

Signatures génomiques de l'histoire évolutive des races caprines françaises

OGET C. (1), MARTIN P. (2), SERVIN B. (1), PALHIÈRE I. (1)

(1) GenPhySE, Université de Toulouse, INRA, ENVT, Castanet Tolosan, France

(2) Capgènes, Mignaloux-Beauvoir, France

RESUME

L'espèce caprine, domestiquée il y a 11 000 ans en Asie Mineure, a suivi la migration de l'Homme en Europe et en Asie au cours du Néolithique, puis a été introduite dans toute l'Afrique, et se retrouve aujourd'hui dans le monde entier. En France, 14 races caprines sont officiellement reconnues par le Ministère de l'Agriculture. Grâce à un jeu de données génomiques composé de 54 000 SNP (puce ADN caprine Illumina), nous avons étudié la diversité génétique de 223 individus appartenant à 8 races françaises (Alpine, Angora, Corse, des Fossés, Poitevine, Provençale, des Pyrénées, Saanen). Plusieurs approches ont été utilisées : deux approches intra-populationnelles (estimateurs de la consanguinité, structure des populations) et deux approches inter-populationnelles de construction d'arbres phylogénétiques. Nous avons également cherché à détecter des signatures de sélection à partir d'une approche de différenciation entre les races. Les résultats de l'analyse de diversité génétique obtenus à partir des différentes approches révèlent des races françaises bien distinctes mais très proches génétiquement, à l'exception de la race Angora qui possède des origines turques. La race Provençale possède un background génétique original, témoin de l'existence probable de deux vagues de migration. Le niveau de consanguinité génomique moyen est très différent selon la race : il varie de 3% à 14%. La détection de signatures de sélection a révélé 5 régions du génome (chromosomes 5, 6, 11, 13 et 20), mettant en lumière trois gènes candidats sélectionnés au cours de l'histoire évolutive de ces races.

Genomic signatures of the evolutionary history of French goat breeds

OGET C. (1), MARTIN P. (2), SERVIN B. (1), PALHIÈRE I. (1)

(1) GenPhySE, Université de Toulouse, INRA, ENVT, Castanet Tolosan, France

SUMMARY

After domestication 11,000 years ago in Asia Minor, the caprine species followed human migration to Europe and Asia through the Neolithic. It was later introduced all over Africa and it is now raised all over the world. In France, the Ministry of Agriculture officially recognizes 14 goat breeds. Thanks to a genomic data set composed of 54,000 SNP (Illumina goat DNA chip), we studied the genetic diversity of 223 individuals belonging to 8 French breeds (Alpine, Angora, Corse, des Fossés, Poitevine, Provençale, des Pyrénées, Saanen). Several approaches were used: two intra-population approaches (estimators of inbreeding, population structure), and two inter-population approaches of phylogenetic tree construction. We also aimed to detect selection signatures from a breed differentiation approach. The results of the genetic diversity analysis obtained from the different approaches reveal clearly distinct French breeds although very close genetically, with the exception of the Angora breed, which has Turkish origins. The Provençale breed has an original genetic background, evidence of a probable existence of a second wave of migration. The average genomic inbreeding coefficient is very different from one breed to another: it ranges from 3% to 14%. The detection of selection signatures revealed 5 genome regions (chromosomes 5, 6, 11, 13 and 20) and highlighted 3 candidate genes that could have been selected during the evolutionary history of these breeds.

INTRODUCTION

L'espèce caprine est l'une des premières espèces d'animaux d'élevage à avoir été domestiquée par l'Homme il y a environ 11 000 ans dans le sud-est de l'Anatolie (Turquie actuelle) et dans les Monts Zagros (Iran). Cette espèce a ensuite été introduite en Europe, en Asie et en Afrique, et se retrouve aujourd'hui dans le monde entier. En France métropolitaine, les chèvres sont traditionnellement élevées pour le lait, transformé en fromages. Au XX^{ème} siècle, la chèvre étant l'espèce laitière la moins productive (par rapport aux bovins et ovins), son cheptel se limitait principalement aux régions aux conditions environnementales difficiles, c'est pourquoi les données historiques sur le cheptel caprin français sont rares. En particulier, l'établissement des livres généalogiques n'a débuté qu'en 1930 avec la création officielle de la race Alpine, un siècle plus tard que les ovins et bovins.

Il existe peu d'études sur la diversité génétique des populations caprines françaises. Une étude basée sur les généalogies s'est intéressée aux trois races qui ont un programme de sélection et des généalogies bien connues : Alpine, Saanen et Angora (Danchin-Burge *et al.*, 2012), et a permis de décrire la variabilité génétique intra-population. Puis, deux études ont exploité des marqueurs génétiques pour caractériser la diversité génétique intra et inter-population,

ainsi que les voies de migration des chèvres européennes (Canon *et al.*, 2006; Lenstra *et al.*, 2016). Ces deux études sont fondées sur des microsatellites (marqueur génétiques) et comprennent trois races locales : Rove, Corse et des Pyrénées, avec l'ajout de la race Alpine pour la première étude. Leurs résultats ont mis en évidence les relations génétiques entre les populations caprines européennes, mais la résolution de ces études reste limitée par le type de marqueur utilisé et par le nombre de marqueurs relativement faible (environ 30).

La disponibilité récente d'une puce de 54 000 marqueurs SNP (Tosser-Klopp *et al.*, 2014) nous offre l'opportunité non seulement d'améliorer la caractérisation de cette diversité génétique mais aussi de scanner le génome à la recherche de signatures de sélection.

Le premier objectif de notre étude est donc d'utiliser la puce 54K caprine pour caractériser 8 races françaises en termes de variabilité génétique intra-population et inter-population. Le deuxième objectif vise à détecter des régions du génome, spécifiques aux races françaises, sélectionnées différemment au cours de leur histoire évolutive.

1. MATERIEL ET METHODES

1.1. ANIMAUX ETUDIÉS

Parmi les 14 races caprines reconnues officiellement en France, 8 ont été étudiées : Alpine, Angora, Corse, des Fossés, Poitevine, Provençale, des Pyrénées et Saanen. Nous avons bénéficié des échantillons collectés par les associations de race et Capgenes dans le cadre de projets de recherche ou stockés au Centre de Ressources Biologiques (CRB Anim). Ainsi, 20 à 50 animaux par race, choisis de telle sorte qu'ils soient *a priori* peu apparentés et les plus représentatifs de la race, ont été génotypés avec la puce caprine 54K. Après contrôle qualité des génotypages avec le logiciel PLINK v1.90 beta (Purcell *et al.*, 2007) et élimination des individus apparentés sur la base des informations aux SNP, le jeu de données comprenait au final 223 individus génotypés sur 46 065 SNP (Tableau 1). Deux populations génétiquement éloignées, ont également été incluses dans certaines analyses afin de comparer les races françaises aux races actuellement élevées dans la région du berceau de domestication et ainsi mieux décrire l'histoire évolutive: 7 individus Bezoar ibex (*Capra aegagrus*) qui sont des ancêtres sauvages de la chèvre domestique, et 9 chèvres iraniennes domestiques (*Capra hircus*). Ces génotypages proviennent de (Alberto *et al.*, 2018).

Tableau 1 Description des races étudiées et résultats de leur diversité intra-race

Race	Effectif total race	Abr.	Nb ind.*	F _{IS}	F _{ROH}
Alpine	450000	ALP	45	-0.011	0.053
Angora	4000	ANG	29	0.020	0.142
Corse	29000	CRS	29	0.020	0.030
Des Fossés	1040	FSS	19	0.020	0.070
Poitevine	3173	PTV	27	0.014	0.111
Provençale	999	PVC	19	0.004	0.053
Des Pyrénées	3297	PYR	17	0.050	0.108
Saanen	350000	SAA	38	-0.015	0.053

*correspond aux effectifs après élimination des apparentés

1.2. ANALYSES DE LA DIVERSITE GENETIQUE

La diversité intra-race a été étudiée grâce à l'estimation de la consanguinité moyenne des individus, calculée avec PLINK à l'aide de deux indicateurs (l'indice de fixation de Wright « F_{IS} » et les *runs of homozygosity* « F_{ROH} »). Ces estimateurs permettent de considérer chaque animal individuellement afin de représenter la variabilité génétique au sein de chaque race. Les relations entre les races ont été étudiées dans un premier temps grâce à une analyse de la structure de la population globale avec le logiciel ADMIXTURE v1.23 (Alexander *et al.*, 2009). Puis, nous avons calculé des distances génétiques entre toutes les paires de populations : distance de Reynolds et F_{ST}. Enfin, nous avons réalisé des constructions d'arbres phylogénétiques à l'aide de deux méthodes : méthode du *Neighbor-joining* à partir des distances de Reynolds avec le logiciel hapFLK v.1.3.0 (Fariello *et al.*, 2013), et méthode du maximum de vraisemblance avec le logiciel TreeMix v.1.12 (Pickrell and Pritchard, 2012). Ce dernier logiciel permet également l'évaluation d'événements possibles de migration (échange de gènes) entre les populations.

1.3. DETECTION DE SIGNATURES DE SELECTION

Les signatures de sélection que nous avons cherchées à détecter correspondent à des différenciations de fréquence des allèles entre les populations pour chacun des SNP ou groupes de SNP (haplotypes). Elles sont le fruit de la sélection différentielle entre les races au cours de leur histoire évolutive, en faveur d'aptitudes différentes. Les tests statistiques ont été conduits avec le logiciel hapFLK. Les tests ont été jugés significatifs pour un seuil correspondant à un taux de fausses découvertes de 10%, estimé à l'aide du package R *Bioconductor* *qvalue*.

Pour chaque région significative, des arbres phylogénétiques ont été construits à partir des statistiques calculées sur les

seuls SNP impliqués, afin de mettre en évidence la population la plus susceptible d'avoir été sélectionnée.

Enfin, la recherche de gènes candidats à la sélection, potentiellement impliqués dans chacune des signatures de sélection, a été réalisée sur la base des informations d'annotation du génome caprin de référence, de leur proximité physique avec les SNP les plus significatifs et de leurs effets biologiques référencés dans la littérature.

2. RESULTATS ET DISCUSSION

2.1. DIVERSITE GENETIQUE

Les deux estimateurs de consanguinité (Tableau 1) ne sont pas tout à fait en accord (corrélation entre les deux estimateurs en moyenne pondérée sur l'ensemble des races : 0,89) mais on peut noter une consanguinité plus élevée (F_{ROH} > 0,1) pour les races Angora, Poitevine et des Pyrénées que pour les races Alpine, Corse, des Fossés, Provençale et Saanen. Malgré une population de taille limitée, la race Provençale montre un niveau de consanguinité modéré, ce qui pourrait être lié à des pratiques de croisement. En comparaison aux consanguinités obtenues à partir des pedigrees (Idele, 2016), les différences concernent i) la race des Pyrénées, dont le niveau de consanguinité avec les pedigrees est sous-estimé du fait d'une connaissance très incomplète ; ii) les races Poitevine et Angora, moins consanguines d'après les pedigrees bien que ceux-ci soient bien connus. La race Corse, quant à elle, n'a pas de consanguinité calculée à partir des pedigrees faute d'information enregistrée. C'est donc une première estimation ici, montrant un niveau modéré.

La procédure de regroupement de populations avec le logiciel ADMIXTURE (Figure 1) ne connaît pas *a priori* la race des animaux et cherche à les regrouper en populations homogènes, sur la base de leurs fréquences alléliques. Ici, les 223 individus sont divisés en 8 groupes distincts, représentés par une couleur. L'analyse *a posteriori* montre que chaque groupe correspond à une race, démontrant ainsi que chacune des races françaises étudiées est bien génétiquement différenciée. Cinq d'entre elles forment des groupes homogènes, tous les individus de la race étant de la même couleur (Alpine, Angora, Corse, Poitevine et Saanen). Ceci s'explique par le fait que ces races correspondent à des races en sélection et/ou ayant eu peu de croisements dans leur histoire récente. Les 3 autres races (des Fossés, Provençale et des Pyrénées) sont plus hétérogènes, certains individus apparaissant potentiellement croisés. Leur reconnaissance officielle récente, une gestion génétique moins organisée, des échanges de reproducteurs restreints entre éleveurs peuvent expliquer ce constat. Pour les races des Pyrénées et des Fossés, cette hétérogénéité s'accompagne de niveaux élevés de consanguinité, correspondant plutôt à un certain niveau de sous-structuration intra-races qu'à du croisement.

Afin de décrire l'histoire évolutive des races depuis la domestication, un arbre phylogénétique a été construit avec les 8 races françaises ainsi que des individus iraniens d'une population domestique (IRA) et d'une population sauvage (BEZ) (Figure 2). L'arbre montre que la population sauvage forme un groupe à part, correspondant au fait que ces individus descendent de la population ancestrale indépendamment des populations de chèvres domestiques, comme déjà observé chez les moutons (Alberto *et al.*, 2018). Les individus Angora et les animaux domestiques iraniens forment un sous-groupe dans l'arbre, témoin de leur séparation des races occidentales depuis longtemps (juste après la domestication). La race Angora est donc génétiquement très différente des autres races françaises, cohérent avec son origine turque. Les races originaires de France forment un sous-arbre à part, peu structuré. Ces 7 races sont bien différenciées, chacune représentée par une branche bien distincte, mais partagent un fonds génétique commun important. L'ajout d'un événement de migration a mis en évidence un lien entre la race Provençale et la branche basale interne à toutes les populations occidentales.

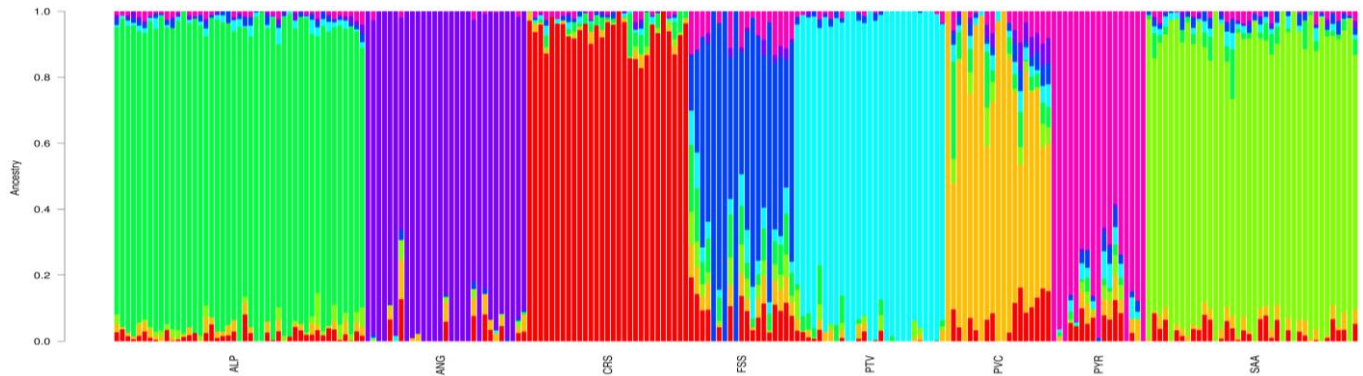


Figure 1 Représentation du résultat du regroupement de populations du logiciel ADMIXTURE

Il y aurait donc eu un flux génétique entre la race Provençale et des individus issus d'une population ancestrale aux populations occidentales. Aucune preuve d'un croisement chez la race Provençale n'est présente dans la littérature. Nous n'avons trouvé qu'une seule référence anecdotique dans laquelle une bergère provençale, possédant des chèvres, les nomme "Syriennes" (Mauron, 1947). On peut alors faire l'hypothèse que la race Provençale est un croisement d'individus déjà présents en France avec d'autres individus importés ultérieurement d'un pays proche du berceau de domestication. Une deuxième hypothèse concernant l'originalité de cette race est l'existence de plusieurs vagues de migration vers l'Europe, comme suggéré chez les ovins (Chessa *et al.*, 2009) : la race Provençale pourrait provenir d'un croisement entre une première population de chèvres arrivées en France après domestication et une deuxième vague d'individus importés plus tard.

Il est difficile d'élucider davantage cette question dans notre étude pour deux raisons. Premièrement, l'identification de la source d'un croisement nécessiterait le génotypage d'un plus grand nombre de populations. La deuxième limitation vient de l'outil de génotypage utilisé. Bien que la puce caprine 54K constitue une grande amélioration par rapport aux outils précédents, elle a été conçue de manière à contenir des SNP avec une fréquence allélique proche de 0,5 dans de nombreuses races différentes. Elle limite l'identification de l'origine des croisements dont l'information pourrait provenir de SNP qui seraient spécifiques à un petit nombre de populations mais qui ne sont pas sur la puce par conception.

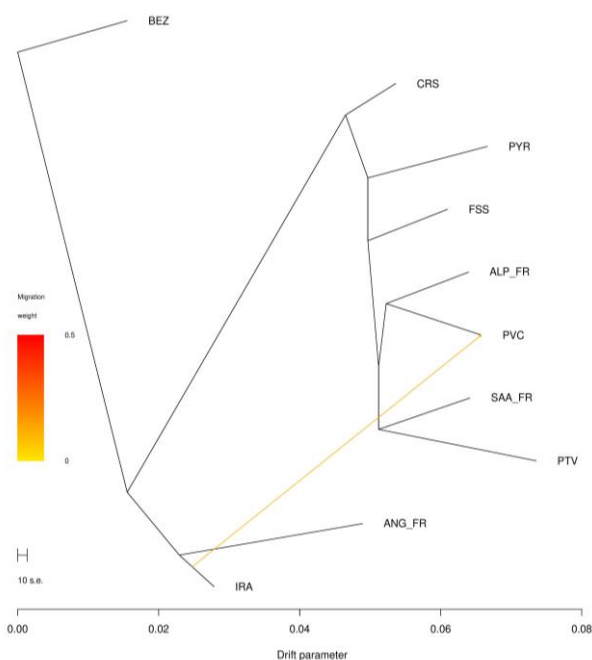


Figure 2 Arbre phylogénétique estimé avec le logiciel TreeMix avec l'ajout d'un évènement de migration

1.1. SIGNATURES DE SÉLECTION

Sur la base des résultats de diversité génétique, nous avons exclu des analyses de détection de signatures de sélection la race Angora, trop éloignée des autres populations, ainsi que la race Provençale, potentiellement issue d'un croisement, facteur mal pris en compte dans le modèle utilisé.

L'approche SNP par SNP n'a révélé que deux SNP significatifs sur le chromosome (CHI) 5 aux positions 37,1 Mb et 37,2 Mb, tandis que l'approche haplotypique a détecté 5 régions significatives (**Tableau 2**). Les signatures de sélection détectées dans cette étude peuvent résulter d'une sélection naturelle ou d'une sélection individuelle des éleveurs au fil des siècles. Cette dernière concerne principalement les caractères de production et les caractères morphologiques (couleur de robe, morphologie, etc.). Dans chaque région importante, nous avons examiné les gènes qui pourraient être liés plus spécifiquement à l'une de ces raisons.

La première région (CHI 5) est très grande (environ 15 Mb). Parmi les 74 gènes codants présents dans cette région, le gène *ADAMTS20* est considéré comme bon candidat fonctionnel car il a été démontré qu'il modifie la couleur du pelage chez la souris (Rao *et al.*, 2003). De plus, ce gène est très proche des SNP les plus significatifs à la fois dans l'approche par SNP et par haplotype, ce qui en fait aussi un bon candidat positionnel. Chez la souris, les mutations du gène *ADAMTS20* provoquent l'apparition d'une ceinture blanche sur la robe dû à un défaut de développement des mélanocytes. La race la plus différenciée dans cette région du génome est la race des Pyrénées (fixation de l'allèle muté sélectionné) ce qui est cohérent avec l'un des standards de la race correspondant à la présence d'une ceinture blanche, identique à ce qui est décrit chez la souris. La race des Fossés est également différenciée dans cette région mais dans une moindre mesure (allèle muté non fixé), cohérent avec la faible fréquence du phénotype « ceinture blanche »

La deuxième région (CHI 6) est plus petite (environ 10 Mb) et contient 72 gènes candidats dont un gène candidat fonctionnel fort, le gène *CSN1S1* lié à la sécrétion de la caséine alpha s1, une protéine largement responsable de la coagulation du lait. Ce gène a été caractérisé pour l'espèce caprine à la fin des années 1980 (Brignon *et al.*, 1989), avec la découverte de 8 allèles associés à 4 niveaux de synthèse protéique. Ce locus pourrait avoir été indirectement sélectionné par les éleveurs grâce à la conservation d'individus ayant un fort potentiel pour la transformation fromagère. Plus récemment, les génotypes *CSN1S1* ont été utilisés dans les programmes de sélection des races Alpine et Saanen. Deux races semblent être différenciées : Alpine et des Pyrénées. Ces races possèdent de nombreux haplotypes dans la région, correspondant à la sélection d'allèles multiples (pas d'allèle fixé).

La troisième région (CHI 11) fait moins de 5 Mb. Une seule race (des Fossés) est différenciée. Les gènes codants les plus proches du signal sont *PAX8*, *PSD4* et un groupe de gènes codant pour des interleukines (*IL1RN*, *IL1F10*, *IL36RN* et *IL36B*). Cependant, nous n'avons pu conserver aucun gène candidat parmi les 59 gènes candidats présents dans la région.

La quatrième région (CHI 13) est la plus grande (environ 18 Mb). Elle contient 294 gènes dont un gène candidat fonctionnel fort, le gène *ASIP* lié à la couleur du pelage. Caractérisé chez la souris (Bultman *et al.*, 1992), ce gène est responsable de l'apparition de la couleur blanche. Une étude récente (Martin *et al.*, 2016) a révélé son association avec un phénotype de couleur de robe indésirable chez les chèvres Saanen françaises. Les trois races impliquées (des Fossés, Poitevine et Saanen) ont une coloration blanche mais avec des motifs différents : la Saanen est entièrement blanche, la Poitevine est blanche au niveau du ventre, des pattes et de la tête, et la chèvre des Fossés n'a pas de phénotype de couleur fixe mais il est fréquent de voir des taches blanches sur la robe. Nous notons que la signature est assez grande et qu'il est possible que de multiples événements de sélection affectant différents gènes soient responsables du signal observé.

La dernière région (CHI 20) est la plus petite (moins de 4 Mb). Cette région est pauvre en gènes, non seulement chez la chèvre et les animaux d'élevage mais aussi chez l'Homme. Un seul gène est annoté, le gène *CDH9* codant pour la cadhérine 9. Les cadhérines jouent un rôle de médiateur de l'adhésion cellulaire, mais sont également impliquées dans les voies de signalisation intracellulaire associées aux maladies neuropsychiatriques (Redies *et al.*, 2012). Chez d'autres espèces, ce locus s'est avéré être une signature de sélection chez les chiens (Akey *et al.*, 2010) et interprété comme étant

lié au comportement mais sans support fonctionnel. Il est en outre possible que d'autres gènes, peut-être non codants, soient présents dans la région et affectent un autre caractère.

CONCLUSION

Cette étude a permis pour la première fois, la caractérisation de la diversité génétique de 8 races caprines françaises à partir de 54 000 SNP. Les niveaux de consanguinité moyens ont pu être évalués précisément pour les races sans ou avec peu de généalogies. L'étude des relations génétiques entre races montre que la race Angora est fortement différente des autres races françaises en raison de ses origines étrangères. Les autres races sont génétiquement proches mais toujours clairement différenciées. Nous avons également découvert que la race Provençale présente un patrimoine génétique particulier, dont l'interprétation nécessitera probablement des données de séquençage. Nous avons détecté 5 régions du génome sélectionnées différenciellement au cours de l'histoire évolutive des races françaises. 3 gènes candidats semblent impliqués dans ces sélections (*ADAMTS20*, *CSN1S1* et *ASIP*). Tous les résultats obtenus dans cette étude peuvent être utiles pour la gestion future des races et ouvrir la voie à d'autres études génétiques sur l'histoire de l'évolution des populations.

Tableau 2 Description des régions du génome sous sélection

CHI	Zone (Mb)	Race(s) différenciée(s)	Nombre de gènes	Gène candidat	Position du gène (Mb)
5	34,7 - 49,6	FSS, PYR	74	<i>ADAMTS20</i>	36,4 - 36,6
6	79,1 - 90,2	ALP, CRS, PYR	72	<i>CSNS1</i>	86,0 - 86,0
11	44,9 - 49,3	FSS	59		
13	49,0 - 66,5	FSS, PTV, SAA	294	<i>ASIP</i>	63,2 - 63,2
20	46,5 - 50,1	PYR	2	<i>CDH9</i>	46,6 - 46,7

Remerciements aux associations d'éleveurs pour la collecte de sang et l'accès aux données génomiques, ainsi qu'à François Pompanon et au consortium NextGen pour l'accès aux génotypes des chèvres sauvages et iraniennes.

Akey, J.M., Ruhe, A.L., Akey, D.T., Wong, A.K., Connelly, C.F., Madeoy, J., Nicholas, T.J., Neff, M.W., 2010. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 107, 1160–1165.

Alberto, F.J., Boyer, F., Orozco-terWengel, P., Streeter, I., Servin, B., Villemereuil, P. de, Benjelloun, B., Librado, P., Biscarini, F., Colli, L., Barbato, M., Zamani, W., Alberti, A., Engelen, S., Stella, A., Joost, S., Ajmone-Marsan, P., Negrini, R., Orlando, L., Rezaei, H.R., Naderi, S., Clarke, L., Flicek, P., Wincker, P., Coissac, E., Kijas, J., Tosser-Klopp, G., Chikhi, A., Bruford, M.W., Taberlet, P., Pompanon, F., 2018. Nat. Commun., 9, 813.

Alexander, D.H., Novembre, J., Lange, K., 2009. Genome Res. 19, 1655–1664.

Brignon, G., Mahé, M., Grosclaude, F., Ribadeau-Dumas, B., 1989. Protein Seq. Data Anal., 2, 181–188.

Bultman, S.J., Michaud, E.J., Woychik, R.P., 1992. Cell, 71, 1195–1204.

Canon, J., Garcia, D., Garcia-Atance, M.A., Obexer-Ruff, G., Lenstra, J.A., Ajmone-Marsan, P., Dunner, S., Consortium, T.E., 2006. Anim. Genet., 37, 327–334.

Chessa, B., Pereira, F., Arnaud, F., Amorim, A., Goyache, F., Mainland, I., Kao, R.R., Pemberton, J.M., Beraldi, D., Stear, M.J., Alberti, A., Pittau, M., Iannuzzi, L., Banabazi, M.H., Kazwala, R.R., Zhang, Y., Arranz, J.J., Ali, B.A., Wang, Z., Uzun, M., Dione, M.M., Olsaker, I., Holm, L.-E., Saarma, U., Ahmad, S., Marzanov, N., Eythorsdottir, E., Holland, M.J., Ajmone-Marsan, P., Bruford, M.W., Kantanen, J., Spencer, T.E., Palmarini, M., 2009. Science, 324, 532–536.

Danchin-Burge, C., Allain, D., Clément, V., Piacère, A., Martin, P., Palière, I., 2012. Small Rumin. Res., 108, 36–44.

Fariello, M.I., Boitard, S., Naya, H., SanCristobal, M., Servin, B., 2013. Genetics, 193, 929–941.

Idele, 2016. <http://idele.fr/presse/publication/idelesolr/recommends/indicateurs-de-variabilite-genetique-races-caprines-edition-2016.htm>

Lenstra, J. a., Tigchelaar, J., Biebach, I., Econogene Consortium, Hallsson, J. h., Kantanen, J., Nielsen, V. h., Pompanon, F., Naderi, S., Rezaei, H.-R., Sæther, N., Ertugrul, O., Grossen, C., Camenisch, G., Vos-Loohuis, M., van Straten, M., de Poel, E. a., Windig, J., Oldenbroek, K., 2016. J. Anim. Breed. Genet., 134, 78–84.

Martin, P.M., Palière, I., Ricard, A., Tosser-Klopp, G., Rupp, R., 2016. PLOS ONE, 11, e0152426.

Mauron, M., 1947. In Albin Michel (Editor), La chèvre, ce caprice vivant. Paris, France. 190 pages.

Pickrell, J.K., Pritchard, J.K., 2012. PLOS Genet., 8, e1002967.

Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M.A.R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P.I.W., Daly, M.J., Sham, P.C., 2007. Am. J. Hum. Genet., 81, 559–575.

Rao, C., Foerzler, D., Loftus, S.K., Liu, S., McPherson, J.D., Jungers, K.A., Apte, S.S., Pavan, W.J., Beier, D.R., 2003. Development, 130, 4665–4672.

Redies, C., Hertel, N., Hübner, C.A., 2012. Brain Res., 1470, 130–144.

Tosser-Klopp, G., Bardou, P., Bouchez, O., Cabau, C., Crooijmans, R., Dong, Y., Donnadiou-Tonon, C., Eggen, A., Heuven, H.C.M., Jamli, S., Jiken, A.J., Klopp, C., Lawley, C.T., McEwan, J., Martin, P., Moreno, C.R., Mulsant, P., Nabihoudine, I., Pailhoux, E., Palière, I., Rupp, R., Sarry, J., Sayre, B.L., Tircazes, A., Jun Wang, Wang, W., Zhang, W., and the International Goat Genome Consortium, 2014. PLOS ONE, 9, e86227.