ژنتیک نوین
دوره هجدهم، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۲
صفحه ۲۹۱ - ۲۷۹

پویش ژنومی صفات مرتبط با تولید و ترکیبات شیر گوسفند-ارزیابی مقایسه‌ای رویکردهای تک مرحله‌ای وزن‌دهی شده با تک مرحله‌ای بیزی

Genome-Wide Association Study for milk production and composition traits in sheep- Comparative evaluation single-step BayesB and weighted Single-Step genome-wide association study methods

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 H*[1], Shams Alahi 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: H-mohammadi64@araku.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۰۶)

چکیده

در پرورش گوسفند هدف اصلی افزایش سودآوری است. بیماری ورم پستان یکی از مشکلات اصلی پرورش گوسفندان شیری با کاهش طول عمر اقتصادی و افزایش هزینه‌ها است. هدف پژوهش حاضر، بررسی معماری ژنتیکی و مقایسه میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده در روش تک مرحله‌ای وزن‌دهی شده (WssGWAS) و روش تک مرحله‌ای بیز B (SS-BayesB) برای صفات مرتبط با تولید و ترکیبات شیر و تعداد سلول‌های بدنی در گوسفند می‌باشد. میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده هر یک از SNPها توسط هر کدام از رویکردها به‌ترتیب با استفاده از نرم‌افزار BLUPF90 و JWAS در قالب پنجره‌های ژنومی ۱ مگابازی محاسبه شد. نتایج این پژوهش نشان داد روش WssGWAS از نظر میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده در مقایسه با روش SS-BayesB عملکرد بهتری داشت. پنجره‌های ژنومی شناسایی شده حاصل از این رویکرد روی کروموزوم‌های ۱، ۲، ۳، ۴، ۶، ۹ و ۲۵ قرار داشتند و داخل یا نزدیک به ۴۸ ژن‌های کاندیدای مکانی مرتبط با صفات قرار گرفته بودند و از این بین ژن‌های کاندیدا عملکردهای مهمی در تولید شیر، متابولیسم لیپید و سنتز اسیدهای چرب، سنتز اسیدهای آمینه، متابولیسم انرژی و ایجاد پاسخ ایمنی بر عهده داشتند. نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد هنگامی که معماری صفات بررسی شده از مدل تعداد زیاد جایگاه ژنی پیروی کند، معمولاً روش WssGWAS بر SS-BayesB ارجحیت دارد. علاوه بر این، با توجه به نقش کلیدی ژن‌های ذکر شده در ایجاد پاسخ ایمنی و تولید شیر می‌توان کارایی روش WssGWAS را برای پویش ژنومی صفات مرتبط با تولید شیر گوسفند را مورد تأیید قرار داد.

واژه‌های کلیدی

ارزیابی ژنومی
تک مرحله‌ای
ژن کاندیدا
گوسفند شیری
واریانس ژنتیکی

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]

مقدمه

نشخوارکنندگان کوچک، از جنبه‌های اقتصادی-اجتماعی در معیشت قسمت قابل توجهی از جمعیت انسانی نقش به‌سزایی دارند (Mohammadifar and Mohammadabadi 2011). بنابراین، آزمایشات ترکیبی با تأکید بر مدیریت و ژنتیک برای بهبود تولیدات حیوانی از اهمیت تعیین کننده‌ای برخوردار هستند (Safaei et al. 2023; Mohammadabadi 2016). کارآیی اقتصادی و بیولوژیکی صنایع پرورش گوسفند به‌طور کلی با افزایش بهره‌وری و عملکرد تولیدی و تولید مثلی میش‌ها بهبود می‌یابد (Mohammadabadi et al. 2021). مطالعات مربوطه پیشین نشان داده‌اند که ژن‌های عمده تولیدی و تولیدمثلی، می‌توانند به‌طور قابل توجهی، بهره‌وری تولیدی و تولیدمثلی پرورش گوسفند و وضعیت اقتصادی گوسفندداران را بهبود بخشند (Mohammadabadi and Asadollahpour 2021). مطالعات و بررسی‌های به‌عمل آمده در اواخر دهه ۸۰ میلادی روشن نمود که مکانیسم‌های مولکولی در زمره مهم‌ترین فرایندهای ژنتیکی (مشتمل بر همانندسازی DNA، رونویسی، ترجمه و حتی نحوه تنظیم ژن‌ها) هستند (Mohammadabadi et al. 2021).

نژاد مورد استفاده در پژوهش حاضر، یکی از نژادهای گوسفند متوسط وزن و ممتاز کشور ایتالیا از لحاظ صفات تولید و ترکیبات شیر گوسفندی می‌باشد. میزان طول شیر در این نژاد طی یک دوره شیرواری ۱۲۰ روزه برابر با ۶۲±۲۱۰ لیتر می‌باشد و درصد چربی و پروتئین شیر به‌ترتیب برابر با ۶٪ و ۵/۵٪ است. گوسفند نژاد Valle del Belice، به‌نژاد تولید شیر با پروتئین بالا شهرت داشته و شیر تولیدی حاصل از این نژاد برای ساخت پنیر بسیار مناسب است (Cappio-Borlino et al. 1997). ولی یکی از مشکلات اصلی در این نژاد حساسیت بالا به بیماری ورم پستان می‌باشد (Sutera et al. 2018).

تولید شیر به‌عنوان بخش مهمی از اهداف پرورش و برنامه‌های اصلاح نژادی گوسفند می‌باشد. در این خصوص بهبود در عملکرد تولیدی گوسفندان شیری صورت گرفته است (Li et al. 2020). ورم پستان به‌واسطه عوامل محیطی، مدیریتی و ضعف مقاومت و ایمنی حیوان نسبت به عوامل بیماری‌زا، یکی از مهم‌ترین بیماری‌های عفونی بوده که سبب زیان‌های اقتصادی جدی به صنعت گوسفنداری و مشکلات مرتبط با کیفیت لبنیات گوسفندان شیری در سراسر دنیا می‌شود (Sutera et al. 2021). در این خصوص تعداد سلول‌های بدنی در شیر یا تبدیل لگاریتمی آن (SCC) به‌علت واریانس ژنتیکی بالاتر، رکوردگیری ساده‌تر و همبستگی بالا و مثبت آن با وقوع ورم پستان، به‌عنوان یک معیار از ورم پستان استفاده می‌شود (Sutera et al. 2018).

مدل‌های آماری می‌توانند اثر تعیین کننده‌ای بر یافتن مناطق ژنومی مؤثر بر صفات مهم اقتصادی داشته باشند تا جائی‌که در صفات کمی مختلف، مدل‌های متفاوت کارآیی بهتری دارند (Meuwissen et al. 2009). در روش‌های بیزی می‌توان به دلخواه توزیع‌های متفاوتی برای دسته‌های مختلف از متغیرهای ژنتیکی در نظر گرفت. 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 حاصل‌ضرب تابع درست‌نمایی در توزیع توأم پیشین در نظر گرفته می‌شود و در نهایت برآورد بیزی پارامترها از میانگین توزیع پسین محاسبه می‌شود (Fernando and Garrick 2013).

به‌دلیل محدودیت‌های روش‌های چند مرحله‌ای از جمله عدم استفاده همزمان اطلاعات در مدل، در سال‌های اخیر از روش تک مرحله‌ای بهترین پیش‌بینی نااریب خطی ژنومی برای برآورد ارزش اصلاحی ژنومی استفاده می‌شود. از طرف دیگر، با توجه به هزینه بالای تعیین ژنوتیپ بسیاری از افراد موجود در جمعیت مرجع، یکی راه‌حل‌های مناسب برای غلبه برای این محدودیت استفاده از روشی است که به‌جای تعیین ژنوتیپ تمامی افراد، بتوان از اطلاعات شجره‌ای حیواناتی که تعیین ژنوتیپ نشده‌اند بهره گرفت. روش تک‌مرحله‌ای از اطلاعات افراد ژنوتیپ شده و نشده به‌طور همزمان برای برآورد ارزش اصلاحی ژنومی استفاده می‌نماید. در این روش ماتریس خویشاوندی شجره‌ای و ماتریس خویشاوندی نشانگری به‌طور همزمان داخل یک ماتریس خویشاوندی جمع می‌شوند (Christensen and Lund 2010). در روش تک‌مرحله‌ای به‌طور همزمان از اطلاعات شجره‌ای، رکوردهای فنوتیپی و اطلاعات افراد تعیین ژنوتیپ شده، برای پیش‌بینی ارزش اصلاحی استفاده می‌شود (Aguilar et al. 2010).

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]

اخیراً روش مطالعه پویش کل ژنومی برپایه رویکرد تک مرحله‌ای وزن‌دهی شده (WssGWAS) و پیش‌بینی ارزش اصلاحی ژنومی به‌طور موفقیت آمیز در گونه‌های مختلف از جمله گاو و گوسفند و مرغ انجام شده است و منجر به شناسایی نواحی ژنومی و ژن‌های کاندیدای جدید مرتبط با صفات مهم اقتصادی شده است (Zhang et al. 2016; Lourenco et al. 2017; Guarini et al. 2019;).

ژئو و همکاران (Zhao et al. 2021) آنالیز پویش کل ژنومی براساس روش تک مرحله‌ای وزن‌دهی شده برای صفات مرتبط با وزن بدن، وزن پشم ناشور، طول استاپل، قطر الیاف، ضریب تغییرات قطر الیاف و تعداد کمپ گوسفندان نژاد مرینوس انجام دادند. میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده براساس ده پنجره ژنومی با بیشترین میزان واریانس برابر با ۵/۵۸، ۴/۶۳، ۶/۹۳، ۳/۵۱، ۳/۸۸ و ۳/۹۰ درصد به‌ترتیب برای صفات میانگین قطر الیاف، ضریب تغییرات قطر الیاف، تعداد کمپ، طول استاپل، وزن پشم ناشور و وزن بدن گزارش کردند و ژن‌های کاندیدای *BNC1*، *CHRNB1*، *CHRNB1* و *IGFBP4* نیز در این مناطق ژنومی گزارش شده بود. همچنین مطالعه‌ی پویش کل ژنومی براساس روش تک مرحله‌ای تصحیح شده مکرر در گاوهای شیری هلشتاین و آمیخته‌های هلشتاین با جرسی با هدف شناسایی مناطق ژنومی مؤثر بر تولید و ترکیبات شیر انجام شد، نتایج نشان داد که ۱۰ منطقه ژنومی با بیشترین واریانس ژنتیکی افزایشی برای تولید شیر، مقدار چربی و مقدار پروتئین به‌ترتیب حدود ۱۷/۰۳، ۹/۸۸ و ۱۱/۷۳ درصد از واریانس ژنتیکی را توجیه می‌کردند و شامل ژن‌های کاندیدای *CDH2*، *DGAT1*، *GRINA*، *LIPA*، *PGR*، *VPS28*، *MAF1* و *FTO* بودند (Raschia et al. 2020). بنابراین هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی کارایی روش پویش ژنومی تک مرحله‌ای وزن‌دهی شده (WssGWAS) با روش تک مرحله‌ای بیز B و برای برآورد میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده در حیوانات ژنوتیپ شده و نشده و متعاقب آن شناسایی مناطق ژنومی و ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفات مهم اقتصادی در یک جمعیت گوسفندان نژاد شیری می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش از اطلاعات مربوط به شجره و رکوردهای مرتبط با تولید شیر، مقدار و درصد چربی شیر، مقدار و درصد پروتئین شیر و معیار سلول‌های بدنی که طی سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۶ در گوسفندان شیری نژاد وال دل بلیسی که توسط Di Gerlando و همکاران (۲۰۱۹) جمع‌آوری شده بود، استفاده شد (https://osf.io/ajwcb/?view_only=92ab35dec6564d28bcc259c549509a0b). در فایل شجره تعداد کل حیوانات، پدر و مادرها برابر با ۵۵۳۴، ۱۷۸ و ۲۵۴۸ رأس دام بود. آمار توصیفی صفات مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است.

DNA ۴۸۱ رأس از گوسفندان با استفاده از آرایه‌های Illumina OvineSNP50K براساس پروتکل استاندارد Illumina تعیین ژنوتیپ شده بودند (Di Gerlando et al. 2019). SNPهایی که از تمام مراحل کنترل کیفیت (نشانگرهای با حداقل فراوانی آللی بالاتر از ۰/۰۲ و میزان فراخوانی آللی بالاتر از ۰/۹۵) عبور کردند، سپس SNPهایی که P-Value تعادل هاردی- واینبرگ برای آن‌ها بزرگ‌تر از سطح معنی‌داری بود (P<۱۰-۶)، کنار گذاشته شدند. همچنین در این تحقیق برای بررسی وجود یا عدم وجود لایه‌بندی جمعیتی با استفاده از روش کنترل ژنومیک از طریق فاکتور تورم کنترل جمعیتی (λ) در نرم‌افزار PLINK و ترسیم پلات‌های Q-Q در نرم‌افزار (SNPEVGWin_3.2) بررسی شد. در نهایت بعد از کنترل کیفیت تعداد ۴۶۹ رأس میش و ۳۷۲۲۸ SNP برای آنالیزهای مطالعه پویش کل ژنومی بر پایه روش‌های تک مرحله‌ای باقی ماندند.

آنالیز پویش کل ژنومی به روش تک مرحله‌ای تصحیح شده مکرر (WssGWAS)

مدل مورد استفاده برای ارزیابی ژنتیکی و محاسبه ارزش اصلاحی صفات مورد مطالعه به شکل (رابطه ۱) بود (Sutera et al. 2021):

$$y = X\beta + Z_{htd} + Z_a + Z_p + e$$

رابطه (۱)

در این رابطه؛ **y**: بردار رکوردهای فنوتیپی مورد بررسی؛ **β**: بردار اثرات عوامل ثابت شامل تیپ تولد (۲ سطح)، شکم زایش (۵

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]

سطح)، فصل زایش (۲ سطح) و سن اولین زایش (۴ سطح)؛ **htd**: بردار اثر متقابل بین گله و روزهای نمونه‌گیری؛ **a**: بردار اثرات تصادفی ژنتیکی افزایشی؛ **p**: بردار اثرات محیط دائمی مادری؛ **X** و **Z** ماتریس‌های ضرایب و **e**: بردار اثر تصادفی باقی‌مانده است. در مطالعه پویش کل ژنومی به‌کمک روش ژنومی تک مرحله‌ای (Zhou et al. 2019) به‌طور همزمان از منابع اطلاعاتی شامل کلیه اطلاعات ژنوتیپ، شجره و فنوتیپ افراد دارای اطلاعات ژنوتیپ و بدون اطلاعات ژنوتیپ استفاده می‌شود. در این روش از ترکیب ماتریس روابط خویشاوند ژنومی براساس اطلاعات SNPها (**G**) و ماتریس روابط خویشاوندی شجره‌ای (**A**) و تشکیل ماتریس ترکیبی جدید (**H**)، برای پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی (GEBV) و سپس محاسبه اثر هر نشانگر SNP استفاده می‌شود. ماتریس **H** به‌عنوان ماتریس روابط خویشاوندی ترکیبی بوده و معکوس آن عبارت است (رابطه ۲) از $\mathbf{A}^{-1}$، نشان‌دهنده معکوس ماتریس روابط خویشاوندی شجره‌ای؛ $\mathbf{G}^{-1}$، معکوس ماتریس خویشاوندی ژنومی براساس اطلاعات نشانگرهای SNP و $\mathbf{A}_{22}^{-1}$ معکوس ماتریس روابط خویشاوندی براساس اطلاعات شجره مربوط به حیواناتی که اطلاعات ژنوتیپ آن‌ها در دسترس است (Misztal et al. 2019).

$$H^{-1} = A^{-1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & G^{-1} - A_{22}^{-1} \end{bmatrix} \qquad (\text{رابطه ۲})$$

با توجه به متفاوت بودن اثر هر SNP، از پویش کل ژنومی تک مرحله‌ای وزن‌دهی شده (WssGWAS) استفاده شد (Wang et al. 2012)، که در آن ماتریس خویشاوندی ژنومی و اثرات SNP براساس اهمیت نسبی روی صفت، تصحیح و در نهایت سبب افزایش صحت می‌شوند. وزن دادن به SNPها در هر مرحله تکرار (iteration) براساس روش پیشنهادی (VanRaden 2008) تحت عنوان روش غیر خطی A انجام شد. زمانی‌که نتایج دو مرحله متوالی از نظر میزان برآورد صحت پیش‌بینی ژنومی یکسان شوند، تکرار متوقف و نتایج مورد استفاده واقع می‌شوند (در پژوهش حاضر تکرار دوم از پنج تکرار). به‌عبارت دیگر از تکرار سوم میزان صحت پیش‌بینی ژنومی به‌طور آهسته کاهش یافت. نتایج این تحقیق براساس واریانس ژنتیکی توجیه شده توسط پنجره‌های (SNP window) ۱ مگابازی از SNPهای مجاور (Moving windows) ارائه شده است. به‌عبارت دیگر روش پنجره‌ای مورد استفاده در این پژوهش، روش *n* Mb window of adjacent SNPs می‌باشد و مقدار n برابر ۱ مگاباز در نظر گرفته شده است. برای برآورد واریانس ژنتیکی توجیه شده در iاُمین ناحیه ژنومی از رابطه ۳ استفاده شد:

$$\frac{\mathrm{Var}(a_i)}{\sigma_a^2} = \times 100\% = \frac{\mathrm{Var}\left(\sum_{j=1}^{B} Z_j \hat{u}_j\right)}{\sigma_a^2} \times 100\% \qquad (\text{رابطه ۳})$$

در رابطه (۳)، a_i: ارزش ژنتیکی در iاُمین ناحیه ژنومی تحت مطالعه، σ_a^2 واریانس ژنتیکی کل، Z_j بردار اثر ژنی از jاُمین نشانگر SNP برای کل افراد و $\hat{u}_j$ اثر jاُمین نشانگر SNP در داخل iاُمین ناحیه ژنومی. جهت انجام آنالیزهای WssGWAS از نرم‌افزارهای BLUPF90 و postGSf90 نسخه ۱/۴۶ (Misztal et al. 2019) استفاده شد. همچنین برای برآورد اجزای واریانس و کوواریانس و پارامترهای ژنتیکی از بسته نرم‌افزاری REMLf90 برنامه blupf90 استفاده شد (Misztal et al. 2013).

آنالیز پویش کل ژنومی بر پایه روش تک مرحله‌ای بیزی (SS-BayesB)

مدل روش‌های تک مرحله‌ای بیزی مطابق با (Lee et al. 2017) و به‌صورت رابطه ۴ بود:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X\beta} + \mathbf{ZM\alpha} + \mathbf{Z_n\epsilon} + \mathbf{e} \qquad (\text{رابطه ۴})$$

در رابطه (۴)، **y** بردار رکوردهای فنوتیپی برای حیوانات ژنوتیپ شده و نشده، $X = \begin{bmatrix} 1 & -Z_n A_{ng} A_{gg}^{-1} \mathbf{1} \\ 1 & -Z_g \mathbf{1} \end{bmatrix}$، $\beta = \begin{bmatrix} \mu \\ \mu_g \end{bmatrix}$، μ میانگین کل و μ_g تفاوت ارزش‌های اصلاحی بین حیوانات ژنوتیپ شده و نشده. Z ماتریس طرح، $M = \begin{bmatrix} \widehat{M_n} \\ \mu_g \end{bmatrix}$، μ_g برابر با ماتریس کوواریت‌های ژنوتیپی نشانگر SNP حیوانات ژنوتیپ شده و $\widehat{M_n} = A_{ng} A_{gg}^{-1} M_g$ ، ماتریس کوواریت‌های ژنوتیپی نشانگر SNP حیوانات ژنوتیپ نشده که از طریق خویشاوندان ژنوتیپ شده امپیوت شده است. ϵ بردار باقی‌مانده امپیوتیشن و **e** بردار اثر تصادفی باقی‌مانده. همچنین Z_n و Z_g ماتریس‌های طرح هستند که

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]

رکوردها را به ارزش‌های اصلاحی حیوانات ژنوتیپ نشده و شده ارتباط می‌دهند.

در روش تک مرحله‌ای بیزB مقدار پارامتر π براساس بیشترین واریانس ژنتیکی توجیه شده برآورد شده، استفاده شد (Lee et al. 2017). به‌منظور اجرای روش تک مرحله‌ای بیزی از بسته نرم‌افزاری JWAS (نسخه ۰/۸/۵) در زبان برنامه‌نویسی JULIA استفاده شد (Cheng et al. 2018). به‌طوری که برای تجزیه و تحلیل داده‌های مرتبط از زنجیره مارکوف مونت کارلو (MCMC) با زنجیره‌ای به طول ۵۰۰۰۰ نمونه و شامل ۵۰۰۰ نمونه برای قلق‌گیری و ۴۵۰۰۰ نمونه بعدی برای استنباط‌های توزیع پسین استفاده شد.

پس از انجام آنالیزهای پویش کل ژنومی و انتخاب بهترین مدل آماری برمبنای بیشترین واریانس ژنتیکی توجیه شده صفت مربوطه و سپس با انتخاب ده پنجره ژنومی اولی که دارای بیشترین میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده بودند، به‌عنوان 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 و جستجو براساس نسخه ژنومی گوسفند (Oar v4.0) شناسایی شد. برای تفسیر بهتر عملکرد ژن‌های به‌دست آمده از پایگاه‌های اطلاعاتی آنلاین GeneCards (http://www.genecards.org) و UniProtKB (http://www.uniprot.org) استفاده شد. در نهایت آنالیزهای عملکردی ژن‌های کاندیدا از طریق آنالیز هستی‌شناسی و مسیرهای زیستی ژن‌ها (KEGG) با استفاده از نرم‌افزار آنلاین Panther (http://pantherdb.org/) انجام شد.

نتایج و بحث

برآورد مؤلفه‌های کو(واریانس)، وراثت‌پذیری، نسبت واریانس محیطی دائمی به واریانس فنوتیپی و تکرارپذیری صفات مورد بررسی در جدول ۱ ارائه شده است. کمترین مقدار وراثت‌پذیری مربوط به صفت معیار سلول‌های بدنی که می‌تواند به‌دلیل اهمیت اثر عوامل محیطی بر تغییرپذیری این صفت باشد که با نتایج گزارش شده در مطالعات قبلی مطابقت دارد (Marina et al. 2020). میزان تکرارپذیری صفات مورد مطالعه از کم تا متوسط بود که با نتایج مطالعات دیگر مطابقت داشت (Komprej et al. 2009). این برآوردها نشان می‌دهد که تکرارپذیری صفات مرتبط با تولید و ترکیبات شیر کم تا متوسط می‌باشد، به‌طوری که به‌منظور افزایش عملکرد گله طی رکوردهای مختلف تولیدی در خلال طول عمر میش تصمیم‌گیری در مورد حذف میش براساس یک رکورد تولیدی از صفات تولید دارای دقت کمی است. لایه‌بندی جمعیتی که ناشی از تفاوت در فراوانی آللی زیر جمعیت‌ها به‌دلیل تفاوت ژنتیکی جد مشترک و همچنین میزان خویشاوندی می‌تواند نتایج یک مطالعه ارتباط ژنومی را با مشکل مواجه نماید چرا که در مطالعات پویش ژنومی فرض می‌شود که جامعه مورد مطالعه همگن می‌باشد. علاوه بر این، در نظر گرفتن اثرات خویشاوندی می‌تواند منجر به کاهش نتایج مثبت کاذب (خطای نوع اول) شود (Ahbara et al. 2019).

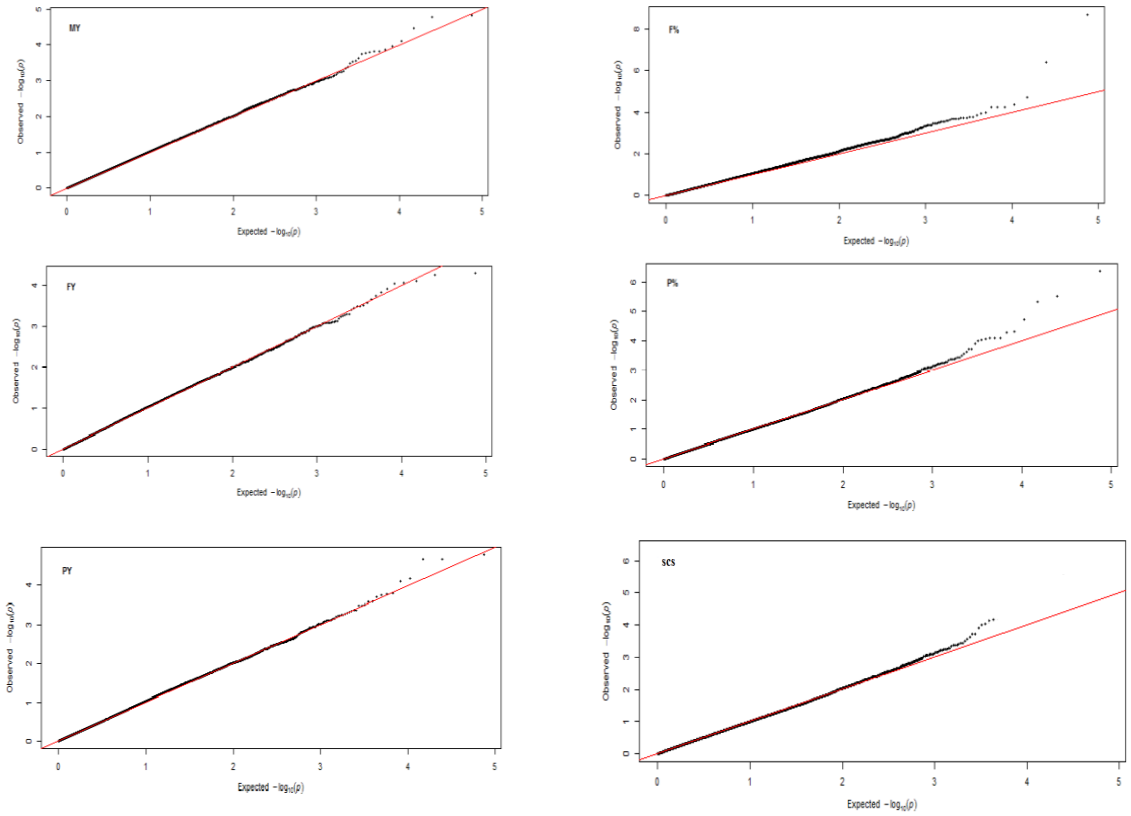
جدول ۱- آماره‌های توصیفی صفات مرتبط با تولید و ترکیبات شیر گوسفند

صفت	تعداد رکورد	میانگین±انحراف استاندارد	ضریب تغییرات (٪)	حداقل- حداکثر	واریانس ژنتیکی افزایشی	واریانس محیط دائمی	وراثت پذیری	تکرارپذیری
تولید شیر (گرم)	۱۵۰۰۸	۵۵۲±۱۳۱۸	۴۱/۹۱	۶۲-۴۱۴۰	۲۴/۸۱	۱۶/۹۶	۰/۰±۱۰/۰۳	۰/۰±۱۶/۰۲
مقدار چربی (گرم)	۱۵۰۰۸	۹۱/۳۴±۰۶/۹۱	۳۸/۳۴	۹۱-۳ ۳۹۳/۵۳	۱۰۳	۶۶	۰/۰±۰۶/۰۳	۰/۰±۱۶/۰۲
درصد چربی (٪)	۱۵۰۰۸	۷/۱±۰۸/۰۹	۱۵/۴۱	۵۳/۸۰-۱۰/۲	۰/۱۲۷	۰/۰۷۳	۰/۰±۱۱/۰۳	۰/۰±۱۸/۰۳
مقدار پروتئین (گرم)	۱۵۰۰۸	۷۵/۲۹±۴۳/۸۱	۳۹/۵۲	۹۳-۲ ۲۳۸/۹۸	۷۱	۴۴	۰/۰±۰۹/۰۳	۰/۰±۱۴/۰۲
درصد پروتئین (٪)	۱۵۰۰۸	۵/۰±۸۰/۶۵	۱۱/۱۶	۱۰/۱۴-۲/۸	۰/۰۵۸	۰/۰۳۰	۰/۰±۱۵/۰۳	۰/۰±۲۴/۰۲
معیار سلول‌های بدنی	۱۵۰۰۸	۲/۰±۶۷/۷۲	۰/۲۷	۳۱/۱-۵	۰/۰۱۲۱	۰/۳۶۷	۰/۰±۰۴/۰۲	۰/۰±۱۷/۰۱

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]

پلات‌های Q-Q مرتبط با صفات ساختاری بدن در شکل ۱ ارائه شده است. چندین روش برای تخمین کنترل تورم ژنومیکی (λ) وجود دارد که در این تحقیق روش تخمین‌گر میانه اجرا شد. فاکتور تورم کنترل جمعیتی بزرگ‌تر از ۱ ($\lambda>1$) وجود لایه‌بندی جمعیتی و یا خطای تعیین ژنوتیپ را نشان می‌دهد. فاکتور لامبدا از طریق تجزیه و تحلیل پیوستگی در PLINK برای صفات مورد مطالعه محاسبه شد که برای صفات تولید شیر، مقدار و درصد چربی شیر، مقدار و درصد پروتئین شیر و معیار سلول‌های بدنی به‌ترتیب ۱/۰۱۲، ۱/۰۰۶، ۱/۰۳۵، ۱/۰۷۱، ۱/۰۸۴ و ۱/۰۰۹ بود که همان‌طور که مشاهده می‌شود تقریباً برابر با ۱ بودند و نشان دهنده عدم وجود لایه‌بندی جمعیتی برای اجرای تجزیه و تحلیل‌های پویش کل ژنومی بود. در مطالعاتی که لامبدا کوچک‌تر ار ۱/۱ یا مساوی ۱ است نیازی به تصحیح اثرات ساختار جمعیتی نیست (El-Halawany et al. 2016).

میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده در قالب پنجره‌های ۱ مگابازی براساس روش‌های WssGWAS و ssBayesB به تفکیک هر صفت در شکل‌های ۲ و ۳ ارائه شده‌اند. همان‌طور که ملاحظه می‌شود میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده به‌دست آمده هنگام استفاده از SNPها حاکی از برتری WssGWAS نسبت به روش SS-BayesB بود. ده پنجره ژنومی ۱ مگابازی با بیشترین واریانس ژنتیکی توجیه شده (مناطق ژنومی کاندیدا) برای صفات تولید شیر، میزان چربی، درصد چربی، میزان پروتئین، درصد پروتئین و معیار سلول‌های بدنی به‌ترتیب ۳/۴۹، ۴/۰۴، ۵/۳۷، ۴/۰۹، ۳/۸۰ و ۵/۲۴ درصد براساس روش WssGWAS به‌دست آمد (شکل ۱). در مقابل با استفاده از روش SS-BayesB میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده توسط ده پنجره ۱ مگابازی برای صفات تولید شیر، میزان چربی، درصد چربی، میزان پروتئین، درصد پروتئین و معیار سلول‌های بدنی به‌ترتیب ۳/۰۶، ۳/۸۹، ۴/۰۷، ۲/۳۵، ۲/۴۳ و ۲/۹۵ درصد به‌دست آمد (شکل ۲).



شکل ۲- پلات های Q-Q برای صفات تولید و ترکیبات شیر. تولید شیر (MY)، درصد پروتئین (P%)، مقدار پروتئین (PY)، درصد چربی (F%)، مقدار چربی (FY) و معیار سلول‌های بدنی (SCS).

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]

دلیل این امر را می‌توان به توزیع مقدار محدودی واریانس ژنتیکی بر تعداد زیادی QTL (صفات پلی‌ژنیک) دانست که در نتیجه سهم هر QTL در ارزش ژنتیکی کل کاهش یافته است و قدرت مدل بیزی همراه با انتخاب متغیر بیز B کاهش یافته است. به‌عبارت دیگر با توجه به اینکه روش WssGWAS سهم یکسانی از واریانس را برای نشانگرهای اختصاص می‌دهد، در حالی‌که در مدل بیز B برحسب توزیع پیشین وزن‌های متفاوتی به نشانگر داده می‌شود (Fernando and Garrick 2013).

در پژوهشی که با استفاده از اطلاعات مرتبط با تولید شیر و ترکیبات چربی و پروتئین شیر در گاوهای هلشتاین کره‌ای انجام شده بود. روش تک مرحله‌ای GBLUP در مقایسه با روش چند مرحله‌ای بیز B میزان واریانس ژنتیکی بیشتری را توجیه می‌کرد و همچنین تعداد پنجره‌های ژنومی کاندیدای بالاتری شناسایی شده بود (Lee et al. 2019). همچنین در مطالعه‌ای برای شناسایی مناطق ژنومی کاندیدای مرتبط با صفت بیماری ویروسی نکروز هماتوپویتیک عفونی (IHNV) در جمعیت‌های ماهی قزل آلای رنگین کمان دو روش آماری WssGWAS و SS-BayesB مورد ارزیابی قرار گرفت. روش آماری WssGWAS در قالب پنجره‌های ژنومی ۱ مگابازی میزان واریانس ژنتیکی افزایشی بیشتری در مقایسه با روش SS-BayesB را توجیه نمود و همچنین تعداد QTLهای بیشتری شناسایی شد (Vallejo et al. 2019).

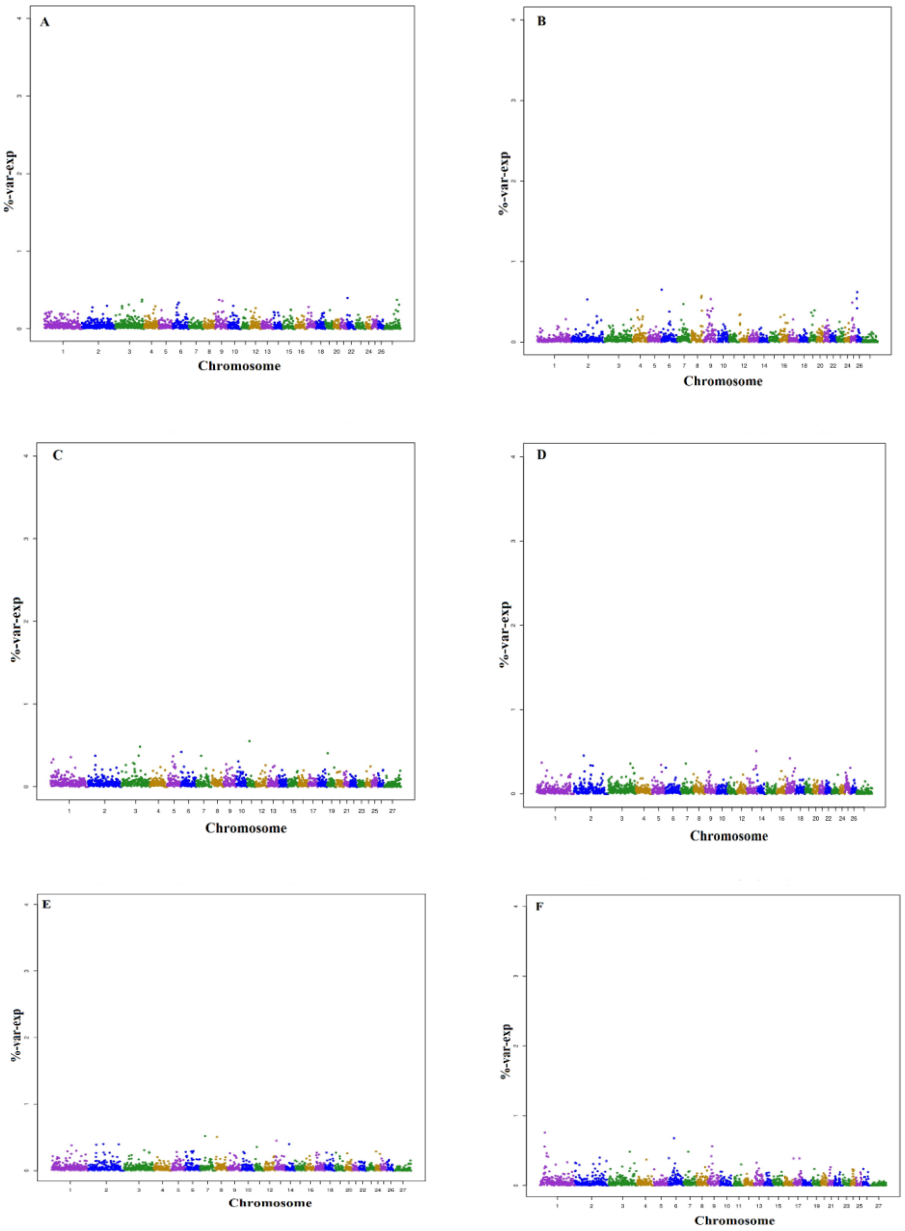
از میان ده پنجره ژنومی حاصل از روش WssGBLUP با بیشترین میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده، پنجره‌های که داخل آن‌ها ژن‌های کاندیدای مکانی مرتبط با صفات مورد بررسی شناسایی شده بودند در جدول ۲ گزارش شده است. میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده به‌وسیله هر یک از پنجره‌های ژنومی ۱ مگابازی در تحقیق حاضر مطابق با نتایج گزارش شده در ارتباط با شناسایی مناطق ژنومی مرتبط با درصد چربی شیر و درصد پروتئین شیر (>۰/۳۷) با استفاده از روش تک مرحله‌ای بیزی در گاوهای شیری آمیخته نیوزلندی می‌باشد (Ariyarathne et al. 2021). در شکل a-۲، نتایج ارتباط پنجره‌های SNP با صفت تولید شیر مشاهده می‌شود. مهم‌ترین پنجره‌های ژنومی حاوی ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفت (جدول ۲) به‌ترتیب روی دو ناحیه مختلف کروموزوم شماره ۶ با بیان حدود ۰/۶۴ درصد، کروموزوم شماره ۳ با توضیح حدود ۰/۳۱ درصد و کروموزوم شماره ۴ با توضیح حدود ۰/۲۹ درصد از واریانس ژنتیکی افزایشی صفت بودند. از ژن‌های کاندیدای مهم شناسایی شده مرتبط با تولید شیر می‌توان به ژن‌های *PPARGC1A*، *LYPLA1* و *LEP* اشاره کرد. ژن *PPARGC1A* نقش واسطه در بیان ژن‌های درگیر در متابولیسم اکسیداتیو، سنتز چربی و گلوکونئوژنز دارد. این ژن وظیفه قابل توجهی در بافت‌های محل متابولیسم چربی، گلوکز و تعادل انرژی دارد. با توجه به نقش اساسی ژن کاندیدای *PPARGC1A* در متابولیسم گلوکز، چربی و انرژی به احتمال زیاد این ژن فرآیندهای متابولیکی را در طول دوره شیرواری در گاوهای شیری را تنظیم می‌کند و توانایی فراهم آوردن نیازهای متابولیکی دام را در دوره شیرواری دارد (Khatib et al. 2007). ارتباط معنی‌داری بین چندشکلی موجود در ژن *PPARGC1A* با صفات تولید شیر، میزان و درصد پروتئین شیر گاوهای هلشتاین ایتالیایی گزارش شده است (Fontanesi et al. 2014).

ژن *LYPLA1* نقش اساسی در تنظیم ترشح پرولاکتین، خوراک مصرفی و رشد دارد (Lindholm-Perry et al. 2012). ارتباط معنی‌داری بین ژن *LYPLA1* با تولید شیر گوسفندان شیری Chios گزارش شده است (Banos et al. 2019). همچنین ژن کاندیدای *LEP* نقش کلیدی در تنظیم مصرف خوراک، متابولیسم انرژی، باروری و پراکنش بافت چربی دارد. ارتباط معنی‌داری بین چندشکلی در ژن لپتین با تولید شیر در گوسفندان نژاد نجدی گزارش شده است (Mahmoud et al. 2014).

در شکل b-۲ و c-۲ نتایج ارتباط پنجره‌های SNP با صفات درصد و میزان چربی شیر مشاهده می‌شود. مهم‌ترین پنجره‌های ژنومی (جدول ۲) به‌ترتیب روی کروموزوم شماره ۲۵ با توضیح حدود ۰/۴۸ درصد، کروموزوم شماره ۳ با توضیح حدود ۰/۳۷ درصد و کروموزوم شماره ۱ با توضیح حدود ۰/۳۵ درصد از واریانس ژنتیکی افزایشی صفت بودند.

از ژن‌های کاندیدای شناسایی شده مرتبط با میزان و درصد چربی شیر می‌توان به ژن‌های *CACNA1C*، *PTPN1* و *CHRM3* اشاره کرد.

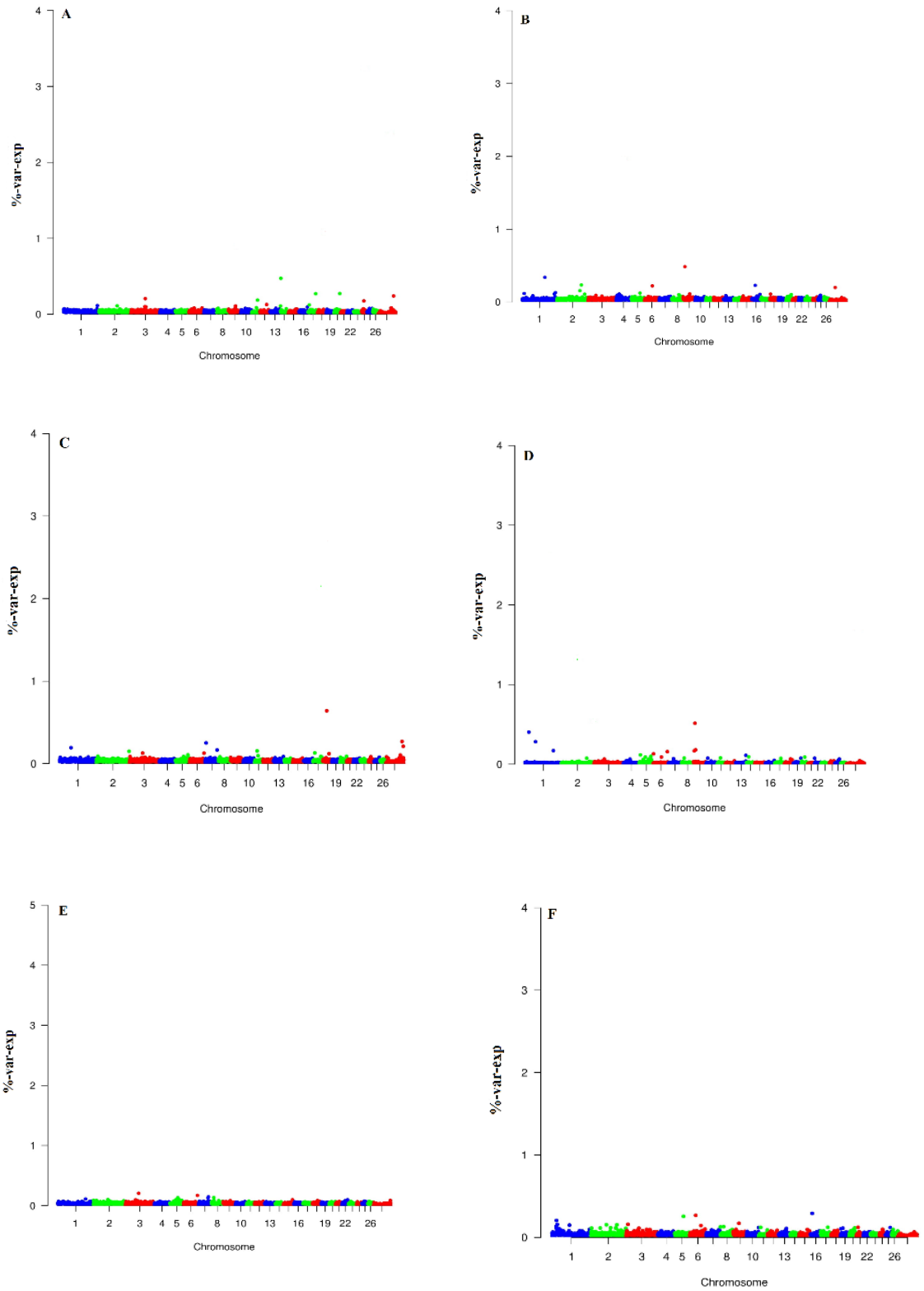
[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]



شکل ۲- نمودارهای منهتن ارتباط و درصد واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده حاصل از پنجره‌های ۱ مگابازی مرتبط با a) تولید شیر؛ b) درصد چربی؛ c) میزان چربی؛ d) درصد پروتئین؛ e) میزان پروتئین؛ f) امتیاز سلول‌های بدنی مبتنی بر روش تک مرحله‌ای GBLUP.

که از بین این ژن‌ها، ژن کاندیدای *CACNA1C* در مطالعات قبلی ارتباط معنی‌داری با پروفایل اسیدهای چرب شیر در گوسفندان شیری نژاد Santa Inês گزارش شده است (Rovadoscki et al. 2018). ژن *PTPN1* با مقدار کلسترول شیر مرتبط می‌باشد. همچنین ژن *PTPN1* در متابولیسم لیپید نقش داشته و ارتباط معنی‌داری بین این ژن با مقدار چربی شیر گزارش شده است (Do et al. 2018). در شکل d-۲ و e-۲، نتایج ارتباط پنجره‌های SNP با صفات مرتبط با درصد و میزان پروتئین شیر ارائه شده است. مهمترین منطقه ژنومی روی کروموزوم شماره ۲ که حدود ۰/۳۹ درصد از واریانس و پس از آن منطقه ژنومی روی کروموزوم شماره ۹ که حدود ۰/۳۵ درصد از واریانس را توجیه می‌کنند. از ژن‌های معنی‌دار مرتبط با میزان و درصد پروتئین، ژن‌های کاندیدای *PCSK5* و *ANGPT1* به‌دست آمد.

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]



شکل ۳- نمودارهای منهتن ارتباط و درصد واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده حاصل از پنجره‌های ۱ مگابازی مرتبط با a) تولید شیر؛ b) درصد چربی؛ c) میزان چربی؛ d) درصد پروتئین؛ e) میزان پروتئین؛ f) امتیاز سلول‌های بدنی مبتنی بر روش تک مرحله‌ای بیز B.

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]

ژن *PCSK5* ارتباط معنی‌داری با صفات مرتبط با کیفیت گوشت در گاوهای گوشتی گزارش شده است (Lei 2019). همچنین در مطالعه جیانگ و همکاران (Jiang et al. 2019) ارتباط معنی‌داری بین چند شکلی در ژن *ANGPT1* با صفات مرتبط با ترکیبات شیر در گاوهای هلشتاین چینی گزارش کردند.

در شکل ۲-f، نتایج ارتباط پنجره‌های SNP با صفت معیار سلول‌های بدنی ارائه شده است. مهم‌ترین منطقه ژنومی روی دو منطقه از کروموزوم شماره ۳ و حدود ۰/۹۰ درصد از واریانس و پس از آن منطقه ژنومی روی کروموزوم شماره ۶ حدود ۰/۶۷ درصد از واریانس را توجیه می‌کنند. ژن‌های کاندیدای شناسایی شده مرتبط با صفت معیار سلول‌های بدنی می‌توان به ژن‌های *IL26*، *IFNG* و *NEGR1* اشاره کرد.

با بهبود ژنتیکی گاوهای شیری تولید شیر افزایش یافته و افزایش تولید موجب حساسیت دام به برخی بیماری‌ها نظیر ورم پستان شده است. ورم پستان یک بیماری تورمی غدد پستانی است که به‌وسیله عفونت داخل پستان ایجاد می‌شود. این بیماری به‌وسیله طیف وسیعی از پاتوژن‌های باکتریایی و قارچی به‌وجود می‌آید که سبب فعال شدن سیستم ایمنی و دفاعی در پستان و افزایش سلول‌های سوماتیک در شیر می‌شود. کاهش تولید و کیفیت شیر از اثرات سوء این بیماری است. افزایش مقاومت ژنتیکی به این بیماری که پر هزینه‌ترین بیماری در پرورش گاو شیری است، می‌تواند در برنامه‌های اصلاح نژادی مد نظر قرار گیرد.

سایتوکین‌ها خانواده بزرگی از مولکول‌های پروتئینی قابل حل در آب هستند که نقش تنظیمی در پاسخ به التهاب دارند. به‌طوری که هم در ایمنی ذاتی و هم در ایمنی اکتسابی نقش دارند. ژن *IL26* هم جزو گروه سایتوکین‌ها، نقش کلیدی در پاسخ‌های ایمنی دارند (Dzomba et al. 2023). در مطالعه وانگ و همکاران (Wang et al. 2020) ژن *IL26* در ارتباط با ایمنی ذاتی با بیماری ورم پستان آلوده شده توسط باکتری استرپتوکوکوس آرئوس در گاوهای شیری هلشتاین چینی گزارش شده است.

جدول ۲- پنجره‌های ژنومی ۱ مگابازی با بیشترین درصد واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده مؤثر بر صفات ساختاری بدن و ژن‌های کاندیدای شناسایی شده

صفت	کروموزوم	شروع (جفت‌باز)	انتها (جفت‌باز)	میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده (٪)	ژن‌های کاندیدا
تولید شیر					
	۶	۴۷۴۹۹۷۸۸	۴۸۴۹۶۴۵۶	۰/۳۳۷	*PPARGC1A*
	۶	۴۰۴۴۵۱۶۷	۴۱۴۴۵۸۵۹	۰/۳۱۱	*LYPLA1, FAM13A, NAP1L5*
	۳	۱۰۷۷۴۸۲۱۲	۱۰۸۷۰۷۶۰۴	۰/۳۱۰	*LYG2, MRPL30, MITD1, C2orf15, MYH9, TSGA10, MGAT4A*
	۴	۹۲۴۷۰۱۹۱	۹۳۳۸۳۵۸۴	۰/۲۹۱	*KCND2, LEP, TSPAN12*
درصد و مقدار چربی شیر					
	۳	۲۲۹۳۵۰۱۳۱	۲۳۰۳۵۰۱۳۱	۰/۳۷۶	*ATP6V1E1, TUBA8, CDC42EP1, LGALS2, GGA1, CACNA1C, U6, PDXP*
	۱	۱۵۶۱۰۲۶۴۵	۱۵۷۰۸۲۰۹۶	۰/۳۵۷	*ROBO2, U2*
	۱۳	۸۱۵۳۴۹۴۴	۸۲۵۱۹۹۴۴	۰/۳۰۱	*UBE2V1, CEBPB, PTPN1, PARD6B, BCAS4, DPM1, KCNG1, MOCS3*
	۲۵	۱۲۳۲۲۴۴۳	۱۳۲۷۸۴۴۳	۰/۴۸۳	*ZNF248, BMS1, CHRM3, ZNF33B*
	۲۵	۴۵۳۰۳۷۷۱	۴۶۲۹۳۷۷۱	۰/۴۱۹	*DRGX, ERCC6, SLC18A3, C25H10orf53, OGDHL, PARG, TIMM23B, SNORA74, MARCHF8, ZFAND4*
مقدار پروتئین					
	۲	۶۳۳۱۳۰۲۸	۶۴۳۰۳۳۸۱	۰/۳۹۳	*VPS13A, FOXB2, GCNT1, RFK, PCSK5*
	۹	۷۷۷۰۶۳۲۳	۷۸۶۲۵۳۵۸	۰/۳۵۴	*ANGPT1, ABRA, OXR1*
معیار سلول‌های بدنی					
	۶	۴۱۷۲۸۵۶۳	۴۲۷۲۷۱۰۵	۰/۶۷۷	*LAP3, MED28, FAM184B, DCAF16, NCAPG, LCORL*
	۳	۲۱۳۳۴۷۴۲۰	۲۱۴۳۵۱۵۴۷	۰/۴۸۴	*LMO3, MGST1, SLC15A5, PEX26, STRAP*
	۳	۱۶۱۷۰۱۰۲۵	۱۶۲۷۰۵۴۲۰	۰/۴۲۱	*CPM, SLC35E3, NUP107, RAP1B, MDM1, IL22, IL26, IFNG*

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]

اینترفرون-گاما (*IFNG*) یک سایتوکین پیش-التهابی است که اهمیت آن در پاسخ ایمنی در مواجه با تهاجمات میکروبی به‌خوبی مشخص شده است (Pinedo et al. 2009). در مطالعه‌ای با هدف شناسایی ژن‌های کلیدی دخیل در ورم پستان بالینی در گاو شیری، ژن *IFNG* به‌عنوان یکی از تنظیم‌گرهای کلیدی گزارش شده است (Sharifi et al. 2018).

نتیجه‌گیری کلی

در این پژوهش کارآیی روش تک مرحله‌ای WssGWAS و SS-BayesB با هدف شناسایی مناطق کروموزومی و ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفات مهم اقتصادی در گوسفندان شیری انجام شد. روش تک مرحله‌ای WssGWAS عملکرد بهتری در مقایسه با روش SS-BayesB در توجیه میزان واریانس ژنتیکی از خود نشان داد و مناطق ژنومی کاندیدای جدیدی را شناسایی کرد. با توجه به عملکرد بیولوژیکی ژن‌های کاندیدای شناسایی شده در این پژوهش، به‌نظر می‌رسد این ژن‌ها در بروز فنوتیپی صفات مرتبط با تولید و ترکیبات شیر گوسفند نقش ایفا می‌کنند، در نتیجه می‌توان کارآیی روش پویش کل ژنومی تک مرحله‌ای GBLUP برای پویش ژنومی صفات تولیدی اقتصادی را نیز مورد تأیید قرار داد.

منابع

Aguilar I, I Misztal, DL Johnson, A Legarra, S Tsuruta and TJ Lawlor (2010) Hot topic: a unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. Journal of Dairy Science 93:743-752.

Ahbara A, Bahbahani H, Almathen F, Al Abri M, Agoub MO, Abeba A, Kebede A, Musa HH, Mastrangelo S, Pilla F, Ciani E, Hanotte O, Mwacharo JM (2019) Genome-Wide Variation, Candidate Regions and Genes Associated With Fat Deposition and Tail Morphology in Ethiopian Indigenous Sheep. Frontiers in Genetics 9:699.

Ariyarathn HBPC, M Correa-Luna, HT Blair, DJ Garrick and N Lopez-Villalobos (2021) Identification of Genomic Regions Associated with Concentrations of Milk Fat, Protein, Urea and Efficiency of Crude Protein Utilization in Grazing Dairy Cows. Genes (Basel) 12:456.

Banos G, EL Clark, SJ Bush, P Dutta, G Bramis, G Arsenos, DA Hume and A Psifidi (2019) Genetic and genomic analyses underpin the feasibility of concomitant genetic improvement of milk yield and mastitis resistance in dairy sheep. PLoS one 14:e0214346.

Cheng H, RL Fernando and DJ Garrick (2018) JWAS: Julia implementation of whole-genome analysis software. Proceedings of the World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, 11.859. Auckland, New Zealand.

Christensen OF and MS Lund (2010) Genomic prediction when some animals are not genotyped. Genetics Selection Evolution 42:242.

Cappio-Borlino A, Portolano B, Todaro M, Macciotta NPP, Giaccone P (1997) Lactation curves of Valle del Belice dairy ewes for yields of milk, fat and protein estimated with test day models. Journal of Dairy Science 80:3023-3029.

Do DN, FS Schenkel, F Miglior, X Zhao and EM Ibeagha-Awemu (2018) Genome wide association study identifies novel potential candidate genes for bovine milk cholesterol content. Scientific Reports 1:13239.

Di Gerlando R, Sutera AM, Mastrangelo S, Tolone M, Portolano B, Sottile G (2019) Genome-wide association study between CNVs and milk production traits in Valle del Belice sheep. PLoS ONE 14:e0215204.

Dzomba EF, Van Der Nest MA, Mthembu JNT, Soma P, Snyman MA, Chimonyo M, Muchadeyi FC (2023) Selection signature analysis and genome-wide divergence of South African Merino breeds from their founders. Frontiers in Genetics 13:932272.

El-Halawany N, Zhou X, Al-Tohamy AF, El-Sayd YA, Shawky AA, Michal JJ, Jiang Z (2016) Genome-wide screening of candidate genes for improving fertility in Egyptian native Rahmani sheep. Animal Genetics 1:10.1111.

Fernando RL and DJ Garrick (2013) Genome-Wide Association Studies and Genomic Prediction. Berlin: Springer Series 1:237-274.

Fontanesi L, DG Calò, G Galimberti, R Negrini, R Marino, A Nardone, P Ajmone-Marsan and V Russo (2014) A candidate gene association study for nine economically important traits in Italian Holstein cattle. Animal Genetics 45:576-580.

Guarini ARDA, L Lourenco, LF Brito, M Sargolzaei, CF Baes and F Miglior (2019) Genetics and genomics of reproductive disorders in Canadian Holstein cattle. Journal of Dairy Science 102:1341-1353.

Jiang J, L Liu, Y Gao, L Shi, Y Li, W Liang and D Sun (2019) Determination of genetic associations between indels in 11 candidate genes and milk composition traits in Chinese Holstein population. BMC Genetics 1:48.

Khatib H, I Zaitoun, J Wiebelhaus-Finger, YM Chang and GJ Rosa (2007) The association of bovine PPARGC1A and OPN genes with milk composition in two independent

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]

Holstein cattle populations. Journal of Dairy Science, 90:2966-2970.
Komprej A, Gorjanc G, Kompan D, Kovač M (2009) Covariance components by a repeatability model in Slovenian dairy sheep using test-day records. Czech Journal of Animal Science 54:426-434.
Lee J, H Cheng, D Garrick, B Golden, J Dekkers, K Park, D Lee and Fernando R (2017) Comparison of alternative approaches to single-trait genomic prediction using genotyped and non-genotyped Hanwoo beef cattle. Genetics Selection Evolution 49:2.
Lee S, C Dang, Y Choy, C Do, K Ho, J Kim, Y Kim and J Lee (2019) Comparison of genome-wide association and genomic prediction methods for milk production traits in Korean Holstein cattle. Asian-Australas Journal of Animal Science 32:913-921.
Lei H (2019) Impact of Genetics on Meat Quality of Pigs and Beef Cattle. Ph.D. Thesis, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada 2019:1-275.
Lindholm-Perry AK, LA Kuehn, TP Smith, CL Ferrell, TG Jenkins, HC Freetly and WM Snelling (2012) A region on BTA14 that includes the positional candidate genes LYPLA1, XKR4 and TMEM68 is associated with feed intake and growth phenotypes in cattle. Animal Genetics 43:216-219.
Li H, XL Wu, RG Tait, S Bauck, DL Thomas, TW Murphy and GJM Rosa (2020) Genome-wide association study of milk production traits in a crossbred dairy sheep population using three statistical models. Animal Genetics 51:624-628.
Lourenco DAL, BO Fragomeni, HL Bradford, IR Menezes, JBS Ferraz and I Aguilar (2017) Implications of SNP weighting on single-step genomic predictions for different reference population sizes. Journal of Animal Breeding and Genetics 134:463-471
Mahmoud A, A Saleh, N Almealamah, M Ayadi, A Matar, F Abou-Tarboush, R Aljumaah and M Abouheif (2014) Polymorphism of leptin gene and its association with milk traits in Najdi sheep. Journal of Applied Microbiology 8:2953-2959.
Marina H, Reverter A, Gutiérrez-Gil B, Alexandre PA, Porto-Neto LR, Suárez-Vega A, Li Y, Esteban-Blanco C, Arranz JJ (2020) Gene networks driving genetic variation in milk and cheese making traits of Spanish Assaf sheep. Genes 11:715.
Meuwissen T, TR Solberg, R Shepherd and JA Woolliams. (2009) A fast algorithm for BayesB type of prediction of genome-wide estimates of genetic value. Genetics Selection Evolution 41:50- 63.
Mohammadifar A, Mohammadabadi MR (2011) Application of Microsatellite Markers for a Study of Kermani Sheep Genome. Iranian Journal of Animal Science 42:337-344.
Mohammadabadi MR (2016) Inter-Simple Sequence Repeat Loci associations with predicted breeding values of body weight in Kermani sheep. Genet 3rd Millennium 14:4383-4390.
Mohammadabadi MR, Asadollahpour Nanaei H (2021) Leptin gene expression in Raini Cashmere goat using Real Time PCR. Agricultural Biotechnology Journal 13:197-214.
Mohammadabadi M, Masoudzadeh SH, Khezri A (2021) Fennel (Foeniculum vulgare) seed powder increases Delta-Like Non-Canonical Notch Ligand 1 gene expression in testis, liver, and humeral muscle tissues of growing lambs. Heliyon 7:e08542.
Misztal I, Samuel EA, Muir WM (2013) Experiences with a single-step genome evaluation. Poultry Science 92:2530-2534.
Misztal I, S Tsuruta, DAL Lourenco, Y Masuda, I Aguilar, A Legarra and Z Vitezica (2019) Manual for BLUPF90 Family Programs. Available online: http://nce.ads.uga.edu/wiki/doku.php?id=documentation (accessed on 11 November 2019).
Otto PI, SEF Guimarães, MPL Calus, J Vandenplas, MA Machado, JCC Panetto and MVGB da Silva (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.
Pinedo PJ, CD Buergelt, GA Donovan, P Melendez, L Morel, R Wu, TY Langaee and DO Rae (2009) Candidate gene polymorphisms (BoIFNG, TLR4, SLC11A1) as risk factors for paratuberculosis infection in cattle. Preventive Veterinary Medicine 4:189-196.
Raschia MA, JP Nani, HA Carignano, AF Amadio, DO Maizon, MA Poli, I Nacional, DT Agropecuaria, I De Genética and EA Favret (2020) Weighted single-step genome-wide association analyses for milk traits in Holstein and Holstein x Jersey crossbred dairy cattle. Livestock Science 242:104294.
Rovadoscki GA, SFN Pertile, AB Alvarenga, ASM Cesar, F Pértille, J Petrini, V Franzo, WVB Soares, G Morota and ML Spangler (2018) Estimates of genomic heritability and genome-wide association study for fatty acids profile in Santa Inês sheep. BMC Genomics 1:375.
Safaei SMH, Dadpasand M, Mohammadabadi M (2023) An Origanum majorana Leaf Diet Influences Myogenin Gene Expression, Performance, and Carcass Characteristics in Lambs. Animals 13:14.
Sharifi S, A Pakdel, M Ebrahimi, JM Reecy, S Fazeli Farsani and E Ebrahimie (2018) Integration of machine learning and meta-analysis identifies the transcriptomic bio-signature of mastitis disease in cattle. PLoS One 13:e0191227.
Sutera AM, B Portolano, R Di Gerlando, MT Sardina, S Mastrangelo and M Tolone (2018) Determination of milk production losses and variations of fat and protein percentages according to different levels of somatic cell count in Valle del Belice Belìce dairy sheep. Small Ruminant Research 162:39-42.
Sutera, AM, A Moscarelli, S Mastrangelo, MT Sardina, R Di Gerlando, B Portolano and M Tolone (2021) Genome-Wide Association Study Identifies New Candidate Markers for Somatic Cells Score in a Local Dairy Sheep. Frontiers in Genetics 12:643531.
VanRaden, PM (2008) Efficient methods to compute genomic predictions. Journal of Dairy Science 91:4414-4423.

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]

Vallejo RL, H Cheng, BO Fragomeni, KL Shewbridge, G Gao, JR MacMillan, R Towner and Y Palti (2019) Genome-wide association analysis and accuracy of genome-enabled breeding value predictions for resistance to infectious hematopoietic necrosis virus in a commercial rainbow trout breeding population. Genetics Selection Evolution 51:47.

Wang H, I Misztal, I Aguilar, A Legarra and W Muir (2012) Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. Genetics Research 94:73-83.

Wang D, L Liu, SMA Augustino, T Duan, TJ Hall, DE MacHugh, J Dou, Y Zhang, Y Wang and Y Yu (2020) Identification of novel molecular markers of mastitis caused by Staphylococcus aureus using gene expression profiling in two consecutive generations of Chinese Holstein dairy cattle. Journal of Animal Science and Biotechnology 11:98.

Yin, H, C Zhou, S Shi, L Fang, J Liu, D Sun, L Jiang and S Zhang (2019) Weighted Single-Step Genome-Wide Association Study of Semen Traits in Holstein Bulls of China. Frontiers in Genetics 10:1053.

Zhao B, H Luo, X Huang, C Wei, J Di, Y Tian, X Fu, B Li, GE Liu, L Fang, S Zhang and K Tian (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.

Zhang X, D Lourenco, I Aguilar, A Legarra and I Misztal (2016) Weighting strategies for single-step genomic BLUP: an iterative approach for accurate calculation of GEBV and GWAS. Frontiers in Genetics 7:151.

Zhou C, C Li, W Cai, S Liu, H Yin, S Shi, Q Zhang and S Zhang (2019) Genome-Wide Association Study for Milk Protein Composition Traits in a Chinese Holstein Population Using a Single-Step Approach. Frontiers in Genetics 10:72.

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-17]