选育,结合分子标记 J 带,培育出的具有中国鸡种典型优点的新品种。

本试验利用 illumina 60 KSNP 芯片,对京海黄鸡上市体重进行全基因组关联分析,旨在筛选影响京海黄鸡上市体重的 SNPs 位点,挖掘影响中国地方鸡种生长性状的功能基因,促进京海黄鸡的研究、利用和推广。

表 1 16 周龄体重性状统计

Table 1 Statistics of body weight at the age of 16 weeks

性状 Trait	最大值 Max	最小值 Min	平均值 Average	正态分布 P 值 Normal distribution
变换前/g Unchanged	1 502	725	1 121.36	0.005
变换后 Changed	2.39	-3.71	-0.03	0.697

使用 PLINK 进行多维标度分析(Multidimensional scaling, MDS)来评定试验群体的群体结构,具体方法是以常染色体上 25 个 SNPs 为 1 个“SNP 窗”,计算内部成对 SNP 的  $r^2$  值,高于 0.2 则剔除 1 个标记,并以 5 个 SNPs 为单位进行步移检测<sup>[9]</sup>。最后得到 13 078 个独立的 SNPs 标记,利用找到的标记,在 PLINK 中计算所有个体间成对的 IBS(Identity-by-state)距离,再以 IBS 矩阵进行 MDS 分析,以第一和第二主成分作 MDS 图(图 1)。同时,根据找到的独立的 SNP 在 Tassel(v3.0)计算亲缘系数矩阵。

分别采用线性回归模型 I(LRM I)、线性回归模

## 1 材料与方法

### 1.1 试验动物

试验动物为江苏京海集团京海黄鸡育种场核心群的京海黄鸡。随机选取 18 个公鸡组建半同胞家系,取同一批次的子代母鸡,地面平养,饲养参照 NRC 标准,饲养过程中,其健康状况良好,未发生疾病,共得到 370 只 16 周龄母鸡,记录所有个体的 16(上市)周龄体重。

### 1.2 试验材料

使用上海生工生产的 Ezup 柱式基因组 DNA 提取试剂盒抽提基因组 DNA,使用 ND-2000 紫外分光光度计测定其浓度和纯度,以保证满足 illumina SNP 芯片分型需要。基因组芯片的分型工作由加拿大 DNA LandMarks 公司承担。

### 1.3 数据分析

使用 PLINK(v1.07)进行质量控制<sup>[8]</sup>,其选择标准有个体得率(>90%)、基因组检出率(>95%)、最小等位基因频率(>3%)和哈代温格平衡(> $10^{-6}$ )。质检后剩余个体 366 个,剩余 SNPs 为 46 665 个。运用 Minitap 软件对 16 周龄体重进行 Johnson 变换,使数据尽量符合标准正态分布。数据统计见表 1。

型 II(LRM II)、广义线性模型(GLM)和混合线性模型(MLM),并以 MDS 第一主成分为协变量,对 16 周龄体重进行全基因组关联分析。混合线性模型中,同时以亲缘系数作为协变量。2 个回归模型:

$$Y = \mu + G + S_1 + e \quad (\text{LRM I})$$

$$Y = \mu + G + G \times S_1 + e \quad (\text{LRM II})$$

其中, Y 为性状观察值,  $\mu$  为平均数, G 为 SNP 的效应值, S 为群体结构效应,  $G \times S$  为两者的互作效应, e 为随机误差。LRMI 和 LRMI 分析是在 PLINK(v1.07)中完成。GLM 和 MLM 分析使用 Tassel(v3.0)进行,使用 R 软件作 MDS 图、QQ 图和曼哈顿图。

运用连锁不平衡修正的 Bonferroni 校正,对显著水平的  $P$  值进行校正,此处独立标记计算  $r^2$  值设为  $0.4^{[10]}$ ,得到 28 408 个独立标记,因此,Bonferro-ni 潜在显著的  $P$  值为  $3.52E-5(1/28\ 408)$ ,基因组显著的  $P$  值为  $1.76E-6(0.05/28\ 408)$ 。

## 2 结果

### 2.1 群体结构

根据独立的 SNP 标记得到 MDS。由图 1 可以看出,京海黄鸡的个体间存在一定程度的分层现象。大部分个体集中于左侧区域,但另外 2 个区域有部分个体分布。因此在后面的数据统计中,将 MDS 第一主成分作为协变量来减少群体结果对分析的影响。

### 2.2 4 种模型的 QQ 图分析

根据 4 种模型关联分析的  $P$  值作 QQ 图(图 2),由图可以看出,使用 LRM I 分析得到的  $P$  值,

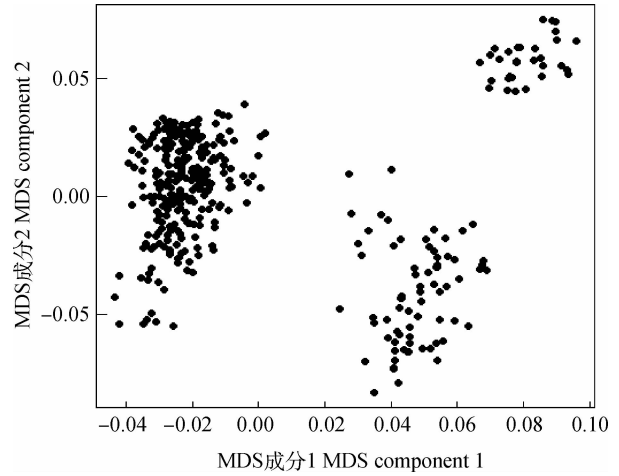
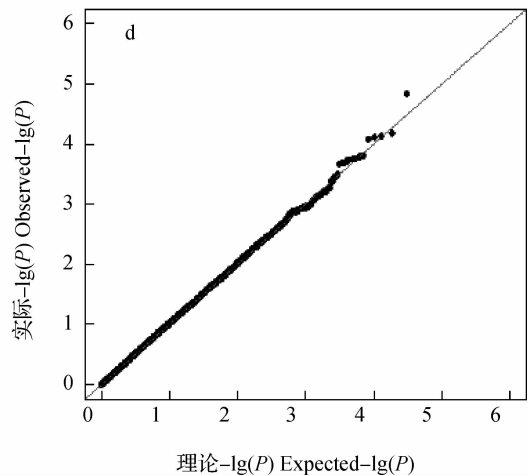
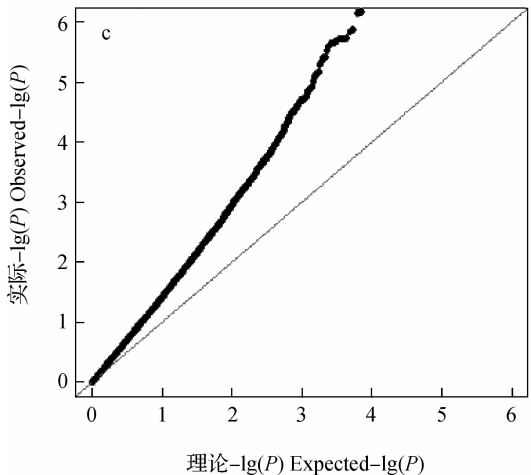
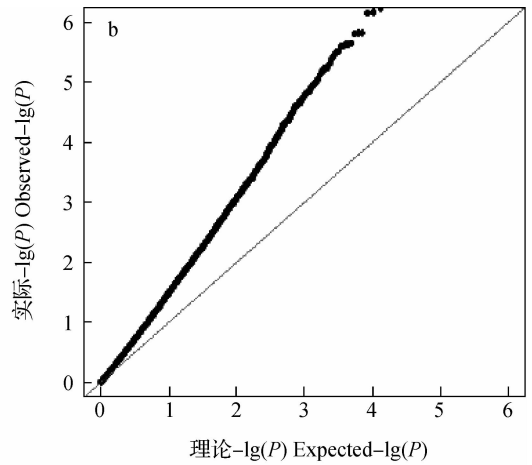
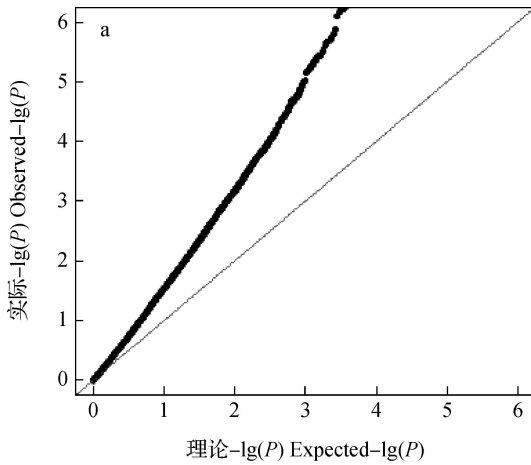


图 1 根据 MDS 绘制群体结构图  
The scale on the x-axis is the first compound of MDS, and the scale on the y-axis is the second compound of MDS

Fig. 1 Population structure identified by multidimensional scaling analysis



a、b、c 和 d 分别为 LRM I、LRM II、GLM 和 MLM 分析结果的 QQ 图。QQ 图中,横坐标表示  $(-\log_{10} P)$  的理论值,纵坐标为  $(-\log_{10} P)$  的观察值

a、b、c and d are QQ plots for the result of LRM I, LRM II, GLM, and MLM, respectively. X-axis is expected  $(-\log_{10} P)$  and y-axis is observed  $(-\log_{10} P)$

图 2 4 种模型分析结果的 QQ 图

Fig. 2 QQ plots for the results of four models

理论值和观察值偏离最为严重,其次为 LRM II 和 GLM,使用这 2 种模型得到的  $P$  值,理论值和观察值偏离程度相差不大。使用 MLM 进行分析,得到的  $P$  值的理论值与观察值基本吻合,分析最为准确。另外 3 种模型的观察值比理论值要大。

### 2.3 4 种模型分析得到的显著 SNPs

根据 4 种模型关联分析结果,得到了 20 个与京海黄鸡上市体重显著关联( $P < 0.05$ )的 SNPs(表 2)。结果显示,使用 LRM I 得到的显著 SNPs 最多,共 19 个,其次为 GLM 模型,共 9 个,LRM II 得到了 8 个,而 MLM 模型只得到了 1 个。LRM I 模型得到的显著 SNPs 基本包含了其他 3 种模型的结果,但 LRM II 模型得到了 1 个特有的显著 SNP 位点(Gga\_rs15855551)。而 LRM I、LRM II 和 GLM

得到的相同的 SNPs 共 3 个(Gga\_rs13652021、Gga\_rs13973774 和 Gga\_rs14710787),其中 Gga\_rs14710787 在 4 种模型均为显著 SNP。

### 2.4 显著 SNP 的分布

本研究得到的 20 个与京海黄鸡 16 周龄体重关联显著的 SNPs 经 4 种模型分析得到的曼哈顿图见图 3。这些 SNPs 分布于 1(10 个)、4(2 个)、19(1 个)、25(2 个)和 Z(5 个)5 个染色体上。1 号染色体上的 10 个 SNPs 中有 4 个是位于 50.6~53.6 Mb 的范围内。其他 6 个分布于 120.7~175.2 Mb 的范围内。4 号染色体的 2 个 SNPs 分别位于 78.8 和 82.1 Mb。25 号染色体 2 个 SNPs 分别位于 19.8 和 20.1 Mb,而 Z 染色体上的 5 个 SNPs 位于 33.6~44.8 Mb 区。

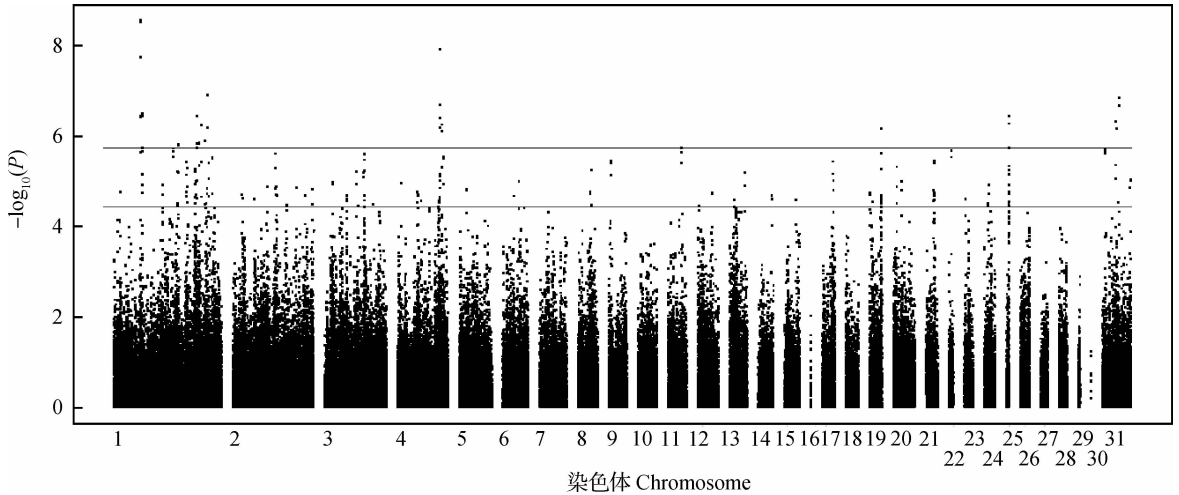
表 2 4 种模型下得到的与 16 周龄体重关联显著的 SNPs( $P < 0.05$ )及信息

Table 2 Significant SNPs( $P < 0.05$ ) identified by four models and their information

多态位点 SNP	染色体 Chromosome	位置/bp Position	FA	效应/% Effect	LRM I	LRM II	GLM	MLM	候选基因 Candidate gene
Gga_rs13652021	1	50 604 748	C	6.093	LRM I	LRM II	GLM	—	LOC101752136 Near
GGaluGA016599	1	50 616 709	A	5.179	LRM I	LRM II	—	—	LOC101752136 Near
GGaluGA017871	1	53 413 086	A	5.205	LRM I	—	—	—	C1QTNF6 In
Gga_rs13652838	1	53 506 335	A	5.177	LRM I	—	—	—	C22ORF33 In
Gga_rs15397087	1	120 766 034	C	4.88	LRM I	LRM II	—	—	LOC101749456 Near
Gga_rs13957061	1	154 795 787	C	5.181	LRM I	LRM II	—	—	SLITRK6 Near
Gga_rs15468309	1	163 313 850	G	5.087	LRM I	—	—	—	PCDH9 In
Gga_rs13767690	1	163 314 069	C	5.087	LRM I	—	—	—	PCDH9 In
GGaluGA054000	1	171 645 994	G	4.924	LRM I	—	GLM	—	LOC101750152 Near
Gga_rs13973774	1	175 116 535	C	5.388	LRM I	LRM II	GLM	—	COG6 Near
Gga_rs14710787	4	78 797 460	G	5.162	LRM I	LRM II	GLM	MLM	FAM184B In
GGaluGA267023	4	82 146 031	G	5.025	LRM I	LRM II	—	—	EVC In
Gga_rs15855551	19	9 232 211	A	5.05	—	LRM II	—	—	NLK In
Gga_rs16723944	25	1 983 015	T	5.177	LRM I	—	—	—	CGN In
GGaluGA194725	25	2 016 848	C	5.102	LRM I	—	—	—	SNX27 In
Gga_rs14761390	Z	33 698 406	T	5.125	LRM I	—	GLM	—	SLC24A2 Near
GGaluGA351178	Z	35 340 004	G	5.053	LRM I	—	GLM	—	CZH9orf85 Near
Gga_rs14015520	Z	44 614 251	G	5.285	LRM I	—	GLM	—	ADAMTS19 In
Gga_rs14015587	Z	44 724 842	C	5.285	LRM I	—	GLM	—	ISOC1 Near
Gga_rs14015602	Z	44 760 082	C	5.362	LRM I	—	GLM	—	ISOC1 In

FA. 有利等位基因

FA. Favourable allele



1~28 指的是 1~28 号染色体,29 和 30 分别是染色体片段 LGE22 和 LGE64,31 是染色体 Z。下面的横线表示潜在显著的水平线  $-\log_{10}(3.52E-5)$ , 上面的横线表示基因组显著水平线  $-\log_{10}(1.76E-06)$

1-28 on the x-axis indicate chromosomes 1-28, and 29, 30 and 31 indicate LGE22, LGE64 and chromosome Z, respectively. The low horizontal line shows the potential significant threshold:  $-\log_{10}(3.52E-5)$ , and the above one shows the potential significance genome-wide significant threshold:  $-\log_{10}(1.76E-06)$

图 3 使用 4 种模型对 16 周龄体重进行全基因组关联分析的曼哈顿图

Fig. 3 Manhattan plot of genome-wide association study of four models for BW16

## 3 讨论

### 3.1 群体结构的分层现象

从图 1 的 MDS 图中看出,京海黄鸡群体内个体间的分布仍然有一定的分层现象,分层现象是影响全基因组关联分析准确性的重要因素。若不考虑群体结构因素的影响,那么分层效应会被误认为是基因效应,影响结果的准确性。因此在后续分析中,采用第一主成分作为协变量来降低群体分层对分析结果的影响。而北京油鸡<sup>[11]</sup>的 MDS 图显示,所有家系间分布无明显分层现象,说明虽然京海黄鸡表型特征稳定一致,但在遗传物质上,某些个体和家系仍然偏离品种主体,说明京海黄鸡有继续选育提高的可能性和必要性。

### 3.2 4 种模型结果比较

4 种模型分析结果的 QQ 图显示,LRM I 分析结果的观察值与理论值的偏离最为明显,LRM II 中,将群体分层和位点的互作效应放入模型,明显降低了理论值与观察值的偏差,但偏差仍然存在。GLM 模型存在相同的问题。而 MLM 模型中,观察值与理论值基本吻合,说明加入亲缘系数的混合线性模型分析的结果比较精确。然而,混合线性模型分析中,只找到 1 个与 16 周龄关联显著的 SNP。体重是质量性状,不是由某一个基因调控,而是被很

多基因影响,因此,关联分析应该找到较多的候选基因,以便进行后续的验证分析。使用 LRM I 共找到 19 个显著的 SNPs ( $P < 0.05$ ),基本包括了其他 3 种模型的结果,说明该模型虽然精确性较差,但比较全面,能够找到所有影响 16 周龄体重的 SNPs。所以,尽管 MLM 分析结果较为精确,但在实际应用中,应该结合需要,采用多种模型进行分析。LRM II 和 GLM 相似,结果的准确性相对居中,找到显著 SNPs 的数目分别为 8 个和 9 个。因此,这 2 种模型可以应用于要求不是特别严格的关联分析中。但应该注意,这 2 种方法也有可能丢失一些可能影响数量性状的 SNPs。此外,4 种模型的关联分析结果见附表 1。LRM I 和 LRM II 找到了同 1 个最为显著的 SNP (Gga\_rs13652021),该 SNP 在 GLM 模型中也为显著 SNP。而 GLM 和 MLM 找到了同 1 个最为显著的 SNP (Gga\_rs14710787),该 SNP 在 LRM I 和 LRM II 中均为显著 SNP,说明虽然模型不同,但对一些关联性比较强的 SNPs,所有的模型均是有效的。因此,对于本试验群体,最为准确的统计方法为 MLM,其次为 GLM 和 LRM II,最后是 LRM I。本研究结合 4 种方法着重分析 4 种模型中最为显著的 SNP。

### 3.3 与之前报道的结果比较

本研究共识别出 20 个与京海黄鸡上市体重关联显著的 SNPs ( $P < 0.05$ ),部分 SNPs 位点位于前

人报道的生长性状的 QTL 内。L. Xie 等<sup>[12]</sup>对 F<sub>2</sub> 代资源群体进行 GWAS 分析,发现 1 号染色体 167~179 Mb 区域是影响 F<sub>2</sub> 代资源群体生长性状的重要区域。本研究在 171.6~175.2 Mb 处发现 2 个与京海黄鸡上市体重显著相关的 SNPs。X. Gu<sup>[13]</sup>等对乌骨鸡-白洛克鸡组建 F<sub>2</sub> 代资源群体进行 GWAS 分析,发现 4 号染色体 71.6~80.2 Mb 区域与 7~14 周龄体重和日增重显著相关。W. Liu 等<sup>[14]</sup>对北京油鸡的屠宰性状进行 GWAS 分析,发现 78.4~79.5 Mb 区域与屠体重和全净膛重关联显著。本研究分别在 78.7 和 82.1 Mb 处发现与京海黄鸡上市体重关联显著的 SNPs。

### 3.4 候选基因的功能

本研究共发现 17 个不同的候选基因,遗憾的是,大部分候选基因在鸡上并没有相关功能的报道。其中, FAM184B (Family with sequence similarity 184, member B) 基因具有 1 个显著的 SNP (Gga\_rs14710787), 该 SNP 位点是 GLM 和 MLM 模型发现的最为显著的 SNP, 最近 1 篇报道称, 该基因能够影响肉牛的采食、屠宰和肉质性状<sup>[15]</sup>。而且, 该位点上游 8 kb 处的基因 NCAPG (Non-SMC condensin I complex, subunit G) 是牛体型和屠宰性状的 1 个新的候选基因, 报道称该基因的 SNPs 能够影响牛不同时期的体重、体型以及屠宰性状<sup>[16-21]</sup>, 目前该基因在鸡上未见报道。LRM I 和 LRM II 发现的最为显著的 SNP 为 Gga\_rs13652021, 该位点位于基因 LOC101752136 附近, 可惜该基因并没有相关功能报道。此外, NLK (Nemo-like kinase) 具有 1 个显著的 SNP 为 Gga\_rs15855551, 该 SNP 是唯一的 1 个在 LRM I 中关联不显著, 而在 LRM II 中关联显著的 SNP, NLK 能够抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 的信号通路, 该基因是 TAK1、Wnt1 和 Wnt5a 的下游功能基因, 这 3 种基因均与生长因子关系紧密<sup>[22-23]</sup>。有研究表明, NLK 能够调节鼠和果蝇细胞的生长和凋亡<sup>[24-25]</sup>。

## 4 结 论

本研究使用 4 种模型对京海黄鸡 16 周龄体重进行全基因组关联分析。结果表明, 4 种模型虽然识别的 SNPs 数目不同, 但各有优缺点, 应该根据需要, 选择不同的模型进行分析。对于本试验群体来说, LRM I 找到的关键 SNPs 最多, 但假阳性较多, MLM 模型最为准确, 但候选基因数目较少, 本研究

结合 4 种模型, 对最为显著的 SNPs 进行了讨论。本研究共识别 20 个与京海黄鸡上市体重关联显著的 SNPs。这些 SNPs 主要分布于 1、4、19、25 和 Z 染色体上, 部分 SNPs 位于前人识别的影响鸡生长性状的 QTL 内。此外, 本研究还找到了 17 个候选基因, 同时还探讨了候选基因 FAM184B、NCAPG 和 NLK 的功能, 这为以后的验证研究提供了方向。

### 参考文献:

- [1] 张跟喜. 边鸡遗传多样性及 Myostatin 基因对生长和繁殖性状的遗传效应研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2010.
- [2] 葛玉洋, 李琦华, 樊月圆, 等. 单核苷酸多态性在鸡生长发育中的应用[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(8): 3395-3396.
- [3] MCCARTHY M I, ABECASIS G R, CARDON L R, et al. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges [J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(5): 356-369.
- [4] HARDY J, SINGLETON A. Genome wide association studies and human diseases [J]. *Eng J Med*, 2009, 360: 1759-1768.
- [5] LIU Y Z, WILSON S G, WANG L, et al. Identification of PLCL1 gene for hip bone size variation in females in a genome-wide association study [J]. *PLoS ONE*, 2008, 3(9): e3160.
- [6] LIU Y Z, PEI Y F, LIU J F, et al. Powerful bivariate genome-wide association analyses suggest the SOX6 gene influencing both obesity and osteoporosis phenotypes in males [J]. *PLoS ONE*, 2009, 4(8): e6827.
- [7] XIONG D H, LIU X G, GUO Y F, et al. Genome-wide association and follow-up replication studies identified ADAMTS18 and TGFBR3 as bone mass candidate genes in different ethnic groups [J]. *Am J Hum Genet*, 2009, 84(3): 388-398.
- [8] PURCELL S, NEALE B, TODD-BROWN K, et al. PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses [J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(3): 559-575.
- [9] 胡耀东. 鸡 H/L 和 SRBC 遗传选择及部分抗病性状的全基因组关联分析[D]. 成都: 四川农业大学, 2012.
- [10] NICODEMUS K K, LIU W L, CHASE G A, et al. Comparison of type I error for multiple test corrections in large single-nucleotide polymorphism studies using principal components versus haplotype blocking

- algorithms [J]. *BMC Genet*, 2005, 6(suppl 1):S78.
- [11] 吴丹, 刘冉冉, 赵桂苹, 等. 鸡体质量性状基因的全基因组关联研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2012, 43(12): 1887-1896.
- [12] XIE L, LUO C, ZHANG C, et al. Genome-wide association study identified a narrow chromosome 1 region associated with chicken growth traits [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(2): e30910.
- [13] GU X, FENG C, MA L, et al. Genome-wide association study of body weight in chicken F2 resource population [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6: e21872.
- [14] LIU W, LI D, LIU J, et al. A genome-wide SNP scan reveals novel loci for egg production and quality traits in white leghorn and brown-egg dwarf layers [J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(12): e28600.
- [15] LINDHOLM-PERRY A K, SEXTEN A K, KUEHN L A, et al. Association, effects and validation of polymorphisms within the NCAPG - LCORL locus located on BTA6 with feed intake, gain, meat and carcass traits in beef cattle [J]. *BMC Genet*, 2011, 12: 103.
- [16] SORANZO N, RIVADENEIRA F, CHINAPPENHORSLEY U, et al. Meta-analysis of genome-wide scans for human adult stature identifies novel loci and associations with measures of skeletal frame size [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5: e1000445.
- [17] EBERLEIN A, TAKASUGA A, SETOGUCHI K, et al. Dissection of genetic factors modulating fetal growth in cattle indicates a substantial role of the non-SMC condensin I complex, subunit G (NCAPG) gene [J]. *Genetics*, 2009, 183(3): 951-964.
- [18] PAUSCH H, FLISIKOWSKI K, JUNG S, et al. Genome-wide association study identifies two major loci affecting calving ease and growth-related traits in cattle [J]. *Genetics*, 2011, 187: 1289-1297.
- [19] SETOGUCHI K, FURUTA M, HIRANO T, et al. Cross-breed comparisons identified a critical 591 kb region for bovine carcass weight QTL (CW-2) on chromosome 6 and the Ile-442-Met substitution in NCAPG as a positional candidate [J]. *BMC Genet*, 2009, 10: 43.
- [20] SETOGUCHI K, WATANABE T, WEIKARD R, et al. The SNP c. 1326T>G in the non-SMC condensin I complex, subunit G (NCAPG) gene encoding a p. Ile442Met variant is associated with an increase in body frame size at puberty in cattle [J]. *Anim Genet*, 2011, 42(6): 650-655.
- [21] GLENSKE K, BRANDT H, ERHARDT G. Association of the Ile-442-Met substitution in NCAPG with birth weight in German Angus and German Simmental cattle [J]. *Arc Tierzucht*, 2011, 54(1): 104-106.
- [22] OHKAWARA B, SHIRAKABE K, HYODO-MIURA J, et al. Role of the TAK1-NLK-STAT3 pathway in TGF-beta-mediated mesoderm induction [J]. *Genes Dev*, 2004, 18: 381-386.
- [23] ISHITANI T, NINOMIYA-TSUJI J, NAGAI S, et al. The TAK1-NLK-MAPK-related pathway antagonizes signaling between beta-catenin and transcription factor TCF [J]. *Nature*, 1999, 399: 798-802.
- [24] KORTENJANN M, NEHLS M, SMITH A J, et al. Abnormal bone marrow stroma in mice deficient for Nemo-like kinase, Nlk [J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31: 3580-3587.
- [25] MIRKOVIC I, CHARISH K, GORSKI S M, et al. *Drosophila nemo* is an essential gene involved in the regulation of programmed cell death [J]. *Mech Dev*, 2002, 119: 9-20.

(编辑 郭云雁)