

Téma 2: Podrobná analýza štruktúry populácie na základe genomických údajov a kvantifikácia vplyvu selekcie na genóm hospodárskych zvierat

Študijný materiál

Vývoj v oblasti biotechnológií a sekvenovania DNA hospodárskych zvierat umožnil optimalizovať šľachtiteľské stratégie s cieľom uchovania diverzity a produkčného potenciálu živočíšnych genetických zdrojov bez potreby rodokmeňovej analýzy. Medzi najčastejšie využívané genetické markery súčasnosti z tohto pohľadu patria jednonukleotidové polymorfizmy (SNP). SNP markery sa zaraďujú do skupiny bialelických markerov, čo znamená, že v populácii je možné očakávať výskyt troch skupín jedincov a to dominantne homozygotných, heterozygotných a recesívne homozygotných zvierat. Ak v danej populácii nedošlo k poklesu diverzity, tak pomer týchto skupín by mal byť 25:50:25. K strate diverzity zvyčajne dochádza následkom príbuzenskej plemenitby, kedy sa v populácii zvyšuje podiel homozygotných zvierat oproti heterozygotným, pričom sa súčasne znižuje aj celková úroveň biodiverzity.

V súčasnosti sa na kvantifikáciu úrovne biodiverzity hospodárskych, spoločenských a v niektorých prípadoch aj voľne žijúcich zvierat využívajú primárne SNP čipy s nízkou (minimálne 3000 – 6000) alebo vysokou (50000 – 777000) hustotou SNP markerov a celogenómové sekvencie (2 milióny a viac báz). SNP čipy s minimálne 50000 SNP markerov pokrývajú podstatnú časť genómu, pretože samotné SNP markery sú distribuované rovnomerne v rámci všetkých chromozómov v genóme. SNP čipy sú dostupné takmer pre všetky druhy hospodárskych zvierat ako aj niektoré druhy spoločenských zvierat (hovädzí dobytok, kone, ovce, kozy, ošípané, hydina, psy alebo mačky). Väčšina SNP markerov, ktoré sú súčasťou týchto čipov je selektívne neutrálnych, avšak určitý podiel z nich je lokalizovaný priamo v oblastiach proteín – kódujúcich génov a regulačných sekvencií (Hayes a Goddard, 2010). Pretože prostredníctvom SNP čipov je možné získať komplexný prehľad o štruktúre genómu, táto technológia sa stala globálne najpopulárnejším nástrojom pre determináciu genetickej predispozície jedincov a populácií, zvýšenie genetického zisku a v neposlednom rade zachovania genofondu živočíšnych genetických zdrojov. V súčasnej dobe sa cena genotypovania pomocou 50K SNP čipov (50000 SNP markerov) pohybuje na úrovni testovania paternity prostredníctvom niekoľkých desiatok mikrosatelitných markerov (napr. u hovädzieho dobytku a oviec v priemere 25 euro za jedinca), takže tento druh analýz možno naviac považovať za finančne efektívny.

V porovnaní s inými typmi genetických markerov (napr. mikrosatelity, RFLP alebo AFLP markery) SNP čipy poskytujú omnoho robustnejšiu informáciu o genetickom založení jedincov a teda umožňujú presnejší odhad indikátorov stavu biodiverzity v populáciách ako aj vzťahov medzi nimi (Lenstra et al., 2012). Genomické informácie získané použitím SNP čipov možno úspešne využiť na odhad rôznych parametrov genomickej diverzity, vrátane genomickeho koeficienta inbrídingu (Moravčíková et al., 2017; Kasarda et al., 2019), úrovne väzbovej nerovnováhy a trendu vývoja efektívnej veľkosti populácie (Kukučková et al., 2017a,b; Moravčíková et al., 2017; Kasarda et al., 2021a,b), genetickej diferenciácie a stupňa premiešania populácií (Moravčíková et al., 2015; Kukučková et al., 2017a; Moravčíková et al., 2021) alebo na identifikáciu selekčných signálov v genóme (Moravčíková et al., 2019a,b,c).

Genetická štruktúra populácií

Genetická štruktúra populácií vyjadruje ich rôznorodosť na vnútro aj medzipopulačnej úrovni. Pomerne často sa na stanovenie rozdielov medzi jedincami ako aj jednotlivými

populáciami používa výpočet genetických vzdialeností, ktoré predstavujú molekulárny ekvivalent koeficienta príbuznosti odvodeného z rodokmeňových údajov. Genetická vzdialenosť je v podstate stupňom génovej rozdielnosti (genomickej rozdielnosti napr. vo frekvenciách alel) medzi druhmi alebo populáciami, ktorú je možné kvantifikovať na základe rôznych štatistických prístupov (Kasarda et al., 2021a). Matematicky možno genetické vzdialenosti jednoducho stanoviť napríklad pomocou výpočtu Neiových genetických vzdialeností (Nei, 1972), Wrightovho F_{ST} indexu (Wright, 1940), alebo vizualizovať pomocou analýzy hlavných komponentov (Jombart a Ahmed, 2011), alebo prostredníctvom zostrojenia fylogenetických stromov vychádzajúcich z IBD matice (Neuditschko et al., 2012).

Ďalší zo spôsobov determinácie genetickej diferenciácie v rámci a medzi populáciami je zhluková analýza, ktorá okrem iného umožňuje stanovenie stupňa genetického premiešania (admixie) medzi populáciami alebo plemenami. Admixia alebo premiešanie populácií je jav, ku ktorému môže dôjsť následkom introgresie a hybridizácie jedincov, populácií alebo druhov. Introgresia vyjadruje „tok“ alel z populácie jedného druhu (najčastejšie nepôvodného), alebo poddruhu do inej populácie (pôvodnej v danej lokalite). Podiel genetických variant definujúcich mieru unikátnosti určitej populácie resp. mieru jej premiešania s inými populáciami sa zvyčajne stanovuje na základe bayesianského prístupu (Toro et al., 2014; Jombart a Collins, 2015).

Bayesianská štatistika je odvetvie modernej štatistiky, ktoré pracuje s podmienenou pravdepodobnosťou a umožňuje spresniť pravdepodobnosť východiskovej hypotézy v slede ako sa objavujú ďalšie relevantné skutočnosti. Jadrom jej matematického modelu je Bayesova veta. Zatiaľ čo klasická štatistika stanovuje pravdepodobnosť určitej udalosti na základe známych faktov z minulosti, bayesianská štatistika sa používa všade tam, kde to nie je možné. V genetike populácií sa bayesianská štatistika najčastejšie používa na odhad stupňa genetického premiešania medzi populáciami na základe porovnania frekvencií alel, ktoré definujú určité populácie resp. špecifické skupiny s frekvenciami zistenými u jedincov. Jej využitie je však omnoho širšie, pretože principiálne sa jedná o odhad pravdepodobnosti s akou sa daný jav v testovanom súbore vyskytuje. Presnosť tejto metódy je z hľadiska odhadu testovania diferenciácie populácií a stanovenia stupňa admixie často limitovaná nízkym počtom jedincov v súbore, alebo nízkym počtom genetických markerov. Genetické markery využívané pre tento typ analýz by mali byť selektívne neutrálne, nemali by podliehať mutáciám a mali by byť vo vzájomnej väzbovej rovnováhe. Najčastejšie využívaným štatistickým programom z tohto pohľadu je program Structure (Pritchard et al., 2000), ktorý analyzuje genetické odlišnosti medzi populáciami pomocou bayesianského prístupu a použitím Markov Chain Monte Carlo (MCMC) odhadu. MCMC proces začína náhodne rozdeľovaním jedincov do vopred určeného množstva skupín, v ktorých jedinci potenciálne zdieľajú podobné typy variácií. Následne sú v každej skupine odhadované frekvencie a na základe ich hodnôt sú jedinci rozdelení do zhlukov. Tento proces sa opakuje viackrát, zvyčajne v počte 10000 až 100000 replikácií, čo vedie k spoľahlivým odhadom príslušnosti jedincov k jednotlivým populáciám ako aj miery ich genetického premiešania (Kadlečík et al., 2017).

Vplyv selekcie na štruktúru genómu

V období éry genomických informácií možno vplyv prírodnej a zámernej selekcie na genóm živočíšnych genetických zdrojov kvantifikovať aj bez prístupu k fenotypovým informáciám. Selektčné signály môžu byť identifikované v oblastiach kódujúcich aj nekódujúcich génov v závislosti od použitého štatistického prístupu (Qanbari a Simianer, 2014). Výber metódy detekcie oblastí ovplyvnených selekčným tlakom závisí od povahy selekčných signálov, ako aj od času počas ktorého selekcia na genóm pôsobila. Počet identifikovaných selekčných signálov je ovplyvnený pôsobením rôznych faktorov, vrátane

intenzity selekcie, rekombinačnej rýchlosti a relatívneho „veku“ neutrálnych alel lokalizovaných v blízkosti lokusov ovplyvnených selekčným tlakom.

Metódy detekcie lokusov podliehajúcich selekcii sa rozdeľujú do niekoľkých skupín podľa aplikovaného metodického prístupu. Na testovanie selekčných signálov reflektujúcich rozdiely medzi populáciami následkom odlišného typu selekcie sa zvyčajne využíva stanovenie Wrightovho F_{ST} indexu, analýza variability vo väzbovej nerovnováhe, alebo výpočet integrovaného skóre haplotypov (Kukučková et al., 2017a,b; Moravčíková et al., 2019b). Determinácia signálov vyplývajúcich zo selekčného tlaku na genóm konkrétnej populácie s cieľom dosiahnutia plemenného štandardu resp. chovného cieľa je založená vo väčšine prípadov na skríningu homozygotných oblastí v genóme a stanovení integrovaného skóre haplotypov (Moravčíková et al., 2019c; Kasarda et al., 2021b; Moravčíková et al., 2021).

Wrightov F_{ST} index

Jedným z najčastejšie využívaných prístupov detekcie selekčných signálov je stanovenie fixačného indexu F_{ST} na celogenómovej úrovni, pričom tento reflektuje rozdielne frekvencie alel testovaných genetických markerov medzi dvoma alebo viacerými populáciami. Wrightov fixačný index F_{ST} okrem toho kvantifikuje úroveň genetickej diferenciácie, alebo fragmentácie celkovej populácie, ktorá je vyjadrená poklesom heterozygotnosti jednotlivých subpopulácií následkom pôsobenia genetického driftu. Označuje sa aj ako koeficient príbuznosti a je definovaný ako korelácia medzi gamétami subpopulácií relatívna k náhodne vybraným gamétam z celkovej populácie (Weir a Cockerham, 1984).

Teoreticky môže fixačný index F_{ST} nadobúdať hodnoty od 0 po 1, kedy extrémne hodnoty reprezentujú buď úplnú genetickú zhodu medzi populáciami ($F_{ST} = 0$) alebo naopak ich úplnú genetickú rozdielnosť ($F_{ST} = 1$). V prípade F_{ST} indexu môžu vznikať dva základné typy signálov. Pri prvom type dochádza v oblasti selekčného signálu reprezentovaného viacerými lokusmi lokalizovanými v tesnej blízkosti k zvýšeniu hodnoty F_{ST} indexu následkom „hitchhiking“ efektu. Tento typ selekčných signálov zodpovedá rozdielnemu smeru selekcie, využívanej v rámci jednotlivých plemien. Naopak, v prípade, ak sú v oblasti selekčného signálu lokalizované lokusy s veľmi nízkou hodnotou F_{ST} , tieto reprezentujú genomické oblasti, ktoré u daných plemien podliehali rovnakému typu selekcie (Qanbari et al., 2011). Aj keď bolo doposiaľ vyvinutých aj niekoľko modifikácií tejto metódy, index F_{ST} sa považuje za jeden z najvhodnejších indikátorov genomických signálov pozitívnej selekcie, vyplývajúcej z genetickej diferenciácie medzi populáciami (Fumagalli et al., 2013).

Analýza hlavných komponentov

Pozitívna prírodná selekcia alebo lokálna adaptácia sú hybnými silami zabezpečujúcimi adaptáciu jedinca na podmienky prostredia v ktorom žije. Skríning genómu zameraný na detekciu genetických variant potenciálne zapojených v tomto procese zvyčajne vychádza, podobne ako fixačný index F_{ST} , z genetickej diferenciácie medzi populáciami pričom sa predpokladá, že extrémne hodnoty zodpovedajú kandidátnym oblastiam v genóme (Duforet-Frebourg et al., 2016). Aj keď môže byť vysoká úroveň diferenciácie medzi populáciami výsledkom pôsobenia rôznych procesov, predpokladá sa, že adaptácia jedincov na podmienky prostredia (v prípade hospodárskych zvierat produkčného) je jedným z možných vysvetlení, prečo dochádza k týmto zmenám špecificky v určitých genomických oblastiach. Na tomto teoretickom základe je založená alternatívna metóda detekcie selekčných signálov, využívajúca analýzu hlavných komponentov (Duforet-Frebourg et al., 2014).

Analýza hlavných komponentov (PCA) je pravdepodobne najpopulárnejšou viacrozmernou štatistickou metódou, ktorá našla využitie v rôznych vedných odvetviach, vrátane genetiky. PCA analýza predstavuje spôsob pre znázornenie nadrozmerných dát,

napríklad genomických informácií o jedincoch alebo populáciách, v menšom počte dimenzií. Táto analýza sa stala v genomike populárnou najmä ako nástroj na zníženie počtu pôvodne korelovaných premenných (frekvencií alel) na menší počet lineárne nekorelovaných (nezávislých) premenných, nazývaných aj hlavné komponenty, ktoré vysvetľujú variáciu v danom súbore dát a teda môžu byť použité na vyjadrenie vzťahov medzi jedincami alebo populáciami (Duforet-Frebourg et al., 2016).

Z hľadiska detekcie selekčných signálov má PCA analýza v porovnaní ostatnými prístupmi tri hlavné výhody: pracuje na individuálnej báze, čas potrebný na jej výpočet je pomerne krátky v porovnaní s metódami využívajúcimi MCMC algoritmus a kandidátne lokusy potenciálne asociované s lokálnou adaptáciou populácií na dané podmienky prostredia zodpovedajú jednotlivých hlavným komponentom (Duforet-Frebourg et al., 2016; Luu et al., 2017). Skrining selekčných signálov prostredníctvom PCA analýzy bol doposiaľ využitý napríklad u hovädzieho dobytku (Moravčíková et al., 2018; Kasarda et al., 2021a).

Variabilita vo väzbovej nerovnováhe a integrované skóre haplotypov

Pre identifikáciu selekčných signálov vyplývajúcich zo zmeny väzbovej nerovnováhy v genóme populácií bolo vyvinutých niekoľko štatistických testov (Sabeti et al., 2002; Kim a Nielsen, 2004; Voight et al., 2006; Kimura et al., 2007). Avšak tento typ selekčných signálov má dočasnú tendenciu, pretože v niektorých prípadoch môže rekombinácia zmeniť sekvenciu selektovaného lokusu ešte skôr, ako bude tento fixovaný v genofonde populácie.

Jedným z prístupov pre detekciu selekčných signálov reflektujúcich zmenu LD je test LRH (long – range haplotype), ktorý hodnotí vzťahy medzi frekvenciami alel a úrovňou LD. Tento test je založený na identifikácii cieľových haplotypov prostredníctvom genotypovania SNP markerov v kratkých úsekoch genómu, kde nedochádza k rekombinácii. Následne sú analyzované so zväčšujúcou sa vzdialenosťou od cieľových haplotypov aj ďalšie SNP markery a to s cieľom zhodnotenia poklesu LD vplyvom zväčšujúcej sa genetickej vzdialenosti medzi nimi. Celková úroveň LD so zväčšujúcou sa vzdialenosťou od cieľových haplotypov je hodnotená na základe výpočtu hodnoty EHH (homozygotnosti haplotypov), ktorá predstavuje pravdepodobnosť, s akou sú dva chromozómy nesúce špecifické cieľové haplotypy homozygotné pre celú oblasť, t. j. od cieľovej vzdialenosti po vzdialenosť x . Relatívna hodnota EHH (REHH) slúži na porovnanie poklesu EHH špecifického cieľového haplotypu s poklesom EHH vo všetkých ďalších haplotypoch. Na identifikáciu samotných selekčných signálov sa potom využíva porovnanie hodnoty REHH a frekvencie pre každý cieľový haplotyp s REHH hodnotami a frekvenciami ostatných cieľových haplotypov. Ak má cieľový haplotyp vysokú hodnotu REHH a rovnako aj frekvenciu v populácii, môžeme takýto haplotyp označiť za signál pozitívnej selekcie (Sabeti et al., 2002).

Ďalší test na identifikáciu selekčných signálov je založený na integrovanom skóre haplotypov (iHS) a bol pripravený najmä s ohľadom na čoraz častejšiu genotypizáciu populácií pomocou SNP čipov. Hodnota iHS môže byť definovaná jednoducho ako miera vyjadrujúca, ako neobvyklý je haplotyp pozostávajúci zo špecifických SNP markerov, v porovnaní so zvyškom genómu. V tomto prístupe je každé SNP hodnotené ako cieľové a test začína výpočtom EHH hodnoty pre každý SNP marker. SNP markery ako bialelické lokusy môžu byť buď zdedené (ancestrálne) alebo odvodené. Vo výpočte je stanovený integrál pozorovaného poklesu EHH cieľového SNP markera, pokiaľ nedosiahne hodnotu EHH 0,05. Táto hodnota je považovaná za integrované EHH (iHH) a je identifikovaná ako iHH_A alebo iHH_D v závislosti od toho, či bola vypočítaná z ancestrálnej (A) alebo odvodenej alely (D) cieľového SNP markera. Získaná hodnota je štandardizovaná pre priame porovnanie s ďalšími SNP markermi bez ohľadu na frekvencie ich alel (Voight et al., 2006). Vzhľadom na to, že iHS skóre je možné stanoviť aj v prípade robustných genomických dát, bol tento prístup úspešne aplikovaný v

prípade viacerých plemien a druhov hospodárskych zvierat (Kukučková et al., 2017b; Moravčíková et al., 2019c).

Pretože LRH a iHS testy sú založené na frekvenciách alel v cieľových haplotypoch sú z hľadiska detekcie selekčných signálov limitované najmä v prípade, ak je selektovaná alela v genóme fixovaná v homozygotnej forme. Ak bude takáto alela fixovaná v jednej populácii v homozygotnej forme, ale v inej ostane polymorfná, tak LRH test môže vychádzať iba z porovnania medzi týmito populáciami. XP-EHH štatistika je definovaná ako normalizovaný pomer logaritmov medzi I_A a I_B , kedy I_A je integrálom pozorovaného poklesu EHH od cieľového SNP po SNP X (ktorý má EHH hodnotu čo najbližšiu hodnote 0,04 v oboch populáciách) v populácii A a I_B vyjadruje ten istý výpočet, ale v prípade populácie B . Veľmi podobný princíp je využitý aj v metóde označenej ako $\ln(Rsb)$ štatistika (Sabeti et al., 2007; Tang et al., 2007).

Ďalšia metóda detekcie selekčných signálov reflektujúcich zmenu LD je založená na determinácii haplotypových alelických kategórií (HAC). Tento ukazovateľ je definovaný ako súčet alelických rozdielov medzi referenčnými alelickými kategóriami a individuálnymi haplotypmi vo vzorke. Pozitívne hodnoty v tomto prípade indikujú pozitívnu selekciu v danom genomickom úseku (Hussin et al., 2010).

Distribúcia homozygotných úsekov v genóme

Skríning selekčných signálov odvodených od distribúcie ROH úsekov v genómoch hospodárskych a spoločenských druhov zvierat je založený na predpoklade, že oblasti v genóme vykazujúce silné selekčné signály sú výsledkom zvýšenia lokálnej homozygotnosti v dôsledku intenzívneho šľachtenia na znaky definované v plemennom štandarde každého plemena (Curik et al., 2014; Kim et al., 2017). Výsledné ROH úseky lokalizované v genóme v tesnej blízkosti sú tvorené alelami pochádzajúcimi od spoločných predkov, ktoré sa dedia z generácie na generáciu v nezmennej forme (Biscarini et al., 2014). Ich identifikácia a detailná analýza poskytujú pohľad na zmeny, ktoré formovali genóm plemien resp. populácií, pričom zároveň predstavujú užitočný nástroj na hodnotenie demografickej histórie vývoja každého z nich. Tento prístup sledujúci efekt selekcie na štruktúru genómu populácií bol využitý na skríning selekčných signálov u mnohých hospodárskych a spoločenských druhov zvierat (napr. Moravčíková et al., 2019c; Kasarda et al., 2021b; Moravčíková et al., 2021).

Zoznam použitej literatúry

- BISCARINI, F. et al.. 2014. Applying runs of homozygosity to the detection of associations between genotype and phenotype in farm animals. In *Proceedings of the 10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, vol. 675, pp. 1-3.
- CURIK, I. – FERENČAKOVIĆ, M. – SÖLKNER, J. 2014. Inbreeding and runs of homozygosity: A possible solution to an old problem. In *Livestock Science*, vol. 166, pp. 26-34.
- DUFORET-FREBOURG, N. – BAZIN, E. – BLUM, M.G.B. 2014. Genome scans for detecting footprints of local adaptation using a bayesian factor model. In *Mol Biol Evol*, vol. 31, pp. 2483-2495.
- DUFORET-FREBOURG, N. et al. 2016. Detecting Genomic Signatures of Natural Selection with Principal Component Analysis: Application to the 1000 Genomes Data. In *Mol Biol Evol*, vol. 33, pp. 1082-1093.
- FUMAGALLI, M. et al. 2013. Quantifying population genetic differentiation from next-generation sequencing data. In *Genetics*, vol. 195, pp. 979-992.

- HAYES, B.J. – GODDARD, M.E. 2010. Genome-wide association and genomic selection in animal breeding. In *Genome*, vol. 53, pp. 876-883.
- HUSSIN, J. et al. 2010. Haplotype allelic classes for detecting ongoing positive selection. In *BMC Bioinformatics*, vol. 11, e65.
- JOMBART, T. – AHMED, I. 2011. adegenet 1.3-1: New tools for the analysis of genome-wide SNP data. In *Bioinformatics*, vol. 27, pp. 3070–3071.
- JOMBART, T. – COLLINS, C. 2015. *A tutorial for discriminant analysis of principal components (DAPC) using adegenet 2.0.0*. London : MRC Centre for Outbreak Analysis and Modelling. 43 p.
- KADLEČÍK, O. – MORAVČÍKOVÁ, N. – KASARDA, R. 2017. *Biodiverzita populácií zvierat*. Nitra : Slovenská poľnohospodárska univerzita, 285 s. ISBN 978-80-552-1763-5.
- KASARDA, R. et al. 2019. Level of inbreeding in Norik of muran horse: Pedigree vs. Genomic data. In *Acta Universitatis Agriculturae et Silviculturae Mendelianae Brunensis*, vol. 67, pp. 1457-1463.
- KASARDA, R. et al. 2021a. Food resources biodiversity: The case of local cattle in Slovakia. In *Sustainability*, vol. 13, pp. 1296.
- KASARDA, R. et al. 2021b. The evaluation of genomic diversity and selection signals in the autochthonous Slovak Spotted cattle. In *Czech J Anim Sci*, vol. 66, pp. 251-261.
- KIM, Y. – NIELSEN, R. (2004). Linkage disequilibrium as a signature of selective sweeps. In *Genetics*, vol. 167, pp. 1513-1524.
- KIM, S.J. et al. (2017a). Cattle genome-wide analysis reveals genetic signatures in trypanotolerant N'Dama. In *BMC Genomics*, vol. 18, pp. 1-18.
- KIMURA, R. et al. 2007. A practical genome scan for population-specific strong selective sweeps that have reached fixation. In *PLoS One*, vol. 2, pp. e286.
- KUKUČKOVÁ, V. – MORAVČÍKOVÁ, N. – FERENČAKOVIĆ, M. et al. 2017a. Genomic characterization of Pinzgau cattle: genetic conservation and breeding perspectives. In *Conservation Genetics*, vol. 18, pp. 893-910.
- KUKUČKOVÁ, V. – MORAVČÍKOVÁ, N. – KASARDA, R. 2017b. Variation in linkage disequilibrium patterns between populations of different production types. In *Agriculturae conspectus scientificus*, vol. 82, pp. 105-109.
- LENSTRA, J.A. et al. 2012. Molecular tools and analytical approaches for the characterization of farm animal genetic diversity. In *Animal Genetics*, vol. 43, pp. 483-502.
- LUU, K. – BAZIN, E. – BLUM, M.G. 2017. pcadapt: an R package to perform genome scans for selection based on principal component analysis. In *Mol Ecol Resour*, vol. 17, pp. 67-77.
- MORAVČÍKOVÁ, N. et al. 2015. Estimation of genomic variation in cervids using cross-species application of SNP arrays. In *Poljoprivreda*, vol. 21, pp. 33-36.
- MORAVČÍKOVÁ, N. et al. 2017. Effective population size and genomic inbreeding in Slovak Pinzgau cattle. In *Agriculturae conspectus scientificus*, vol. 82, pp. 97-100.
- MORAVČÍKOVÁ, N. et al. 2018b. Genomic signatures of positive selection with respect to the immunity - related genes in cattle. In *11th world genetic applied to livestock production*. Auckland : University of Auckland, 65 p.
- MORAVČÍKOVÁ, N. et al. 2019a. Analysis of selection signatures in the beef cattle genome. In *Czech J Anim Sci*, vol 64, pp. 491-503.
- MORAVČÍKOVÁ, N. et al. 2019b. Runs of homozygosity as footprints of selection in the norik of muran horse genome. In *Acta Univ Agric Silvicae Mendel Brun*, vol. 67, pp. 1165-1170.

- MORAVČÍKOVÁ, N. et al. 2019c. Genomic signatures of selection in cattle through variation of allele frequencies and linkage disequilibrium. In *Journal of Central European Agriculture*, vol. 20, pp. 576-580.
- MORAVČÍKOVÁ, N. et al. 2021. Czechoslovakian wolfdog genomic divergence from its ancestors *canis lupus*, german shepherd dog, and different sheepdogs of european origin. In *Genes*, vol. 12, pp. 832.
- NEI, M. 1972. Genetic distance between populations. In *Am Nat*, vol. 106, pp. 283-285.
- NEUDITSCHKO, M. – KHATKAR, M.S. – RAADSMA, H.W. 2012. NetView: a high-definition network-visualisation approach to detect fine-scale population structures from genome-wide patterns of variation. In *PLoS One*, vol. 7, e48375.
- PRITCHARD, J.K. – STEPHENS, M. – DONNELLY, P. 2000. Inference of population structure using multilocus genotype data. Genetics portions from molecular data. In *Mol Biol Evol*, vol. 15, pp. 1298-1311.
- QANBARI, S. – SIMIANER, H. 2014. Mapping signatures of positive selection in the genome of livestock. In *Livestock Science*, vol. 166, pp. 133-143.
- QANBARI, S. et al. 2011. Application of site and haplotype-frequency based approaches for detecting selection signatures in cattle. In *BMC Genomics*, vol. 12, pp. 318.
- SABETI, P.C. et al. 2002. Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. In *Nature*, vol. 419, pp. 832-837.
- SABETI, P.C. et al. 2007. Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. In *Nature*, vol. 449, pp. 913-918.
- TANG, K. – THORNTON, K.R. – STONEKING, M. 2007. A New Approach for Using Genome Scans to Detect Recent Positive Selection in the Human Genome. In *PLoS Biology*, vol. 5, pp. e171.
- TORO, M.A. et al. 2009. Molecular characterization of breeds and its use in conservation. In *Livest Sci*, vol. 120, pp. 174-195.
- VOIGHT, B. F. et al. 2006. A map of recent positive selection in the human genome. In *PLoS Biology*, vol. 4, pp. e72.
- WEIR, B.S. – COCKERHAM, C.C. 1984. Estimating F-statistics for the analysis of population structure. In *Evolution*, vol. 38, pp. 1358-1370.
- WRIGHT, S. 1940. Breeding structure of populations in relation to speciation. In *Am Nat*, vol. 74, pp. 232-248.