

基因组选择信号揭示西×荷杂交牛杂种优势相关基因

范婷婷¹, 马毅², 王兢¹, 赵国耀¹, 徐凌洋¹, 陈燕¹, 张路培¹, 高会江¹, 李俊雅^{1*}, 高雪^{1*}

(1. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 北京 100193; 2. 天津市农业科学院畜牧兽医研究所, 天津 300000)

摘要: 为探究德系西门塔尔牛与荷斯坦牛的杂种优势, 挖掘与杂种优势相关的候选基因, 解析牛杂种优势的遗传机制。该研究选择系谱信息清晰的德系西门塔尔牛 (父本)、荷斯坦牛 (母本) 及其杂交 F_1 代共 91 头个体, 利用 Illumina Bovine GGP100K 高密度芯片进行基因分型, 基于群体分化系数 F_{st} 对其开展研究, 鉴定杂种优势相关基因。结果表明, F_1 代与德系西门塔尔牛 (父本) F_{st} 分析发现, 在全基因组水平 Top 1% 的阈值内, 检测到 859 个 SNPs 位点区域 F_{st} 值 >0.19 , 注释到候选基因 249 个; 与荷斯坦牛 (母本) 的 F_{st} 分析, 发现有 860 个 SNPs 位点区域 F_{st} 值 >0.15 , 注释到 261 个候选基因。基因 Pathway 富集分析发现, F_1 代与父本间受到选择的基因主要富集在轴突引导通路 ($P<0.01$); 与母本间受到选择的基因主要富集在灶性粘连和催乳素信号通路 ($P<0.05$), 这些通路上的基因可能对杂交后代杂种优势的产生具有较大的影响。对 F_1 代与父本、母本共同受到选择的 SNPs 位点进行定位与注释, 鉴定发现共有 38 个与牛生长发育、产奶、肉质、胴体、繁殖等性状相关的基因, 如 *OXTR*、*CHKA*、*PRKN* 等。结果表明这些基因可能为西×荷杂交牛杂种优势相关基因, 并为西荷杂种优势利用提供了参考依据。

关键词: 全基因组; 选择信号; 杂种优势

Detection of Related-Gene of Heterosis in Simmental×Holstein Cross

Fan Tingting¹, Ma Yi², Wang Jing¹, Zhao Guoyao¹, Xu Lingyang¹, Chen Yan¹, Zhang Lupei¹, Gao Huijiang¹,
Li Junya^{1*}, Gao Xue^{1*}

(1. Institute of Animal Science of Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193;

2. Animal Husbandry Institute of Tianjin Academy of Agricultural Sciences, Tianjin, 300000)

Abstract: The aim of the study was to explore the heterosis of Simmental and Holstein, excavate its candidate genes associated with heterosis and analyze the genetic mechanisms of heterosis in cattle. 91 individuals including 9 Simmental bulls, 41 Holstein cows and 41 offspring of Simmental × Holstein were selected to conduct a genome-wide selection signal study using the illumina bovine GGP100k high-density chip. The top 1% of F_{st} value was used as the threshold. The results showed that 859 SNPs (F_{st} value >0.19) were selected by F_{st} within threshold of top 1%, and 249 candidate genes were annotated between F_1 offspring and

收稿日期: 2023-03-13

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFD0501802); 国家自然科学基金 (31572376); 中国农业科学院创新工程 (ASTIP-IAS03)。

作者简介: 范婷婷 (1996—), 女, 山东聊城人, 硕士研究生, 主要从事动物遗传育种与繁殖研究, E-mail: 2964178431@qq.com。

*通信作者: 李俊雅 (1968—), 男, 内蒙古赤峰人, 研究员, 主要从事肉牛育种及全基因组选择技术研究, E-mail: lijunya@caas.cn;

高雪 (1976—), 女, 陕西汉中, 研究员, 主要从事肉牛分子育种及基因组学研究, E-mail: gaoxue76@126.com。

Simmental (paternal). In addition, 860 SNPs (F_{st} value >0.15) were selected by F_{st} , and 261 candidate genes were annotated between F_1 offspring and Holstein (maternal). Gene pathway enrichment analysis found that the candidate genes were mainly enriched in the Axon guidance pathway ($P<0.01$), Focal adhesions and Prolactin signaling pathway ($P<0.05$) between F_1 and parents, respectively. It was found that 38 genes related to growth and development, milk production, carcass, reproduction and meat quality traits of cattle, such as *OXTR*, *CHKA*, *PRKN*, were positively selected in F_1 . These findings will provide a reference for resolving genetic mechanisms of heterosis and guiding heterosis utilization.

Keywords: Genome-wide; Selection signal; Heterosis

德系西门塔尔牛, 又称德系弗莱维赫牛, 是在瑞士西门塔尔牛和德系红荷斯坦牛杂交基础上经多年持续选育而形成优秀乳肉兼用品种, 具有泌乳性能好、乳品质优、繁殖力高、抗病力和适应性强等特点^[1]。因此, 常被用来杂交改良中、低产荷斯坦奶牛以提高后代母牛乳蛋白和乳脂率以及后代公牛的产肉性能。2018 和 2019 年, 本团队利用 30 头德系西门塔尔牛父本冻精杂交改良低产斯坦奶牛, 发现西×荷 F_1 代 6 月龄体重较荷斯坦牛重 50kg 以上, 体高较荷斯坦牛高 4~5cm, 产肉性能整体显著提高。Knob 等^[2]报道西门塔尔与荷斯坦牛的杂交后代繁殖成活率高于荷斯坦牛。傅春泉等^[3]发现西×荷 F_1 代生长性能优于荷斯坦牛, 然而关于西×荷牛杂种优势分子遗传机制的研究报道相对较少。群体遗传分化指数 (Fixation index, F_{st}), 是指某一等位基因的种群期望杂合度与亚群期望杂合度之差占种群期望杂合度的比值, 一定程度上反映亚群的等位基因杂合度^[3-4], 具体表现为等位基因频率、基因纯合、连锁不平衡等基因组结构特征的变化等^[5]。近年来, 随着 SNP 芯片和高通量测序技术的发展, 大量的变异位点被挖掘, 促进了群体间遗传分化指数在畜禽重要经济性状遗传基础上的研究, F_{st} 研究已经成为挖掘家畜重要经济性状相关候选基因和研究表型变异的重要方法。Rubin 等^[6]通过 F_{st} 分析发现, *IGF1*、*TSHR*、*PMCH* 等基因与鸡的生长和代谢调控有关。*NR6A1*、*PLAG1* 和

LCORL 与猪驯化过程中的形态变化有关^[7]。人们对奶牛和肉牛育种群 F_{st} 进行了大量研究, 发现了一系列显著 SNP 位点和候选基因与奶和肉生产、繁殖和抗病性状有关^[8-11]。本研究则利用 Illumina Bovine GGP100K 高密度芯片对德系西门塔尔牛、荷斯坦牛两亲本及其 F_1 代进行了基因分型, 并基于群体分化系数 F_{st} 对其开展研究, 旨在挖掘、鉴定与牛生长发育性状杂种优势相关的区间或候选基因, 为解析牛杂种优势的遗传机制和指导杂种优势利用提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 试验材料

本研究所用试验群体为德系西门塔尔牛×荷斯坦牛杂交产生的 F_1 代、父本德系西门塔尔牛 (German Simmental cattle, GSC) 和母本荷斯坦牛 (Holstein, H) 群体。试验牛来自天津市金三农农业科技开发有限公司和天津市东旭奶牛养殖专业合作社 2 家牧场。共采集 91 头牛血样, 其中父本德系西门塔尔牛 9 头, 母本荷斯坦牛 41 头, 杂交 F_1 代 41 头。

1.2 血样采集与基因分型

试验牛使用一次性含 EDTA 抗凝剂的真空采血管进行颈静脉采血, 每头牛采集血液 5mL, 与 EDTA 抗凝剂充分混匀后, 放入保温采样箱长途运输至实验室, 于 -80°C 冰箱冷冻保存。采用天根生化科技有限公司的血液基因组 DNA 提取试

剂盒提取 DNA, 提取的 DNA 片段用琼脂糖凝胶电泳和紫外分光光度计检测浓度与纯度, 将检测合格的 DNA 样品送由北京康普森农业科技有限公司完成基因分型。使用 Illumina Bovine GGP (100K) 芯片对 91 头试验牛进行基因分型。

1.3 基因型数据质量控制

利用 PLINK V1.90^[12,13]软件对基因型数据进行质量控制, 剔除不合格的个体和 SNPs, 质控标准如下: SNP 位点的检出率 (call rate) 大于 95%, 个体 SNP 基因型检出率 (call rate) 大于 90%, SNP 的最小等位基因频率 (Minor Allele Frequency, MAF) 大于 5%, 位点哈迪 - 温伯格平衡 (Hardy-Weinberg Equilibrium, HWE) 检验概率大于 10^{-6} ($P > 10^{-6}$, SNP 位点位于常染色体。命令如下: `plink --file filename --maf 0.05 --geno 0.1 --mind 0.1 --hwe 0.000001 --make-bed --out filename --cow --noweb`。对于缺失基因型的位点, 利用 Beagle^[14,15]软件进行填充。命令: `java -Xmx1000m -jar beagle.jar unphased= filename.bgl missing=? out=outfilename`。基因型数据经过质量控制后, 最终获得父本德系西门塔尔牛 81411 个 SNPs, 母本荷斯坦牛 83952 个 SNPs, 杂交 F_1 代 83723 个 SNPs 用于后续分析。

1.4 主成分分析

为了解 3 个群体间的遗传关系, 进行了主成分分析。通过 PLINK 软件 (进行主成分分析, 提取前两个主成分用 R 4.0 软件绘制散点图查看是否存在群体分层。

1.5 群体遗传组分分析

基于常染色体上的遗传变异, 通过 ADMIXTURE 1.3.0^[16]软件的交叉验证程序估计三个群体遗传组分和混杂情况, 为了估算 F_1 代个体的亲本所占的比例, 通过假定不同的祖先来源数目 K , 推断群体中所有个体的亲本成分, 得到每个个体亲本组成的血缘比例, 以此来判断各个个体的归

属情况。

1.6 群体遗传分化指数分析

为鉴定父本德系西门塔尔牛、母本荷斯坦牛和两者杂交 F_1 代群体间全基因组潜在的选择性区间或基因, 用群体遗传分化指数 (F_{st}) 来鉴定全基因组的选择。 F_{st} 值为 0~1, 用来评估两个群体间的分化程度, 值越大分化程度越高, 0 表示没有分化, 遗传结构相同。利用 VCFTOOLS V0.1.16 软件对筛选出来的质控后的父本和 F_1 代、母本和 F_1 代的 SNPs 进行全基因组分析, 计算得到两个群体的每一个 SNP 位点遗传分化系数 F_{st} 值。按照 Weir 和 Cockerham^[17]描述的无偏估计方法计算 F_{st} 值。一般情况下, F_{st} 的值为 0~1, 但无偏估计所得 F_{st} 值中会出现负值, 这些负值并无生物学解释, 只是抽样误差造成的结果^[18]。

1.7 候选基因的检测与富集分析

将全基因组 F_{st} 值从大到小排序, 筛选排名前 1% 的位点作为显著位点定位到 ENSEMBL 数据库 (<https://asia.ensembl.org/>) 公布的牛参考基因组 (ARS-UCD 1.2) 上, 以寻找候选基因。利用 DAVIDv 6.8 (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/home.jsp>) 数据库对显著的 SNP 位点进行 KEGG 通路分析 (KEGG pathway)^[19]。

2 结果

2.1 群体遗传结构分析

基于常染色体遗传变异, 在父本德系西门塔尔牛、母本荷斯坦牛和杂交一代群体中分别观察到了 81411、83952 和 83723 个 SNPs。其中 707、826 和 293 个 SNPs 分别是三个群体特有的。杂交一代与母本荷斯坦牛共享 81737 个 SNPs, 与父本德系西门塔尔牛共享 79316 个 SNPs, 母本荷斯坦牛与父本德系西门塔尔牛共享 SNPs 的数量为 79011 个。三个群体共享的 SNPs 数量为 77622 个 (图 1)。将 3 个群体质控后的基因型数据进行

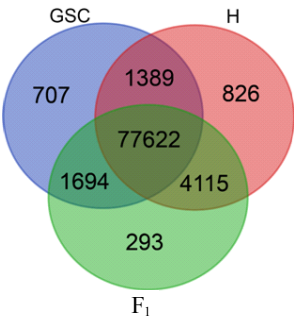


图 1 父本、母本和 F₁ 代的 SNP 韦恩图

PCA 分析，观察样本的聚类情况，探索群体之间的遗传背景关系，从图 2 上可以明显看出父本德系西门塔尔牛和母本荷斯坦牛各聚成一个类群，而 F₁ 代则是夹杂在两个群体之间，和两个群体有重叠，进一步说明两个群体存在杂交的现象，符合其各自的遗传背景。同时对杂交后代进行了亲本遗传组分的估计，结果见图 3，发现当 K=2 时，大部分 F₁ 个体的亲本大约各占 50%，少数以荷斯坦牛的组分比较大，父本德系西门塔尔牛有荷斯坦牛血统，这与其培育时导入了荷斯坦牛的血液相符，部分母本荷斯坦牛掺杂了西门塔尔牛血液。

2.2 群体遗传分化指数分析

2.2.1 全基因组 Fst 值的分布

用 VCFTOOLS 软件对质控后的单个 SNP 位

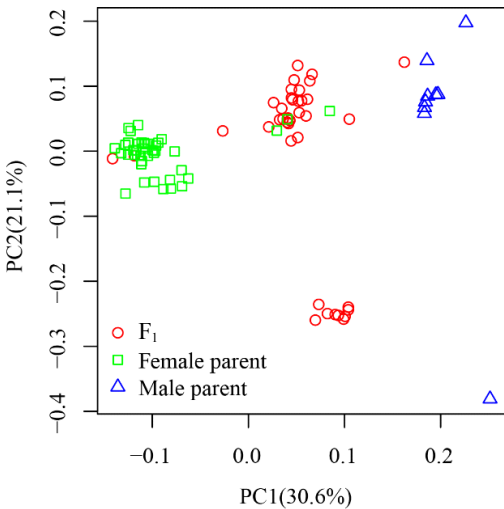


图 2 亲本和 F₁ 代的 PCA 分析

点进行计算，得到 F₁ 代与父本德系西门塔尔牛、母本荷斯坦牛之间所有成对的遗传分化指数 Fst 值。用 FST 衡量其等位基因的频率差异，并绘制了亲代与杂交后代之间每个位点的 Fst 值分布图，见图 4 所示。若群体的 Fst 值为 0~0.05，说明各亚群间不存在分化；Fst 值为 0.05~0.15，为中度分化；Fst 值为 0.15~0.25，则为高度分化。由图 4 可知，在亲本与 F₁ 代的比较中，发现在高 Fst 值 (0.1~0.3) 区域存在明显拖尾，提示这些标记所在的区域可能受到杂交的影响。

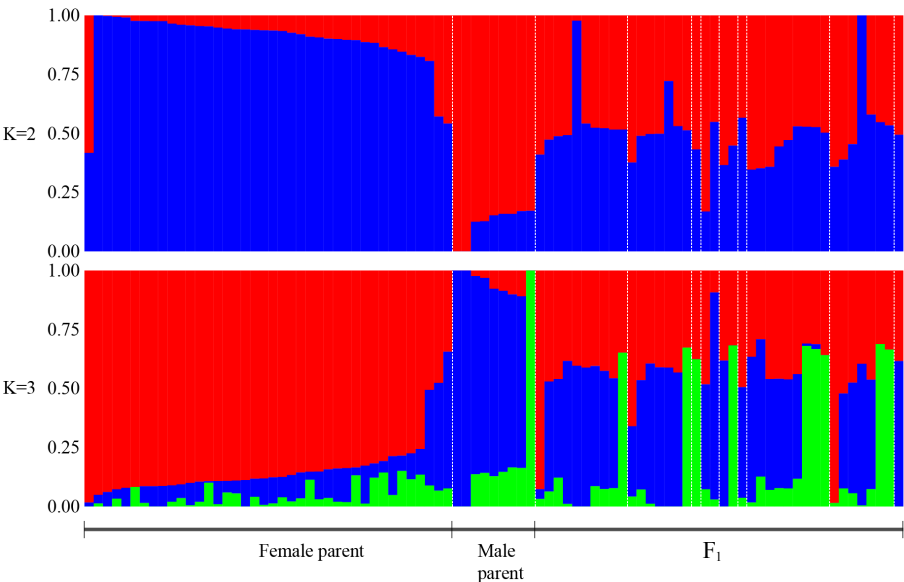


图 3 F₁ 代的 STRUCTURE 分析

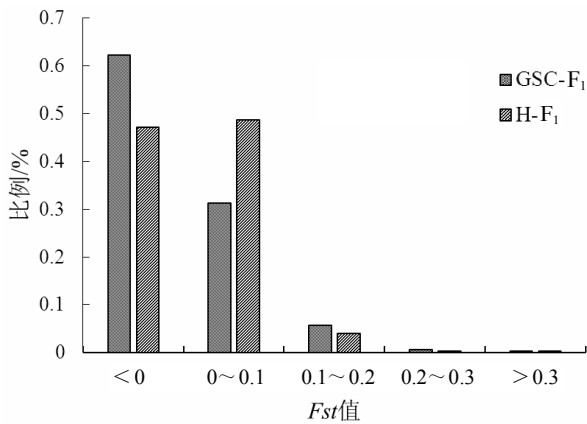


图4 亲本与后代间 Fst 分布图

注：GSC：父本德系西门塔尔牛；H：母本荷斯坦牛。

2.2.2 亲本与 F₁ 代的 Fst 分析及候选基因鉴定

对父本德系西门塔尔牛与 F₁ 代进行 Fst 分析，在全基因组水平确定 TOP 1%的 SNP 作为受选择位点，共得到 859 个 SNPs 位点 Fst 值 >0.19，绘制曼哈顿图见图 5a。最大 Fst 值的 SNP 位点位于 27 号染色体上 (Fst 值 =0.60)，对每个显著的 SNP 位点进行基因注释，共注释到 249 个候选基因。对母本荷斯坦牛与 F₁ 代进行 Fst 分析，在全基因组水平确定前 1%的 SNP 作为受选择位点，

共得到 860 个 SNPs 位点 Fst 值 >0.15，绘制曼哈顿图见图 5b。最大 Fst 值的 SNP 位点位于 1 号染色体上 (Fst 值 =0.31)，在 10、13 和 26 号染色体上都受到了显著选择，对每个显著的 SNP 位点进行基因注释，共注释到 261 个候选基因。

2.3 基因富集分析

通过 DAVID 在线数据库对受到选择的候选基因，包括父本与 F₁ 代 249 个候选基因，母本与 F₁ 代之间 261 个候选基因进行 Pathway 富集分析。从表 1 可以看出父本与 F₁ 代间分化的候选基因主要富集在轴突引导、催产素信号通路和细胞黏附分子，这些通路共包括了 16 个候选基因，其中轴突引导通路 ($P<0.01$)，可能对杂交后代杂种优势的产生具有较大的影响；母本与 F₁ 代间分化的候选基因一共发现 44 个，主要富集在催乳素信号通路、PI3K-Akt 信号通路和雌激素信号通路等 9 个相关的 KEGG 通路，其中灶性粘连和催乳素信号通路 ($P<0.05$)，可能对杂交后代杂种优势的产生具有较大的影响。

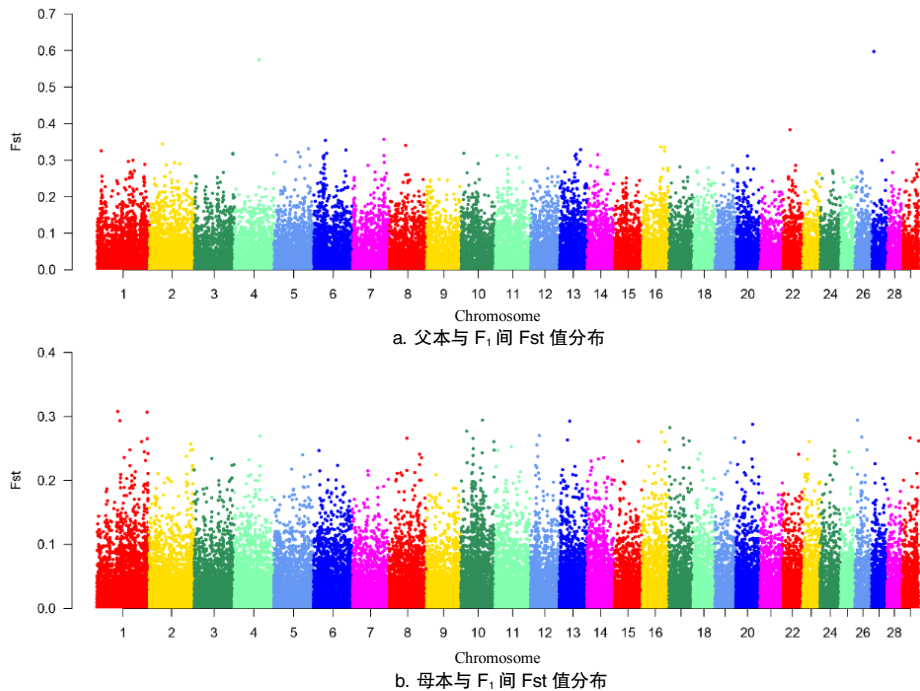


图5 亲本和 F₁ 代常染色体上 Fst 分布

表 1 候选基因的 KEGG 通路分析

分组	通路	候选基因	数目	P 值
F ₁ 与父本	轴突引导	<i>EFNB2, CFL1, SLIT1, UNC5C, SRGAP3, SLIT2</i>	6	0.010 3
	催产素信号通路	<i>TRPM2, CAMK2D, MEF2C, OXTR, KCNJ14</i>	5	0.067 4
	细胞黏附分子	<i>CDH4, NEGR1, CADM1, CNTN1, CDH15</i>	5	0.080 2
F ₁ 与母本	灶性粘连	<i>SHC4, SHC3, CCND2, ITGA2, FLT4, COL11A2, ITGA9</i>	7	0.025 2
	催乳素信号通路	<i>SHC4, SHC3, CCND2, ESR1</i>	4	0.046 2
	ECM-受体互作	<i>ITGA2, COL11A2, HSPG2, ITGA9</i>	4	0.068 4
	吗啡瘾	<i>PDE11A, PDE3A, GNAS, GNG12</i>	4	0.080 0
	肌动蛋白细胞骨架的调控	<i>ITGA2, IQGAP1, IQGAP2, GNG12, SLC9A1, ITGA9</i>	6	0.080 1
	PI3K-Akt 信号通路	<i>RXR4, CCND2, ITGA2, FLT4, COL11A2, PPP2R5C, GNG12, ITGA9</i>	8	0.082 0
	甘油磷脂代谢	<i>GPAM, CHKA, PLPP3, AGPAT4</i>	4	0.088 2
	雌激素信号通路	<i>SHC4, SHC3, GNAS, ESR1</i>	4	0.090 3
	鞘脂代谢	<i>CERS6, SGMS1, PLPP3</i>	3	0.098 8

2.4 杂种优势相关基因的鉴定

将父本与 F₁ 代的 249 个候选基因，母本与 F₁ 代间 261 个候选基因进行比较分析，将两者都受到选择的基因筛选出来，作为杂交 F₁ 代与亲本存在明显分化的候选基因。结果共筛选到 38 个基因，具体见表 2。从表中可以看出，候选基因主要集中在 1、2、11、13 和 16 号染色体上，1 和 2 号染色体上分别有 3 个基因，11 和 16 号染色体上分别有 4 个基因，在 13 号染色体上分布 6 个基因。这些候选基因主要与牛的生长发育、体尺、产奶、胴体、肉质、繁殖及毛色等重要性状相关。

3 讨论

本研究通过 Fst 法分别对父本德系西门塔尔牛、母本荷斯坦牛和 F₁ 代，进行了群体遗传分化分析，F₁ 代与父本、母本两群体分别检测到 859 和 860 个受到选择的 SNPs 位点，定位到候选基因为 249 和 261 个。同时对 F₁ 代与两亲本间受到选择的共同基因进行筛选，一共鉴定到 38 个基因。其中，与生长发育、体尺性状相关的基因有 *KCNIP4*、*PRKN*、*THADA*、*POMC*、*IL10RA*、

KIF26B、*MYO5B*、*BDOCK10* 和 *ZNF521*；与肉质性状相关的基因有 *NEGR1*、*CPAMD8*、*PRKN* 和 *OXTR*；与胴体性状相关的基因有 *KCNIP4*、*PTPRD*、*THADA* 和 *CHKA*；与产奶性状相关的基因有 *ABCG1*、*KCNIP4*、*LRBA*、*OXTR* 和 *CFAP299*；与繁殖性状相关的基因有 *FAM155A*、*BCAS1*、*LRBA*、*ZNF521* 和 *CHKA*；与毛色相关的基因有 *ZNF536*；与抗病性状相关的基因有 *ANO9*。一些基因在牛中虽然未找到与牛相关的性状，但在其他畜禽中发现了与之相关的性状，比如 *RSRC1* 基因和山羊生长发育性状相关^[47]；*POFUT1* 基因和绵羊产奶量、奶品质及成分等有关^[48]；*FAM155A* 基因参与机体的免疫反应，与绵羊初产羔龄和产羔间隔等繁殖性状相关^[49]；*PLEKHH2* 基因与 circRNA 表达异常有关，circRNA 表达异常可能是胎盘功能障碍的原因之一，导致牛 SCNT 胎儿流产^[50]。

值得一提的我们发现催产素信号通路上的 *OXTR* 以及甘油磷脂代谢 *CHKA* 基因与牛的肉质、胴体、产奶、繁殖等多个性状相关。*OXTR* 基因位于 *BTA22* 上，作为催产素的受体，对产犊期子宫起着重要的作用，在奶牛发情期和妊娠

表 2 与牛重要性状杂种优势相关的候选基因

染色体	位置/bp	候选基因	性状
1	108967043-109414482	<i>RSRC1</i>	
1	142488705-142561127	<i>ABCG1</i>	产奶性状 ^[20]
1	144441578-144619108	<i>TSPEAR</i>	
2	17076721-17440980	<i>ZNF385B</i>	
2	112861987-113100311	<i>DOCK10</i>	体尺性状 ^[21]
2	126090279-126142300	<i>SLC9A1</i>	
3	72812247-73845504	<i>NEGR1</i>	肉质性状 ^[22]
6	40250033-41576485	<i>KCNIP4</i>	胴体性状 ^[23] 、产奶性状 ^[24] 、生长发育性状 ^[25]
6	95026428-95733063	<i>CFAP299</i>	产奶性状 ^[26]
7	6073318-6174087	<i>CPAMD8</i>	肉质性状 ^[27]
8	36145265-36600302	<i>PTPRD</i>	胴体重 ^[28]
9	96966927-98112020	<i>PRKN</i>	肉质性状 ^[29] 、生长发育性状 ^[30]
10	7084931-7115694	<i>POC5</i>	
11	25515109-25845945	<i>THADA</i>	体重 ^[31] 、胴体重 ^[32]
11	25888955-25993933	<i>PLEKHH2</i>	
11	49941280-50018731	<i>KCMF1</i>	
11	74117511-74124989	<i>POMC</i>	生长发育性状 ^[33]
12	82805244-83413896	<i>FAM155A</i>	精液质量 ^[34]
13	6988403-7250848	<i>TASPI</i>	
13	12300825-12396503	<i>UPF2</i>	
13	47209404-47348038	<i>SLC23A2</i>	
13	54187005-54214516	<i>KCNQ2</i>	
13	61694343-61745905	<i>POFUT1</i>	
13	81424938-81524746	<i>BCAS1</i>	繁殖性状 ^[35]
15	28659560-28672319	<i>IL10RA</i>	生长发育性状 ^[36]
16	31626657-31942949	<i>KIF26B</i>	生长发育性状 ^[37]
16	36297418-36334185	<i>DPT</i>	
16	69034474-69223706	<i>PTPN14</i>	
16	70771022-70806428	<i>NSL1</i>	
17	6801065-7555668	<i>LRBA</i>	产奶性状、繁殖性状 ^[38]
18	40827492-41221033	<i>ZNF536</i>	毛色 ^[39]
22	17776079-17785745	<i>OXTR</i>	产奶性状 ^[40] 、肉质性状 ^[41]
24	31380664-31692928	<i>ZNF521</i>	体尺性状 ^[42] 、繁殖性状 ^[43]
24	49490278-49824858	<i>MYO5B</i>	
25	25087968-25327424	<i>KATNIP</i>	
28	4454729-4869058	<i>DISC1</i>	
29	45579775-45640374	<i>CHKA</i>	繁殖性状 ^[44] 、胴体性状 ^[45]
29	50845009-50867717	<i>ANO9</i>	抗病性状 ^[46]

末期子宫中上调，哺乳期乳腺中表达量也增加^[51]。有研究报道在夏洛莱和荷斯坦牛杂种群体中发现了 9 个影响肉类脂肪酸组成的 QTL^[52]。Cosen 等^[53]通过对乳中脂肪酸组成与 *OXTR* 的多态性关联分

析，发现 *OXTR* 基因对乳成分中脂肪酸组成具有一定的影响。另外，胆碱激酶 α (*CHKA*) 是一种哺乳动物酶，催化胆碱磷酸化为磷酸胆碱，生成主要的膜磷脂酰胆碱。Wu 等^[54]通过培育缺乏

CHKA 的小鼠发现 *CHKA* 是早期胚胎生长所必需的基因。牛胚胎细胞中 *CHKA* 的转录表达随着胚胎的生长增加了 2.8 倍^[55], 这可能与胚胎生长需要磷脂酰胆碱有关。*CHKA* 基因的生物学过程与脂质生物合成有关, 已有报道称其在小鼠体内受高脂肪酸水平的差异调节^[56]。

4 结论

本研究利用牛 GGP100K 芯片的基因组数据, 应用 *F_{st}* 方法对德系西门塔尔牛 (父本)、荷斯坦奶牛 (母本) 及其杂交 *F₁* 代群体进行群体遗传分化研究, 分别检测到 859 和 860 个 SNP 位点受到选择, 定位到 249 和 261 个候选基因。通过对 *F₁* 代与两个亲本之间受到选择的共同基因筛选, 鉴定到 *OXTR*、*CHKA*、*PRKN* 等 38 个与牛生长发育、产奶、肉质、胴体、繁殖等性状相关的基因在 *F₁* 代受到选择。这些发现有助于德系西门塔尔牛与荷斯坦奶牛杂种优势遗传机制解析和为指导杂种优势利用提供重要参考依据。

参考文献:

- [1] 傅春泉, 李欣, 王争光. 弗莱维赫与荷斯坦杂交后代的生产性能研究[J]. 中国奶牛, 2018(1):20–22.
- [2] Knob D A, Alessio D R M, Thaler Neto A, et al. Reproductive performance and survival of Holstein and Holstein × Simmental crossbred cows[J]. Tropical Animal Health and Production, 2016, 48(7):1409–1413.
- [3] Gibbs R A, Taylor J F, Vantassell C P, et al. Genome-wide survey of SNP variation uncovers the genetic structure of cattle breeds[J]. Science, 2009, 324(5926):528–532.
- [4] Xu L, Bickhart D M, Cole J B, et al. Genomic signatures reveal new evidences for selection of important traits in domestic cattle [J]. Molecular Biology and Evolution, 2015, 32(3):711–725.
- [5] Sabeti P C, Schaffner S F, Fry B, et al. Positive natural selection in the human lineage[J]. Science, 2006, 312(5780):1614–1620.
- [6] Rubin C J, Zody M C, Eriksson J, et al. Whole-genome resequencing reveals loci under selection during chicken domestication[J]. Nature, 2010, 464(7288):587–591.
- [7] Rubin C J, Megens H J W C, Barrio D J M G, et al. Strong signatures of selection in the domestic pig genome[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012, 109(48):19529–19536.
- [8] Gurgul A, Szmatoł T, Ropka-Molik K, et al. Identification of genome-wide selection signatures in the Limousin beef cattle breed [J]. Journal of animal breeding and genetics, 2016, 133(4): 264–276.
- [9] Qanbari S, Pausch H, Jansen S, et al. Classic selective sweeps revealed by massive sequencing in cattle[J]. PLoS Genetics, 2014, 10(2):e1004148.
- [10] Randhawa I A S, Khatkar M S, Thomson P C, et al. A Meta-Assembly of Selection Signatures in Cattle[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e153013.
- [11] Zhao F, Mcparland S, Kearney F, et al. Detection of selection signatures in dairy and beef cattle using high-density genomic information[J]. Genetics Selection Evolution, 2015, 47:49.
- [12] Chang C C, Chow C C, Tellier L C, et al. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets[J]. GigaScience, 2015, 4:7.
- [13] Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses [J]. The American Journal of Human Genetics, 2007, 81 (3):559–575.
- [14] Browning S R, Browning B L. Rapid and accurate haplotype phasing and missing-data inference for whole-genome association studies by use of localized haplotype clustering [J]. The American Journal of Human Genetics, 2007, 81(5):1084–1097.
- [15] 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[J]. The American Journal of Human Genetics, 2009, 84(2):210–223.
- [16] Alexander D H, Novembre J, Lange K. Fast model-based estima-

- tion of ancestry in unrelated individuals[J]. *Genome Research*, 2009, 19(9):1655–1664.
- [17] Weir B S, Cockerham C C. Estimating F statistics for the analysis of population structure[J]. *Evolution*, 1984, 38(6):1358–1370.
- [18] 李秀领, 杨松柏, 唐中林, 等. 大白猪和通城猪全基因组选择性清扫分析[J]. *遗传*, 2012, 34(10):53–63.
- [19] Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. *Nature Protocols*, 2009, 4(1):44–57.
- [20] Mani O, Korner M, Ontsouka C E, et al. Identification of ABCA1 and ABCG1 in milk fat globules and mammary cells—implications for milk cholesterol secretion[J]. *Journal of Dairy Science*, 2011, 94(3):1265–1276.
- [21] Wu X, Fang M, Liu L, et al. Genome wide association studies for body conformation traits in the Chinese Holstein cattle population [J]. *BMC Genomics*, 2013, 14: 897.
- [22] Chang C C, Chow C C, Tellier L C, et al. Genome-wide efficient mixed-model study for meat quality in Nellore cattle[J]. *Journal of Animal Science*, 2016, 94: 428–429.
- [23] Song Y, Xu L, Chen Y, et al. Genome-wide association study reveals the PLAG1 gene for knuckle, biceps and shank weight in simmental beef Cattle[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e168316.
- [24] Saravanan K A, Planigrah M, Kumar H, et al. Genomic scans for selection signatures revealed candidate genes for adaptation and production traits in a variety of cattle breeds[J]. *Genomics*, 2021, 113(3):955–963.
- [25] Buzanskas M E, Grossi D A, Ventura R V, et al. Genome-wide association for growth traits in Canchim beef cattle[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e94802.
- [26] Abou-Baka S, El-Regalaty H, El-Assal S E, et al. Determination of Potential Candidate Genes Associated with Milk Lactose in Egyptian Buffalo[J]. *Journal of World's Poultry Research*, 2020, 10 (1):35–42.
- [27] Bedhane M, Van der Werf J, Gondro C, et al. Genome-wide association study of meat quality traits in hanwoo beef cattle using imputed whole-genome sequence data[J]. *Frontiers in Genetics*, 2019, 10:1235.
- [28] Keogh K, Carthy T R, McClure M C, et al. Genome-wide association study of economically important traits in Charolais and Limousin beef cows[J]. *Animal*, 2021, 15(1):100011.
- [29] Wang Z, Ma H, Xu L, et al. Genome-Wide Scan Identifies Selection Signatures in Chinese Wagyu Cattle Using a High-Density SNP Array[J]. *Animals (Basel)*, 2019, 9(6):296.
- [30] Duan X, An B, Du L, et al. Genome-Wide Association Analysis of Growth Curve Parameters in Chinese Simmental Beef Cattle[J]. *Animals (Basel)*, 2021, 11(1):192.
- [31] McClure M C, Morsci N S, Schnabel R D, et al. A genome scan for quantitative trait loci influencing carcass, post-natal growth and reproductive traits in commercial Angus cattle[J]. *Animal Genetics*, 2010, 41(6):597–607.
- [32] Boitard S, Rocha D. Detection of signatures of selective sweeps in the Blonde d'Aquitaine cattle breed[J]. *Animal Genetics*, 2013, 44(5):579–583.
- [33] 徐龙鑫, 朱丽莉, 张麟, 等. 关岭黄牛 POMC 基因多态性及其与生长性状的关联性分析[J]. *西南农业学报*, 2016, 29 (2):451–454.
- [34] Borowska A, Szwaczkowski T, Kaminski S, et al. Identification of genome regions determining semen quality in Holstein-Friesian bulls using information theory[J]. *Animal Reproduction Science*, 2018, 192:206–215.
- [35] Cochran S D, Cole J B, Null D J, et al. Discovery of single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with fertility and production traits in Holstein cattle[J]. *BMC Genetics*, 2013, 14 (1):49.
- [36] Salleh S M, Mazzoni G, Lovendahl P, et al. Gene co-expression networks from RNA sequencing of dairy cattle identifies genes and pathways affecting feed efficiency[J]. *BMC Bioinformatics*, 2018, 19(1):513.
- [37] Doyle J L, Berry D P, Veerkamp R F, et al. Genomic regions associated with muscularity in beef cattle differ in five contrasting

- cattle breeds[J]. *Genetics Selection Evolution*, 2020, 52(1):2.
- [38] Taye M, Lee W, Jeon S, et al. Exploring evidence of positive selection signatures in cattle breeds selected for different traits[J]. *Mammalian Genome*, 2017, 28(11–12):528–541.
- [39] Chhotaray S, Planigrah M, Bhushan B, et al. Genome-wide association study reveals genes crucial for coat color production in Vrindavani cattle[J]. *Livestock Science*, 2021, 247:104476.
- [40] Gutierrez-Gil B, Wiener P, Richardson R I, et al. Identification of QTL with effects on fatty acid composition of meat in a Charolais×Holstein cross population[J]. *Meat Science*, 2010, 85(4):721–729.
- [41] Cosenza G, Macciotta N P P, Nudda A, et al. A novel polymorphism in the oxytocin receptor encoding gene (OXTR) affects milk fatty acid composition in Italian Mediterranean river buffalo [J]. *Journal of Dairy Research*, 2017, 84(2):170–180.
- [42] Wu X, Fang M, Liu L, et al. Genome wide association studies for body conformation traits in the Chinese Holstein cattle population [J]. *BMC Genomics*, 2013, 14(1):897.
- [43] Hoglund J K, Buitenhuis B, Guldbrandtsen B, et al. Genome-wide association study for female fertility in Nordic Red cattle[J]. *BMC Genetics*, 2015, 16(1):110.
- [44] Abdollahi-Arpanahi R, Carvalho M R, Ribeiro E S, et al. Association of lipid-related genes implicated in conceptus elongation with female fertility traits in dairy cattle[J]. *Journal of Dairy Science*, 2019, 102(11):10020–10029.
- [45] Medeiros DE Oliveira SILVA R, Bonvino Stafuzza N, DE OLIVEIRA FRAGOMENI B, et al. Genome-Wide Association Study for Carcass Traits in an Experimental Nelore Cattle Population[J]. *PloS One*, 2017, 12(1):e169860.
- [46] Gonzalez-Ruiz S, Strillacci M G, Duran-Aguilar M, et al. Genome-Wide Association Study in Mexican Holstein Cattle Reveals Novel Quantitative Trait Loci Regions and Confirms Mapped Loci for Resistance to Bovine Tuberculosis[J]. *Animals (Basel)*, 2019, 9(9):636.
- [47] Zhang B, Chang L, Lan X, et al. Genome-wide definition of selective sweeps reveals molecular evidence of trait-driven domestication among elite goat (Capra species) breeds for the production of dairy, cashmere, and meat[J]. *Giga Science*, 2018, 7(12):giy105.
- [48] Dettorlei M L, Pazzola M, Petretto E, et al. Association Analysis between SPP1, POFUT1 and PRLR Gene Variation and Milk Yield, Composition and Coagulation Traits in Sarda Sheep[J]. *Animals (Basel)*, 2020, 10(7):1216.
- [49] Pasandideh M, Gholizadeh M, Rahimi-Mianji G. Identification of two novel SNPs affecting lambing traits in sheep by using a 50K SNP-Chip[J]. *Small Ruminant Research*, 2020, 191:106193.
- [50] Su X, Gao G, Wang S, et al. CircRNA expression profile of bovine placentas in late gestation with aberrant SCNT fetus[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2019, 33(6):e22918.
- [51] Mapholi N O, Maiwashe A, Matika O, et al. Genome-wide association study of tick resistance in South African Nguni cattle[J]. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 2016, 7(3):487–497.
- [52] Gutierrez-Gil B, Wiener P, Richardson R I, et al. Identification of QTL with effects on fatty acid composition of meat in a Charolais×Holstein cross population[J]. *Meat Science*, 2010, 85(4):721–729.
- [53] Cosenza G, Macciotta N, Nudda A, et al. A novel polymorphism in the oxytocin receptor encoding gene (OXTR) affects milk fatty acid composition in Italian Mediterranean river buffalo[J]. *Journal of Dairy Research*, 2017, 84(2):170–180.
- [54] Wu G, Aoyama C, Young S G, et al. Early embryonic lethality caused by disruption of the gene for choline kinase alpha, the first enzyme in phosphatidylcholine biosynthesis[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(3):1456–1462.
- [55] Ribeiro E S, Greco L F, Bisinotto R S, et al. Biology of Preimplantation Conceptus at the Onset of Elongation in Dairy Cows [J]. *Biology of Reproduction*, 2016, 94(4):1–18, 97.
- [56] Porto Neto L R, Bunch R J, Harrison B E, et al. Variation in the XKR4 gene was significantly associated with subcutaneous rump fat thickness in indicine and composite cattle[J]. *Animal Genetics*, 2012, 43(6):785–789.