

کارایی روش‌های آماری بیزی برای پویش ژنومی صفات ساختاری بدن در گاوهای شیری آمیخته

The efficiency of the Bayesian statistical method for Genome Wide Association Study of body conformation traits in crossbred dairy cattle

حسین محمدی^۱، محمد شمس‌اللهی^{۲*}

۱- استادیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و محیط زیست، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۲- استادیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

Mohammadi H¹, Shamsollahi M^{*2}

1- Assistant Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture and
Natural Resources, Arak University, Arak, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture,
University of Ilam. Ilam, Iran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: m.shamsollahi@ilam.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۱۹ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۳/۱۸)

چکیده

در سال‌های اخیر روش‌های آماری مختلفی برای درک روابط بین ژنتیک و فنوتیپ به کار گرفته شده‌اند. برخلاف روش‌های پارامتری، در روش‌های بیزی اثر متغیرهای ژنتیکی می‌تواند در بیش از یک توزیع آماری مورد آنالیز قرار گیرند. با توجه به اینکه توزیع‌های آماری این روش می‌توانند متفاوت از همدیگر باشند لذا به نظر می‌رسد روش‌های بیزی بتوانند درک صحیح‌تری از مناطق ژنومی مؤثر بر صفات کمی و میزان اثر آن‌ها ارائه کنند. لذا هدف از انجام پژوهش حاضر، محاسبه میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده روش‌های چند مرحله‌ای بیزی شامل BayesA، BayesB و BayesC π برای صفات مرتبط با ساختار بدن در گاوهای شیری آمیخته بود که با تراشه‌های 50K گاو تعیین ژنوتیپ شده بودند. برای هر دام، پنج صفت شامل ارتفاع قد از جدوگاه، دور سینه، طول بدن، عمق سینه و فاصله دو هیپ رکورد جمع‌آوری شده بود و با استفاده از بسته نرم‌افزاری hibayes در محیط R میزان اثر هر یک SNPها برآورد شد. میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده در روش BayesA براساس فاکتور بیز نسبت به سایر روش‌ها بیشتر برآورد شد. کمترین و بیشترین میزان واریانس توجیه شده به ترتیب مربوط به صفات دور سینه (۱۲/۵) و طول بدن (۲۱/۷) به‌دست آمد. پنجره‌های ژنومی با بیشترین واریانس ژنتیکی روی کروموزوم‌های ۴، ۵، ۶، ۷، ۱۰، ۱۱، ۱۶ و ۲۳ قرار داشتند و شامل ژن‌های کاندیدای PRDX6، ATF3، ARAP2، CHCHD3، TBPL2، SYN3 و PTBP1 بودند. ژن‌های شناسایی شده عملکردهای مهمی را در ارتباط با سنتز کلاژن، فرآیند استخوان‌سازی، رشد عضلات اسکلتی و تنظیم یون کلسیم بر عهده داشتند. نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد هنگامی که معماری صفات بررسی شده از مدل تعداد زیاد جایگاه ژنی پیروی کند، معمولاً روش BayesA بر بیزهای دیگر ارجحیت دارند. علاوه بر این، با توجه به شناسایی مناطق ژنومی جدید و نقش کلیدی ژن‌های ذکر شده در ایجاد صفات ساختاری بدن می‌توان کارایی روش BayesA برای پویش ژنومی در صفات ساختاری بدن را تأیید کرد.

واژه‌های کلیدی

اندازه بدن
پویش ژنومی
چندشکلی تک نوکلئوتیدی
ژن کاندیدا
مدل آماری

مقدمه

اهلی شدن گاو (*Bos indicus* و *Bos Taurus*) حدود ۸۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ سال پیش (Barazandeh et al. 2019) در دو رویداد جداگانه انجام شد: یکی در منطقه هلال بارور (Fertile Crescent) (منشاء گاو تورین) و دیگری در دره سند (منشاء گاو ایندیسین یا زیو) (Moradian et al. 2019). از آن زمان، طیف گسترده‌ای از رویدادهای انتخاب طبیعی و مصنوعی، ویژگی‌های مهم گاو مانند سازگاری با محیط‌های مختلف، تولید مثل، فرم بدن، رفتار، مقاومت در برابر بیماری‌ها و انگل‌ها و ویژگی‌های اقتصادی مطلوب را به شدت تغییر داده است (Barazandeh et al. 2016; Bordbar et al. 2022).

صفات ساختاری یا اندازه‌گیری‌های بدنی برای تخمین وزن بدن در گاو استفاده می‌شوند. این روش، به‌خصوص در مناطقی که شرایط محیطی و مدیریتی، اجازه اندازه‌گیری آسان وزن را در دام‌ها نمی‌دهد، می‌تواند مناسب باشد. همچنین صفات ساختاری به‌طور مستقیم و غیر مستقیم در تصمیم‌گیری برای حذف حیوان مؤثر هستند (Doyle et al. 2020a). مطالعات صورت گرفته نشان دهنده مفید بودن صفات ساختاری به‌عنوان صفات همبسته با صفات باروری و میانگین خوراک مصرفی جهت انتخاب می‌باشد (Crowley et al. 2011).

هدف مطالعات پویش کل ژنومی شناسایی ارتباط بین یک نشانگر SNP با یک صفت با استفاده از نشانگرهای با تراکم بالا در سطح ژنوم می‌باشد تا بتوان جهش‌های علی یا مسبب که بر فنوتیپ یک صفت اثر معنی‌دار می‌گذرانند، پیدا کرد. این اطلاعات می‌تواند برای انتخاب به‌کمک نشانگر مفید بوده و به درک مکانیسم مولکولی صفات مورد مطالعه کمک کند (Mohammadi et al. 2022).

از سوی دیگر مدل‌های آماری می‌توانند اثر تعیین‌کننده‌ای بر دقت شناسایی این مناطق ژنومی مؤثر بر صفات مهم اقتصادی داشته باشند تا جایی‌که در صفات کمی با معماری ژنتیکی مختلف، مدل‌های آماری عملکرد متفاوتی دارند (Fernando and Garrick 2013b). به‌طور کلی مدل‌های آماری مورد استفاده در آنالیزهای پویش ژنومی را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد. یک دسته مدل‌های خطی و دسته دیگر مدل‌های غیر خطی است، که در

سال‌های اخیر بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. مطابق یافته‌های تحقیقات مختلف، مشکل آنالیزهای پویش ژنومی مبتنی بر مدل‌های خطی، بالا بودن نرخ خطای نوع اول و بیش برآورد اثر نشانگرهای SNP‌ها است. از طرف دیگر این مدل‌ها براساس تئوری توزیع نرمال از اثرهای متغیرهای ژنتیکی استوار می‌باشد که ممکن است تئوری درستی برای تفسیر اثر متغیرهای ژنتیکی در همه صفات کمی نباشد (Lee et al. 2020). بنابراین یک جایگزین مناسب برای حل این مشکلات استفاده از مدل‌های غیر خطی از جمله روش‌های بیزی در آنالیزهای پویش ژنومی است که در آن می‌توان به دلخواه توزیع‌های متفاوتی برای دسته‌های مختلف از متغیرهای ژنتیکی در نظر گرفت (Wolc and Dekkers 2022).

به‌طور کلی در روش بیزی با توجه به اطلاعات گذشته برای پارامترهای مدل توزیع پیشین در نظر گرفته می‌شود و سپس توزیع پسین متناسب با حاصل ضرب تابع درست‌نمایی در توزیع توأم پیشین به‌دست آمده و در نهایت برآورد بیزی پارامترها از میانگین توزیع پسین محاسبه می‌شود (Fernando and Garrick 2013b). مطالعه Hay and Roberts (2010) نشان داد که شناسایی جایگاه‌های ژنی مؤثر بر صفات لاشه با روش بیزی در مقایسه با مدل رگرسیون تک نشانگری یا مدل‌های خطی صحت و قدرت بالاتری در یافتن مناطق ژنومی دارد. در تحقیق دیگر مطالعه پویش ژنومی روی صفات تولید مثلی و بیماری سندرم تنفسی در خوک انجام شد. براساس این نتایج آنالیز براساس روش بیزی منجر به شناسایی مناطق ژنومی جدید مرتبط با این صفات شد (Waide et al. 2017). همچنین در مطالعه‌ای که با استفاده از داده‌های حساسیت به بیماری پاراتوبرکلوزیس از یک جمعیت گاو شیری انجام شد، روش بیزی کارایی بهتری برای یافتن مناطق ژنومی نسبت به آنالیز رگرسیونی تک نشانگری داشت (Sallam et al. 2017). در آنالیزهای روش بیزی عدم تعادل پیوستگی بین SNP و جایگاه صفات کمی به‌طور دقیق‌تری نشان داده می‌شود و نسبت به روش‌های رگرسیونی در یافتن مناطق ژنومی و ژن‌های کاندیدای مؤثر بر صفات کمی بهتر عمل می‌کند (Habier et al. 2011).

داده‌های مورد استفاده در این پژوهش، قبلاً با هدف آنالیز پویش کل ژنومی براساس مدل‌های خطی کلاسیک مرتبط با صفات

از روش آماری تک مرحله‌ای بهترین پیش‌بینی خطی ناریب ژنومی (ssGBLUP) روی صفات ساختاری بدن شامل شاخص فرم بدنی، شاخص ظرفیت بدنی و شاخص ساختار دست و پا متعلق به گاوهای نژاد هلشتاین چینی انجام شده است. نتایج به‌دست آمده شامل ۲۶ نشانگر SNP معنی‌دار و ژن‌های کاندیدای *CEBPB*, *GPAT3*, *LCORL*, *TONSL*, *PLEKHA*, *PLEC*, *PTGS2*, *BMP7* و *FND3B* شده بود (Wang et al. 2022). تا به امروز اکثر مطالعات پویش کل ژنومی در نژادهای مختلف گاو براساس آنالیز رگرسیون تک نشانگری و مرتبط با صفات ساختاری بدن بوده است (Vallée et al. 2016; Keogh et al. 2021; Abdallah et al. 2021; Čítek et al. 2022; Nazar et al. 2022; Wang et al. 2022) و تحقیقات بسیار اندکی پویش ژنومی براساس آنالیزهای بیزی صورت گرفته است (Wolc and Dekkers 2022). بنابراین هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی کارایی روش چند مرحله‌ای بیزی برای برآورد میزان وارپانس ژنتیکی توجیه شده و متعاقب آن شناسایی مناطق ژنومی و ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفات مهم اقتصادی در گاوهای شیری آمیخته می‌باشد.

مواد و روش‌ها

آماده‌سازی داده‌ها

در پژوهش حاضر از ۲۸۶ رأس دام آمیخته حاصل از تلاقی بین نژادهای Baoule با نژاد Girolando از گله تحت رکورد برداری کمپانی INERA استفاده شد. نمونه‌های DNA استخراج شده با استفاده از آرایه‌های شرکت ایلومینا با آرایه‌های 50K تعیین ژنوتیپ شده بودند. داده‌های تعیین ژنوتیپ شده و رکوردهای فنوتیپی پژوهش حاضر در پایگاه برخط DRYAD به آدرس https://datadryad.org/stash/share/qFZOgMFnj570ee02psNIaTAo70PjI_bnMb6sxafScK8 در دسترس می‌باشد. جهت اطمینان از کیفیت داده‌های تعیین ژنوتیپ مراحل مختلف کنترل کیفیت روی داده‌های اولیه تعیین ژنوتیپ شده قبل از آنالیز پیوستگی انجام شد. برای فیلتراسیون داده‌های تعیین ژنوتیپ شده، ابتدا نمونه‌هایی که فراوانی نرخ تعیین ژنوتیپ آن‌ها کمتر از ۹۰٪ بود، شناسایی و حذف شد. در مرحله بعد نشانگرهایی که حداقل

ساختاری بدن استفاده شده بود. نتایج این تحقیق نشان داد ژن‌های کاندیدای *CFH*, *CRBN*, *TRNT1*, *IL5RA* و *THEGL* ارتباط معنی‌داری با صفات مورد بررسی دارند (Youbare et al. 2021). با توجه به اینکه در این نوع روش‌ها اثرات نشانگری ثابت در نظر گرفته می‌شود و سبب ایجاد خطای آماری می‌شود لذا هدف تحقیق حاضر آنالیز پویش کل ژنومی براساس مدل‌های بیزی بود که اثرات نشانگری را تصادفی و به‌طور هم‌زمان مورد آنالیز قرار می‌دهد در نتیجه احتمال کاهش خطای آماری و شناسایی جایگاه‌های جدید ژنی نیز می‌شود (Fernando and Garrick 2013; Khaltabadi Farahani et al. 2020).

در مطالعه‌ی پویش کل ژنومی براساس مدل خطی مختلط در گاوهای هلشتاین با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفات ساختار دست و پا انجام شده بود و ژن‌های کاندیدای *PCDH7*, *ALDH1A2*, *DNMT3A*, *INPP4A*, *ADIPOR2* و *XKR4* گزارش شده است (Abdalla et al. 2021). در مطالعه‌ی پویش ژنومی با استفاده از روش آماری تک مرحله‌ای بهترین پیش‌بینی خطی ناریب ژنومی (ssGBLUP) روی صفات مرتبط با ساختاری بدن شامل عمق بدن، عرض سینه، عرض کپل، صفات پستانی، ارتفاع قد از جدوگاه و صفات مرتبط با دست و پا متعلق به گاوهای نژاد هلشتاین جمهوری چک انجام شده است. نتایج به‌دست آمده شامل ۳۲ نشانگر SNP معنی‌دار روی کروموزوم‌های ۱، ۲، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۱۸، ۲۲، ۲۵، ۲۶، ۲۸ و ژن‌های کاندیدای *ESR1*, *BMP1B*, *DHCR24*, *BMP5*, *EGFR*, *BMP7*, *PTGS2*, *INSR*, *SMAD2*, *PLCB1* و *KCNMA1* شده بود (Čítek et al. 2022). مطالعه پویش کل ژنومی در گاوهای شیری و آمیخته با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدا و مسیرهای زیستی مرتبط با صفات ساختاری بدن شامل طول بدن، ارتفاع قد از جدوگاه، عمق سینه و دور سینه انجام شده است. نتایج این پژوهش نشان داد تعداد ۱۲ نشانگر تک نوکلئوتیدی واقع روی کروموزوم‌های ۱، ۳، ۵، ۷، ۸، ۱۰، ۱۳، ۱۶، ۱۷، ۲۲، ۲۳ و ۲۵ شناسایی شدند که با ژن‌های *PTBP1*, *PLCB1*, *GLP1R*, *TRAK1*, *SYN3*, *TGFB3*, *PLCB4*, *TMEM130* و *MYOG* مرتبط بودند (Mohammadi and Najafi, 2022). همچنین در مطالعه‌ی پویش ژنومی با استفاده

$$y = \mu + \sum_{j=1}^n Z_j \alpha_j + e \quad (\text{رابطه ۲})$$

در این رابطه y : بردار مشاهدات، μ : اثر میانگین جامعه، n : تعداد نشانگرهای SNP، Z_j : کواریت ژنوتیپی ژامین نشانگر SNP که به صورت (AA = 0, AB = 1 and BB = 2) کد شده است، α_j : اثر جایگزینی آللی SNPj و e : بردار اثر تصادفی باقی‌مانده است (Yin et al. 2022).

در روش BayesB فرض بر این است که تنها بخشی از جایگاه‌های ژنی مؤثر بر کل واریانس ژنتیکی صفت می‌باشند و در نتیجه بخش اعظمی از جایگاه‌های ژنی نقشی در ایجاد واریانس ژنتیکی صفت ندارند. به عبارت دیگر فرض اصلی BayesB این است که بسیاری از SNPها در بخش‌هایی از ژنوم قرار دارند که تأثیری بر صفات ندارند، در حالی که فقط بخش اندکی از SNPها در عدم تعادل پیوستگی با QTL بوده و دارای توزیع t می‌باشند (Fernando and Garrick 2013).

در روش BayesC π بر عکس BayesB برای نشانگرهای با اثرات مخالف از یک واریانس مشترک به جای واریانس تعریف شده برای جایگاه‌های مؤثر بر واریانس ژنتیکی صفت استفاده می‌کند. به عبارت دیگر در BayesC π از توزیع پیشین نرمال برای اثرات نشانگری استفاده می‌کند.

مدل آماری مورد استفاده در روش BayesB و BayesC π به صورت رابطه ۳ هستند:

$$y = \mu + \sum_{j=1}^n Z_j \alpha_j \delta_j + e \quad (\text{رابطه ۳})$$

در رابطه (۳)، تمامی متغیرها مشابه روش BayesA بوده به جزء δ_j که متغیر اختصاصی این مدل بوده و نشان دهنده عدم حضور (با احتمال π) یا حضور (با احتمال $1-\pi$) جایگاه i در مدل است که در تحقیق حاضر π در چهار سطح مختلف (0.990, 0.950, 0.998, 0.995) مورد آزمون قرار گرفت تا سطح بهینه π برای هر کدام از صفات مورد مطالعه برآورد شود (Hess et al. 2017).

برای اجرای روش‌های چند مرحله‌ای بیزی از بسته نرم افزاری hibayes (نسخه ۱/۱/۰) (Yin et al. 2022) و الگوریتم نمونه‌گیری گیس برای نمونه‌گیری توزیع پسین شرطی اثرات نشانگری استفاده شد و استنباط اثرات نشانگری با استفاده از

فراونی آللی در آن‌ها کمتر از ۱٪ بود حذف شدند (Yougbare et al. 2021). سپس نشانگرهایی که نرخ تعیین ژنوتیپ آن‌ها در نمونه‌ها کمتر از ۹۵٪ بود شناسایی و حذف شدند. در نهایت برای SNPهای باقیمانده آن‌هایی که در تعادل هاردی-واینبرگ قرار نداشتند به عنوان معیاری از خطای تعیین ژنوتیپ کنار گذاشته شدند. به منظور سطح احتمال 10^{-6} در نظر گرفته شد که با استفاده از تصحیح بنفرونی به دست آمد. مراحل مختلف فیلتراسیون با استفاده از نرم‌افزار PLINK نسخه (۱/۹۰) انجام شد (Purcell et al. 2007). از مجموع ۴۷۸۴۳ نشانگر به کار رفته در این تحقیق، ۳۸۳۲۲ نشانگر توانستند مراحل مختلف کنترل کیفیت را بگذرانند. در این پژوهش از اطلاعات فنوتیپی مرتبط با صفات ساختاری بدن شامل طول بدن، ارتفاع قد از جدوگاه، دور سینه، عمق سینه و فاصله دو هیپ استفاده شد (Yougbare et al. 2021). جدول ۱ آمار توصیفی صفات مورد بررسی مرتبط با صفات ساختاری بدن در این پژوهش را نشان می‌دهد.

آنالیز پویش کل ژنومی بر پایه روش‌های چند مرحله‌ای بیزی

آنالیزهای آماری بیزی با استفاده از روش‌های مختلف بیزی شامل BayesA، BayesB و BayesC π (Fernando and Garrick 2013) انجام شدند. در روش BayesA توزیع شرطی در نظر گرفته شده برای تأثیرات نشانگری توزیع t می‌باشد. توزیع t احتمال بزرگ‌تری را برای اثرات بزرگ در نظر می‌گیرد و به یک مدل چند مرحله‌ای منجر می‌شود: مرحله اول در سطح اثرات SNPها و مرحله دوم در سطح واریانس‌های اثرات SNPها است. توزیع پیشین واریانس به صورت توزیع کای مربع معکوس مقیاس‌دار با درجه آزادی v و پارامتر مقیاس S می‌باشد. توزیع پسین، اطلاعات توزیع پیشین و اطلاعات داده‌ها را با هم ترکیب می‌کند، در نتیجه توزیع پسین نیز به صورت توزیع کای مربع معکوس مقیاس‌دار طبقه‌بندی خواهد شد و به صورت رابطه ۱ است:

$$p(b_j | \theta_{\beta_j}, \delta^2) = t(b_j | df_{\beta}, S_{\beta}) = \int N(b_j | 0, \delta_{\beta_j}^2) \chi^{-2}(\delta_{\beta_j}^2 | df_{\beta}, S_{\beta}) d\delta_{\beta_j}^2 \quad (\text{رابطه ۱})$$

در رابطه (۱)، df_{β} و S_{β} درجه آزادی و پارامتر مقیاس و $\chi^{-2}(\delta_{\beta_j}^2 | df_{\beta}, S_{\beta})$ توزیع کای مربع معکوس مقیاس‌دار است.

مدل BayesA مورد استفاده در این پژوهش براساس رابطه ۲ بود:

نشانگر SNP برای کل افراد؛ و $\hat{u}_i$ اثر زامین نشانگر SNP در داخل زامین ناحیه ژنومی هستند.

مقدار فاکتور بیز که در واقع مبنای بررسی اثر نشانگرهای معنی دار می‌باشد برای مقایسه بین روش‌های Bayes استفاده شد (Lee et al. 2020) و براساس فرمول زیر محاسبه شد:

$$BF = \frac{\hat{p}_i / (1 - \hat{p}_i)}{(1 - \pi / \pi)} \quad (\text{رابطه ۵})$$

در رابطه (۵)، BF مخفف کلمه Bayes Factor، $\hat{p}_i$ فراوانی احتمال پیشین از SNPهای فاقد اثر و π احتمال پسین SNPهایی فاقد اثر می‌باشد. $1 - \pi$ و $1 - \hat{p}_i$ به ترتیب احتمال پیشین و پسین SNPهای دارای اثر می‌باشد.

سه دامنه برای بیز فاکتور و بررسی معنی‌داری تعیین می‌شود (Lee et al. 2020) که شامل:

- (۱) بیز فاکتور بین ۳ تا ۲۰: ارتباط ضعیف با صفت دارد.
 - (۲) بیز فاکتور بین ۲۰ تا ۱۵۰: ارتباط قوی با صفت دارد.
 - (۳) بیز فاکتور بزرگ‌تر از ۱۵۰: ارتباط قطعی با صفت دارد.
- در این پژوهش مبنای ارزشیابی فاکتور بیز بین ۲۰ و ۱۵۰ و بزرگ‌تر از ۱۵۰ در نظر گرفته شد.

زنجره‌های ۴۱۰۰۰ نمونه‌ای (۱۰۰۰ نمونه اولیه برای راه‌اندازی و ۴۰۰۰۰ نمونه بعدی برای استنباط توزیع پسین) صورت گرفت. نتایج این تحقیق براساس واریانس ژنتیکی بیان شده توسط پنجره‌های (SNP window) ۱ مگابازی از SNPهای مجاور (Moving windows) ارائه شده است (Zhao et al. 2021). به عبارت دیگر روش ویندوزی (پنجره) مورد استفاده در این پژوهش، روش n Mb window of adjacents SNPs می‌باشد و مقدار n برابر ۱ مگاباز در نظر گرفته شده است (Fernando and Garrick 2013).

برای برآورد واریانس ژنتیکی کنترل شده توسط زامین ناحیه‌ی ژنومی از رابطه‌ی ۴ استفاده شد:

$$\frac{\text{Var}(a_i)}{\sigma_a^2} \times 100\% = \frac{\text{Var}(\sum_{j=1}^p Z_j \hat{u}_j)}{\sigma_a^2} \times 100\% \quad (\text{رابطه ۴})$$

در رابطه (۴)، a_i ارزش ژنتیکی در زامین ناحیه ژنومی تحت مطالعه؛ σ_a^2 واریانس ژنتیکی کل؛ Z_j بردار اثر ژنی از زامین

جدول ۱- آمار توصیفی صفات ساختاری بدن بررسی شده در پژوهش حاضر

صفت	تعداد رکورد	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر
طول بدن	۲۸۶	۱۲۹/۵۲	۱۱/۸۶	۱۵/۰۰	۱۶۲/۰۰
ارتفاع قد از جدوگاه	۲۸۶	۱۴۴/۹۰	۱۰/۳۷	۱۱۸/۰۰	۱۶۵/۰۰
عمق سینه	۱۹۸	۹۴/۹۵	۱۰/۷۷	۷۴/۰۰	۱۰۵/۰۰
فاصله دو هیپ	۱۹۷	۵۷/۳۵	۴/۴۵	۴۲/۰۰	۶۸/۰۰
دور سینه	۱۹۸	۱۹۶/۱۳	۱۴/۴۱	۱۳۷/۰۰	۲۱۱/۰۰

جستجو براساس نسخه ژنومی گونه گاو (*ARS UCD1.2*) به کار گرفته شدند. برای تفسیر بهتر عملکرد ژن‌های به دست آمده از پایگاه‌های اطلاعاتی آنلاین GeneCards (<http://www.genecards.org>) و UniProtKB (<http://www.uniprot.org>) استفاده شد.

نتایج و بحث

مقادیر بهینه پارامتر π که بالاترین میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده را با استفاده از روش BayesB و BayesC π دارا بودند

آنالیز پساژنومی

پس از انجام آنالیزهای پوشش کل ژنومی و انتخاب بهترین مدل آماری بر مبنای بیشترین واریانس ژنتیکی توجیه شده صفت مربوط، ده پنجره ژنومی اول که دارای بیشترین میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده بودند، به عنوان پنجره‌ها و مناطق ژنومی اصلی در نظر گرفته شده (Yin et al. 2019; Otto et al. 2020; Zhao et al. 2021) و برای آنالیزهای بیوانفورماتیکی با استفاده از پایگاه‌های BioMart و Genome Data Viewer

به ترتیب ۰/۹۹۸ و ۰/۹۵ تخمین زده شد. مقادیر متفاوت این پارامتر نشان‌دهنده این مطلب است که در BayesB و BayesC π آگاهی از معماری ژنتیکی صفت برای انتخاب پارامتر π می‌تواند بر عملکرد این روش مؤثر باشد. میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده به دست آمده هنگام استفاده از SNP‌هایی که براساس فاکتور بیز بالاتر از ۲۰ بودند حاکی از برتری BayesA نسبت به BayesB و BayesC π بود (جدول ۲). دلیل این امر را می‌توان به توزیع مقدار محدودی واریانس ژنتیکی بر تعداد زیادی QTL دانست که در نتیجه سهم هر QTL در ارزش ژنتیکی کل کاهش یافته است و قدرت مدل‌های بیزی همراه با انتخاب متغیر همچون BayesB و BayesC π کاهش یافته است. به عبارت دیگر با توجه به اینکه BayesA سهم یکسانی از واریانس را برای نشانگرهای اختصاص می‌دهد، در حالی که در سایر مدل‌های بیزی برحسب توزیع پیشین وزن‌های متفاوتی به نشانگر داده می‌شود. در تحقیقی با استفاده از داده‌های تولید تخم مرغ و کیفیت تخم مرغ در مرغان تخم‌گذار نشان داده شد که تفاوت معنی‌داری بین روش‌های BayesA و BayesC π از نظر صحت و تداوم صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی وجود ندارد (Wolc et al. 2012). در مطالعه پوشش کل ژنومی صفات مرتبط با وزن تخم‌مرغ در نژاد رد آیلند رد با استفاده از روش‌های بیزی انجام شده بود، نتایج این تحقیق نشان داد روش BayesA بیشترین میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده را در مقایسه با روش BayesB دارد (Khaltabadi

Farahani et al. 2020). همچنین در تحقیقات گزارش شده است درحالتی که توزیع اثرات ژنی نرمال باشد نسبت به توزیع گاما مدل‌های بیزی دارای توان کمتری می‌باشند (Daetwyler et al. 2010). از اینرو روش‌های فقط جریمه‌ای متغیر بهتر از روش‌های جریمه‌ای همراه با انتخاب متغیر عمل می‌کنند. این امر می‌تواند دو دلیل داشته باشد: اولاً توزیع پیش فرض مدل‌های بیزی با توزیع گامای واریانس ژن‌های عمده اثر هماهنگی دارد و ثانیاً توزیع گاما دارای تعدادی ژن‌های عمده اثر با اثرات بزرگ‌تر نسبت به توزیع نرمال است. پژوهشگران با مرور نتایج بررسی‌های انتخاب ژنومی دریافتند که در صفاتی که چندین ژن عمده مؤثر بر آن شناسایی شده است، روش‌های بیزی بهتر از روش بهترین پیش بینی ناریب خطی ژنومی (GBLUP) عمل می‌کنند (De Los Campos et al. 2013). همچنین با استفاده از داده‌های تولید شیر و نرخ آبستنی در گاوهای هلشتاین فرانسوی، دلیل مشابه بودن نتایج حاصل از روش‌های بیزی در پیش‌بینی‌های ارزش اصلاحی ژنومی، معماری ژنتیکی (تعداد ژن درگیر در صفت و توزیع اثرات ژنی) و توزیع نرمال تأثیر ژنی گزارش شده است (Colombani et al. 2012). میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده براساس BayesA برای صفات ارتفاع قد از جدوگاه، دور سینه، طول بدن، عمق سینه و عرض کپل به ترتیب صفات برابر با ۱۳/۸٪، ۱۲/۵٪، ۲۱/۷٪، ۱۳/۵٪ و ۱۴/۸٪ به دست آمد.

جدول ۲- میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده بر پایه بیز A صفات مرتبط با ساختاری بدن

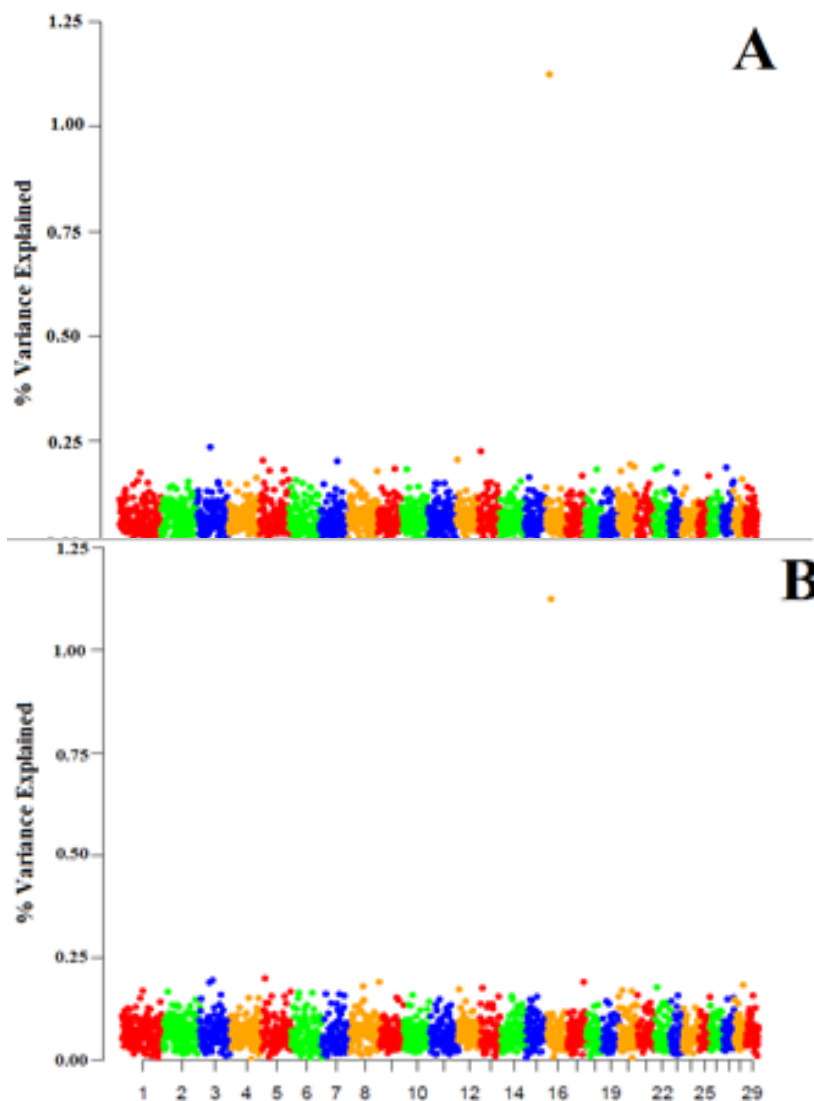
صفت	میانگین پسین واریانس باقیمانده	میانگین پسین واریانس ژنتیکی	کل واریانس برآورد شده	میزان واریانس توجیه شده بوسیله نشانگرها
طول بدن	۱۶۷/۰۲۲	۴۶/۶۸۷	۲۱۴/۷۰۹	۲۱/۷
ارتفاع قد از جدوگاه	۲۱۳/۵۸۴	۳۴/۱۴۳	۲۴۷/۷۲۷	۱۳/۸
فاصله دو هیپ	۲۱۵/۶۳۸	۳۷/۵۶۱	۲۵۳/۱۹۹	۱۴/۸
عمق سینه	۱۸/۷۳۷	۳/۱۰۶	۲۲/۹۴۳	۱۳/۵
دور سینه	۳۱/۸۳۹	۴/۵۷۰	۳۶/۴۰۹	۱۲/۵

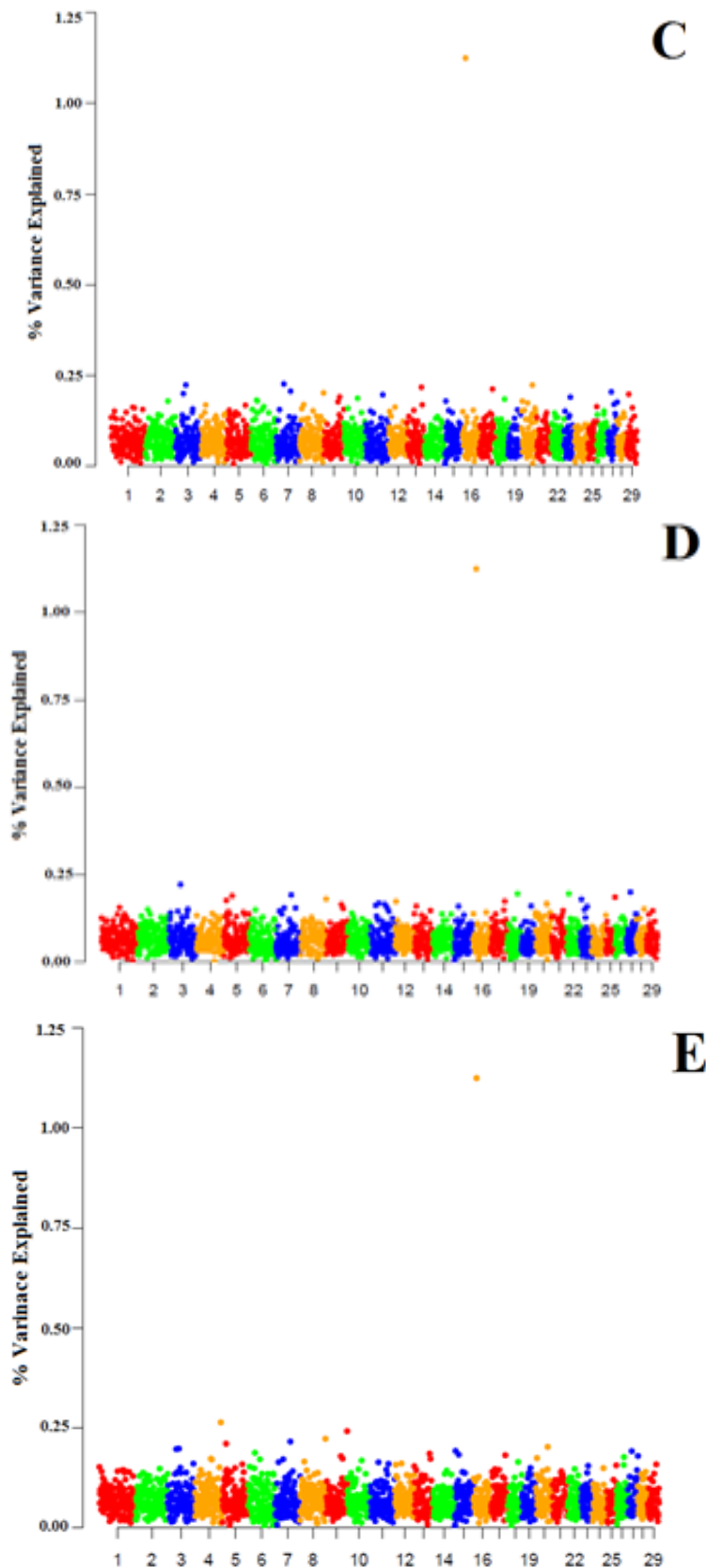
روش BayesA فرض می‌کند که تمامی SNP‌ها دارای تأثیرات ناچیز نسبت به واریانس ژنتیکی صفت هستند و از توزیع t برای تخمین اثرات SNP استفاده می‌کند. این روش مناسب است برای صفات که تعداد زیادی از SNP‌ها با تأثیرات کوچک در آن دخالت دارند. از طرف دیگر روش BayesB فرض می‌کند که تنها بخش کوچکی از SNP‌ها دارای تأثیرات قابل توجه نسبت به واریانس ژنتیکی صفت هستند و با استفاده از یک متغیر دودویی (δ)، احتمال حضور یا عدم حضور هر SNP در مدل را تعیین می‌کند. این روش مناسب است برای صفات که تعداد کمتری از SNP‌ها با تأثیرات بزرگ در آن دخالت دارند. همچنین روش BayesC π

روش BayesA فرض می‌کند که تمامی SNP‌ها دارای تأثیرات ناچیز نسبت به واریانس ژنتیکی صفت هستند و از توزیع t برای تخمین اثرات SNP استفاده می‌کند. این روش مناسب است برای صفات که تعداد زیادی از SNP‌ها با تأثیرات کوچک در آن دخالت دارند. از طرف دیگر روش BayesB فرض می‌کند که تنها بخش

روش‌های قدیمی دارند و می‌توانند تعداد بالای نمونه‌ها و SNPها را به‌طور هم‌زمان در نظر بگیرند (Lee et al. 2020). میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده در قالب پنجره‌های ۱ مگابازی براساس روش BayesA به تفکیک هر صفت در شکل ۱ ارائه شده‌اند. یکی از اهداف اصلی مطالعات پویش کل ژنومی، شناسایی ژن‌های کاندیدای در مناطق ژنومی با بیشترین واریانس ژنتیکی توجیه شده برای هر صفت می‌باشد. از میان ده پنجره ژنومی حاصل از روش BayesA با بیشترین میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده، پنجره‌هایی که داخل آن‌ها ژن‌های کاندیدای مکانی مرتبط با صفات مورد بررسی شناسایی شده بودند در جدول ۳ گزارش شده است.

شباهت زیادی به روش BayesB دارد، با این تفاوت که به‌جای استفاده از توزیع t برای اثرات SNP، از توزیع نرمال با واریانس مشترک استفاده می‌کند. این روش مناسب است که تأثیرات SNPها به‌صورت نرمال پخش شده‌اند (Wolc and Dekkers 2022). روش‌های قدیمی معمولاً بر اساس فرضیات ساده و خطی در مورد رابطه بین SNPها و صفات هستند و از روش‌های آماری کلاسیک مانند آزمون تحلیل واریانس یک جهته، تحلیل رگرسیون چندگانه و تحلیل همبستگی استفاده می‌کنند. این روش‌ها دقت، قدرت، حساسیت و صحت پایینی دارند و نمی‌توانند تعداد زیادی از SNPها را به‌طور هم‌زمان در نظر بگیرند. روش‌ها چند مرحله‌ای دقت، قدرت، حساسیت و صحت بالاتری نسبت به





شکل ۱- نمودارهای منهن ارتباط و درصد واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده حاصل از پنجره‌های ۱ مگابازی مرتبط با (a) طول بدن؛ (b) ارتفاع قد از جدوگاه؛ (c) عمق سینه؛ (d) دور سینه؛ (e) فاصله دو هیپ مبتنی بر روش ییز A.

ژنومی روی کروموزوم شماره ۴ و حدود ۰/۲۲ درصد از واریانس و پس از آن منطقه ژنومی روی کروموزوم شماره ۱۰ حدود ۰/۱۷ درصد صفت عمق سینه از واریانس را توجیه می‌کرد. همچنین در ارتباط با صفت دور سینه منطقه ژنومی روی کروموزوم شماره ۵ و حدود ۰/۲۴ درصد از واریانس و پس از آن منطقه ژنومی روی کروموزوم شماره ۲۳ حدود ۰/۱۶ درصد صفت دور سینه از واریانس افزایشی را توجیه می‌کرد.

از ژن‌های معنی‌دار مرتبط با عمق سینه و دور سینه، ژن‌های کاندیدای *CHCHD3*، *TBPL2*، *SYN3* و *HMGA1* به‌دست آمد. مطالعه‌ی پویش ژنومی در گاوهای گوشتی سمیتال با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدای مرتبط با رشد عضله انجام شده بود، ژن *CHCHD3* را گزارش کردند (Bordbar et al. 2019). ژن *CHCHD3* در احیای مولکول ATP، مصرف اکسیژن، تاخوردگی کمپلکس پروتئینی و اتصال آنزیم فسفاتاز نقش دارد و در عضلات اسکلتی بیان ژن بالایی دارد (Gencards). علاوه بر این ژن *TBPL2* به‌عنوان یک فاکتور رونویسی در تمایز سلول‌های عضلانی و رشد و نمو اندام‌های بدن مشارکت دارد (Genecards).

ژن کاندیدای *SYN3* جزو خانواده ژنی *SYN* می‌باشد. ژن‌های خانواده *SYN* از جمله *SYN3* در هموستازی فیبرهای ماهیچه‌ای و ماتریکس خارج سلولی نقش مهمی ایفاء می‌نمایند. همچنین گزارش شده است ژن‌های خانواده *SYN* می‌توانند با تخریب بافت‌های همبند و کلاژنی اطراف فیبرهای ماهیچه‌ای موجب بازسازی ماتریکس خارج سلولی فیبرهای ماهیچه‌ای شوند (Gencards). مطالعه پویش کل ژنومی در گاوهای گوشتی Wagyu با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفت ارتفاع بدن، ژن کاندیدای *SYN3* را گزارش کردند (An et al. 2019). ژن *HMGA1* در فسفریله کردن گلیکوپروتئین‌ها و تشکیل استخوان در انسان و موش از طریق تفرق سلول‌های استئوبلاست نقش کلیدی دارد (Gencards). مطالعه پویش کل ژنومی با هدف شناسایی مناطق ژنومی مرتبط با صفات اسکلتی در گاوهای گوشتی، ژن کاندیدای *HMGA1* مرتبط با عرض سینه را گزارش کردند (Doyle et al. 2020b).

در شکل ۱-a و ۱-b نتایج ارتباط پنجره‌های SNP با صفات طول بدن و ارتفاع قد از جدوگاه مشاهده می‌شود. مهم‌ترین پنجره‌های ژنومی (جدول ۳) به‌ترتیب روی کروموزوم شماره ۵ با بیان حدود ۰/۲۳ درصد، کروموزوم شماره ۱۶ با بیان حدود ۰/۲۲ درصد و کروموزوم شماره ۷ با بیان حدود ۰/۱۹ درصد از واریانس ژنتیکی افزایشی مرتبط با صفت طول بدن بودند.

همچنین در ارتباط با صفت ارتفاع قد از جدوگاه مهم‌ترین پنجره‌های ژنومی (جدول ۳) به‌ترتیب روی کروموزوم شماره ۱۰ با بیان حدود ۰/۱۹ درصد، کروموزوم شماره ۵ با بیان حدود ۰/۲۱ درصد و کروموزوم شماره ۶ با بیان حدود ۰/۱۴ درصد از واریانس ژنتیکی افزایشی صفت بودند. از ژن‌های کاندیدای شناسایی شده مرتبط با طول بدن می‌توان به ژن‌های *PTBP1*، *PDE1B* و *ATF3* اشاره کرد. همچنین در ارتباط با صفت ارتفاع قد از جدوگاه می‌توان به ژن کاندیدای *SIPA1L1* اشاره کرد.

ژن کاندیدای *PTBP1* دارای بیشترین ارتباط معنی‌دار با طول بدن دارد. در مطالعه‌ی پویش ژنومی با هدف شناسایی مناطق ژنومی و ژن‌های کاندیدای مرتبط با اندازه بدن در گاو گوشتی سمیتال، ژن کاندیدای *PTBP1* گزارش شده است (An et al. 2020). ژن کاندیدای *PTBP1* نقش کلیدی در تنظیم میزان ترشح انسولین در بدن دارد (Genecards). در مطالعه پویش کل ژنومی با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفات لاشه در زمان شیرگیری، ژن کاندیدای *PDE1B* گزارش شده است (Oswalt et al. 2021). این ژن در توازن یون کلسیم نقش کلیدی دارد (Genecards). همچنین ژن کاندیدای *ATF3* در مطالعات قبلی ارتباط معنی‌داری با سنتز کلاژن در بزهای شیری نژاد مورسیا-گرانادا مرتبط با صفات ساختاری دست و پا گزارش شده است (Luigi-Sierra et al. 2020). ژن کاندیدای *SIPA1L1* در مطالعه پویش کل ژنومی با هدف شناسایی ژن‌های مرتبط با صفات ساختاری بدن در بزهای نژاد Dazu Black گزارش شده است و نقش تنظیمی افزایشی روی رشد و توسعه سلول‌های استئوبلاستی دارد (Azizpour et al. 2020).

در شکل ۱-c و ۱-d، نتایج ارتباط پنجره‌های SNP با صفات مرتبط با عمق سینه و دور سینه ارائه شده است. مهم‌ترین منطقه

جدول ۳- پنجره‌های ژنومی ۱ مگابازی با بیشترین درصد واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده مؤثر بر صفات ساختاری بدن و ژن‌های کاندیدای شناسایی شده

طول بدن	کروموزوم	شروع (مگاباز)	انتهای (مگاباز)	میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده (%)	ژن‌های کاندیدای مکانی ^۱
ارتفاع قد از جدوگاه	۱۶	۵۴۷۰۰۴۳۷	۵۵۶۹۰۲۳۷	۱/۱۳	CFAP107, AADACL3, PRDX6 ANKRD45, TEX50, KLHL20 CENPL,DARS2,SNORD81 SNORD79,SNORD24, SERPINC1,RABGAP1L,ARAP2 DTHD1
	۵	۲۴۸۲۰۲۹۲	۲۵۹۴۲۹۹۷	۰/۲۳	CCDC146, FGL2, ARMC10, NAPEPLD, FAM185A, PDE1B
	۷	۴۳۲۷۷۴۷۴	۴۴۱۸۷۰۷۴	۰/۱۴	RSBN1L, PTBP1, FBXL13, GSAP
	۱۶	۶۹۲۲۴۰۱۱	۷۰۱۵۴۰۱۱	۰/۲۲	THRB, NR1D2, RPL15, ATF3
دور سینه	۱۶	۸۰۰۴۳۷	۱۲۹۱۲۳۷	۱/۲۰	CFAP107, AADACL3, PRDX6 ANKRD45, TEX50, KLHL20 CENPL,DARS2,SNORD81 SNORD79,SNORD24, SERPINC1,RABGAP1L,ARAP2 DTHD1
	۱۰	۸۲۸۹۱۹۲۶	۸۳۷۶۵۹۲۶	۰/۱۹	MFS6, TENM3, SIPA1L1, DCTD, SMARCA1, ATO11,
	۵	۱۲۰۱۰۴۲۶	۱۲۹۷۰۴۲۶	۰/۲۱	SOX1, TUBGCP3, UBE2K, N4BP2, TMTC2, RHOH, CHRNA9
	۶	۶۰۲۰۲۹۲	۶۹۷۰۲۹۲	۰/۱۴	CCDC146, FGL2, ARMC10, NAPEPLD, FAM185A, PDE5A
عمق سینه	۱۶	۸۰۰۴۳۷	۱۷۹۱۲۳۷	۱/۱۸	CFAP107, AADACL3, PRDX6 ANKRD45, TEX50, KLHL20 CENPL,DARS2,SNORD81 SNORD79,SNORD24, SERPINC1,RABGAP1L,ARAP2 DTHD1
	۴	۲۳۱۲۳۱۹۳	۲۴۰۲۳۱۹۳	۰/۲۲	RPL36AL, MGAT2, ARF6, SOS2, LIG1, CHCHD3
	۱۰	۶۰۶۷۲۳۳۷	۶۱۶۵۲۳۳۷	۰/۱۷	CYTH2, RPL18, TTC21B, TBPL2, GALNT3,
	۱۶	۸۰۰۴۳۷	۱۷۹۱۲۳۷	۱/۱۱	CFAP107, AADACL3, PRDX6 ANKRD45, TEX50, KLHL20 CENPL,DARS2,SNORD81 SNORD79,SNORD24, SERPINC1,RABGAP1L,ARAP2 DTHD1
فاصله دو هیپ	۵	۳۵۰۱۴۳۱۳	۳۶۰۱۴۳۱۳	۰/۲۴	MIC1, TCF19, CCHCR1, SYN3, VARS2, PPP1R18, KCNJ14, CSRNP3, PQLC1, KCNG2, NFATC1, HMGA1
	۲۳	۸۱۶۳۸۴۳	۹۰۲۸۸۴۳	۰/۱۶	
	۱۶	۸۰۰۴۳۷	۱۷۹۱۲۳۷	۱/۱۹	CFAP107, AADACL3, PRDX6 ANKRD45, TEX50, KLHL20 CENPL,DARS2,SNORD81 SNORD79,SNORD24, SERPINC1,RABGAP1L,ARAP2 DTHD1
	۲۷	۲۶۰۵۰۹۰۴	۲۶۹۴۹۹۰۴	۰/۲۴	ARFGEF1, CPA6, PREX2, ASAH1, STMN2, HEY1, MRPS28,
	۱۱	۲۶۰۲۲۹۷۸	۲۶۹۲۲۹۷۸	۰/۱۵	LRPPRC, DGKZ, ATG13, ARHGAP1, ZNF408, PLDB2, OAS2, OAS1Y, OAS1X

و به‌عنوان یک فاکتور رونویسی به‌طور مستقیم بیان و تفرق سلول‌های عضلانی را تنظیم می‌کند. این ژن به‌عنوان یک عامل نظارتی در فرآیند میوزنیز^۱ در سطوح اولیه بیان می‌شود (Genecards). در مطالعه‌ی قبلی پویش ژنومی صفات تیپ مرتبط با سینه (عرض و دور سینه) که براساس مدل خطی مختلط تک متغیره انجام شده بود، در ناحیه ۵۵/۸ Mb روی کروموزوم ۱۶ در ارتباط با عرض سینه، معنی‌دار گزارش شده بود (Youbare et al. 2021) که با منطقه شناسایی شده در پژوهش حاضر همخوانی داشت.

نتیجه‌گیری کلی

در این پژوهش کارایی روش‌های BayesA، BayesB و BayesCπ برای شناسایی مناطق ژنومی و ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفات ساختاری بدن انجام شد. روش BayesA در مقایسه با سایر روش‌های بیز مناطق ژنومی مرتبط با صفات ساختاری بدن را بهتر شناسایی کرد به‌طوری که علاوه بر اینکه مناطق ژنومی شناسایی شده در مطالعه قبلی را تأیید نمود، مناطق ژنومی جدیدی را شناسایی کرد. با توجه به عملکرد بیولوژیکی ژن‌های کاندیدای شناسایی شده مرتبط با صفات مورد بررسی در این پژوهش، به‌نظر می‌رسد این ژن‌ها در بروز فنوتیپی صفات ساختاری بدن نقش ایفاء می‌کنند، در نتیجه می‌توان کارایی روش BayesA برای پویش ژنومی صفات ساختاری بدن را نیز مورد تأیید قرار داد. همچنین با بررسی چند شکلی موجود در ژن‌های کاندیدای شناسایی شده از روش بیزی مرتبط با صفات ساختاری بدن از طریق مطالعات آزمایشگاهی در نژادهای گاو بومی و نتایج به‌دست آمده را برای مطالعات اصلاحی به‌کار برد.

¹ myogenesis

منابع

Abdalla IM, Lu X, Nazar M, Fan Y, Zhang Z, Wu X, Xu T, Yang Z (2021) Genome-Wide Association Study on Reproduction-Related Body-Shape Traits of Chinese Holstein Cows. *Animals (Basel)* 11:1927.

در شکل e-1، نتایج ارتباط پنجره‌های SNP با صفت فاصله دو هیپ مشاهده می‌شود. مهم‌ترین پنجره‌های ژنومی حاوی ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفت (جدول ۳) به‌ترتیب روی دو ناحیه مختلف کروموزوم شماره ۲۷ با بیان حدود ۰/۲۴ درصد و کروموزوم شماره ۱۱ با بیان حدود ۰/۱۵ درصد از واریانس ژنتیکی افزایشی صفت بودند. از ژن کاندیدای مهم شناسایی شده مرتبط با صفت عرض کپل می‌توان به ژن *LRPPRC* اشاره کرد. در مطالعه‌ی پویش کل ژنومی در خوک‌های نژاد دانمارکی، ژن کاندیدای *LRPPRC* مرتبط با صفات ساختاری دست و پا گزارش شده است (Le et al. 2017). ژن کاندیدای *LRPPRC* نقش کلیدی در تنظیم فعالیت شبکه سایتواسکلتون داشته و دارای نقش ضروری در فرآیند استخوان‌سازی دارد (Genecards).

نکته قابل توجه از نتایج این تحقیق معنی‌دار بودن ناحیه ژنومی ۵۵۶۹۰۲۳۷-۵۴۷۰۰۴۳۷ جفت‌بازی روی کروموزوم ۱۶ بر روی تمامی صفات مورد مطالعه است. این منطقه ژنومی دارای واریانس ژنتیکی افزایشی توجیهی قابل توجهی با مقادیر متفاوت روی صفات مورد مطالعه بود (جدول ۳)، از بین ژن‌های موجود در این ناحیه ژنومی در گونه گاو، تا به امروز ژن‌های کاندیدای *PRDX6* و *ARAP2* مرتبط با صفات ساختاری بدن و صفات تولیدمثلی گزارش شده است. در مطالعه پویش کل ژنومی با هدف شناسایی مناطق ژنومی مرتبط با وزن بدن در گاوهای نر هلشتاین، ژن کاندیدای *PRDX6* گزارش شده است (Ardicli et al. 2019). این ژن نقش اساسی در فرآیندهای فیزیولوژیکی وابسته به یون کلسیم از قبیل توسعه و تفرق سلول‌های عضلانی و اسکلتی دارد (Genecards). همچنین در مطالعه پویش ژنومی در گاوهای هانفو کره‌ای با هدف شناسایی مناطق ژنومی مرتبط با وزن لاشه، ژن *ARAP2* گزارش شده است (Lee et al. 2012). *ARAP2* پروتئینی است که نقش عمده‌ای در تنظیم عضلانی دارد

Azizpour N, Khaltabadi Farahani AH, Moradi M, Mohammadi H (2020) Genome-wide association study based on gene-set enrichment analysis associated with milk yield in Holstein cattle. *Journal of Animal Science Research* 30:79-92. (In Farsi).

- An B, Xia J, Chang T, Wang X, Xu L, Zhang L, Gao X, Chen Y, Gao H (2019) Genome-wide association study reveals candidate genes associated with body measurement traits in Chinese Wagyu beef cattle. *Animal Genetics* 50:386-390.
- An B, Xu L, Xia J, Wang X, Miao J, Chang T, Song M, Ni J, Li J, Gao H (2020) Multiple association analysis of loci and candidate genes that regulate body size at three growth stages in Simmental beef cattle. *BMC Genetics* 21:32.
- Ardicli S, Samli H, Vatansever B, Soyudal B, Dincel D, Balci F (2019) Comprehensive assessment of candidate genes associated with fattening performance in Holstein-Friesian bulls. *Archives Animal Breeding* 62:9-32.
- Barazandeh A, Mohammadabadi MR, Ghaderi-Zefrehei M, Nezamabadipour H (2016) Genome-wide analysis of CpG islands in some livestock genomes and their relationship with genomic features. *Czech Journal of Animal Science* 61:487-497.
- Barazandeh A, Mohammadabadi MR, Ghaderi-Zefrehei M, Rafeied F, Imumorin IG (2019) Whole genome comparative analysis of CpG islands in camelid and other mammalian genomes. *Mammalian Biology* 98:73-79.
- Bordbar F, Mohammadabadi M, Jensen J, Xu L, Li J, Zhang L (2022) Identification of candidate genes regulating carcass depth and hind leg circumference in simmental beef cattle using Illumina Bovine Beadchip and next-generation sequencing. *Animals* 12:1103.
- Bordbar F, Jensen J, Zhu B, Wang Z, Xu L, Chang T, (2019) Identification of muscle specific candidate genes in Simmental beef cattle using imputed next generation sequencing. *PLoS ONE* 14: e0223671.
- Čítek J, Brzáková M, Bauer J, Tichý L, Sztankóová Z, Vostrý L, Steyn Y (2022) Genome-Wide Association Study for Body Conformation Traits and Fitness in Czech Holsteins. *Animals (Basel)* 12:3522.
- Colombani C, Legarra A, Fritz S, Guillaume F, Croiseau P, Ducrocq V, Robert-Granié C (2012) Application of Bayesian least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) and BayesCp methods for genomic selection in French Holstein and Montbéliarde breeds. *Journal of Dairy Science* 96:575-591.
- Crowley J, Evans N, Mc Hugh T, Pabiou D, Kenny C, McGee M (2011) Genetic associations between feed efficiency measured in a performance test station and performance of growing cattle in commercial beef herds. *Journal of Animal Science* 89:3382-3393.
- Daetwyler HD, Pong-Wong R, Villanueva B, Woolliams JA, (2010) The impact of genetic architecture on genome-wide evaluation methods. *Genetics* 185:1021-1031.
- De los Campos G, Hickey JM, Pong-Wong R, Daetwyler HD, Calus MP (2013) Whole genome regression and prediction methods applied to plant and animal breeding. *Genetics* 193:327-345.
- Doyle JL, Berry DP, Veerkamp RF, Carthy TR, Walsh SW, Purfield DC, (2020a) Genomic Regions Associated With Skeletal Type Traits in Beef and Dairy Cattle Are Common to Regions Associated With Carcass Traits, Feed Intake and Calving Difficulty. *Frontiers Genetic* 11:20.
- Doyle JL, Berry DP, Veerkamp RF, Carthy TR, Walsh SW, Purfield DC, (2020b) Genomic regions associated with muscularity in beef cattle differ in five contrasting cattle breeds. *Genetic Selection Evolution* 52:2.
- Fernando RL, Garrick DJ (2013a) *Genome-Wide Association Studies and Genomic Prediction*. Berlin: Springer Series. pp.237-274.
- Fernando RL, Garrick D (2013b) Bayesian methods applied to GWAS. *Methods in Molecular Biology* 1019:237-74.
- Habier D, Fernando RL, Kizilkaya K, Garrick DJ (2011) Extension of the Bayesian alphabet for genomic selection. *BMC Bioinformatics* 12:1.
- Hay EH, Roberts A (2018) Genome-wide association study for carcass traits in a composite beef cattle Breed. *Livestock science* 213:35-43.
- Hess M, Druet T, Hess A (2017) Fixed-length haplotypes can improve genomic prediction accuracy in an admixed dairy cattle population. *Genetic Selection Evolution* 49:54.
- Khaltabadi Farahani AH, Mohammadi H, Moradi MH, Ghasemi HA, Hajkhodadadi I (2022) Genomic-wide association study for egg weight-related traits in Rhode Island Red breed using Bayesian methods. *Animal Production Research* 11:41-53. (In Farsi).
- Khaltabadi Farahani, AH, Mohammadi H, Moradi, H (2020) Gene set enrichment analysis using genome-wide association study to identify genes and pathways associated with litter size in various sheep breeds. *Animal Production* 22:325-335. (In Farsi).
- Keogh K, Carthy TR, McClure MC, Waters SM, Kenny DA (2021) Genome-wide association study of economically important traits in Charolais and Limousin beef cows. *Animal* 15:100011.
- Le TH, Christensen OF, Nielsen B, Sahana G (2017) Genome-wide association study for conformation traits in three Danish pig breeds. *Genetic Selection Evolution* 49:12.
- Lee SH, Van DerWerf J, Lee SH, Lim DJ, Park EW, Gondro C, Yoon D, Oh SJ, Kim OH, Gibson J (2012) Genome wide QTL mapping to identify candidate genes for carcass traits in Hanwoo (Korean Cattle). *Genes Genomics* 34:43-49.
- Lee J, Kim Y, Cho E, Cho K, Sa S, Kim Y, Choi J, Kim J, Hong J, Choi T (2020) Genomic Analysis Using Bayesian Methods under Different Genotyping Platforms in Korean Duroc Pigs. *Animals (Basel)* 10:752.
- Luigi-Sierra MG, Landi V, Guan D, Delgado JV, Castelló A, Cabrera B, Mármol-Sánchez E, Alvarez J, Gómez-Carpio M, Martínez A, Such X, Jordana J, Amills M (2020) A genome-wide association analysis for body, udder, and leg conformation traits recorded in Murciano-Granadina goats. *Journal of Dairy Science* 103:11605-11617.
- Mohammadi H Najafi A (2022) Genome-wide Association Study to Identify Genes and Biological Pathways Associated with Type Traits in Cattle using Pathway Analysis. *Research Animal Production* 13:139-147. (In Farsi).
- Mohammadi H, Farahani AHK, Moradi MH, Mastrangelo S, Di Gerlando R, Sardina MT, Scatassa ML, Portolano B,

- Tolone M (2022) Weighted Single-Step Genome-Wide Association Study Uncovers Known and Novel Candidate Genomic Regions for Milk Production Traits and Somatic Cell Score in Valle del Belice Dairy Sheep. *Animals (Basel)* 12:1155.
- Moradian H, Esmailizadeh AK, Asadi M, Mohammadabadi MR (2019). Whole genome detection of recent selection signatures in Sarabi cattle: a unique Iranian taurine breed. *Genes & Genomics* 96:1-13.
- Nazar M, Abdalla IM, Chen Z, Ullah N, Liang Y, Chu S, Xu T, Mao Y, Yang Z, Lu X (2022) Genome-Wide Association Study for Udder Conformation Traits in Chinese Holstein Cattle. *Animals (Basel)* 12:2542.
- Otto PI, Guimarães SEF, Calus MPL, Vandenplas J, Machado MA, Panetto JC, da Silva MGB (2020) Single-step genome-wide association studies (GWAS) and post-GWAS analyses to identify genomic regions and candidate genes for milk yield in Brazilian Girolando cattle. *Journal of Dairy Science* 103:10347-10360.
- Oswalt H, Smith S, Williams B, Ferdous F, Burns M, Bridges W, Scott T, Dunn HW (2021) Methodology to identify candidate genes from beef carcass traits at weaning: A pilot study. *Animal Gene* 20:235-244.
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker P I, Daly MJ, Sham PC (2007) PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetics* 81:559-75.
- Sallam AM, Zare Y, Alpay F, Shook GE, Collins MT, Alsheikh S, Sharaby M, Kirkpatrick BW (2017) An across-breed genome wide association analysis of susceptibility to paratuberculosis in dairy cattle. *Journal of Dairy Research* 1:61-67.
- Vallée A, Daures J, van Arendonk JA, Bovenhuis H (2016) Genome-wide association study for behavior, type traits, and muscular development in Charolais beef cattle. *Journal of Animal Science* 94:2307-16.
- Waide EH, Tuggle CK, Serão NV, Schroyen M, Hess A, Rowland RR, Lunney JK, Plastow G, Dekkers JC (2017) Genomewide association of piglet responses to infection with one of two porcine reproductive and respiratory syndrome virus isolates. *Journal of Animal Science* 1:16-38.
- Wang P, Li X, Zhu Y, Wei J, Zhang C, Kong Q, Nie X, Zhang Q, Wang Z (2022) Genome-wide association analysis of milk production, somatic cell score, and body conformation traits in Holstein cows. *Frontiers in Veterinary Science* 9:932034.
- Wolc A, Arango J, Settar P, Fulton JE, O'sullivan NP, Preisinger R (2012) Genome-wide association analysis and genetic architecture of egg weight and egg uniformity in layer chickens. *Animal Genetics* 43:87-96.
- Wolc A, Dekkers JCM (2022) Application of Bayesian genomic prediction methods to genome-wide association analyses. *Genetic Selection Evolution* 54:31.
- Youbare B, Soudre D, Ouedraogo BL, Zoma ASR, Tapsoba M, Sanou S, Ouedraogo-Kone PA, Burger M, Wurzinger N, Khayatadeh HH, Tamboura OA, Mwai A, Traore J, Meszaros G (2021) Genome-wide association study of trypanosome prevalence and morphometric traits in purebred and crossbred Baoule cattle of Burkina Faso. *PLoS ONE* 16:e0255089.
- Yin L, Zhang H, Li X, Zhao S, Liu X (2022) hibat: An R Package to Fit Individual-Level, Summary-Level and Single-Step Bayesian Regression Models for Genomic Prediction and Genome-Wide Association Studies. *BioRxiv* 1:12.
- Yin H, Zhou C, Shi S, Fang L, Liu J, Sun D, Jiang L, Zhang S (2019) Weighted Single-Step Genome-Wide Association Study of Semen Traits in Holstein Bulls of China. *Frontiers in Genetics* 10:1053.
- Zhao B, Luo H, Huang X, Wei C, Di J, Tian Y, Fu X, Li B, Liu GE, Fang L, Zhang S, Tian K (2021) Integration of a single-step genome-wide association study with a multi-tissue transcriptome analysis provides novel insights into the genetic basis of wool and weight traits in sheep. *Genetics Selection Evolution* 53:56.