



RESEARCH PAPER

OPEN ACCESS

Genomic-wide association study for egg weight-related traits in Rhode Island Red breed using Bayesian methods

A. H. Khalatabadi Farahani^{1*}, H. Mohammadi², M. H. Moradi¹, H. A. Ghasemi¹, I. Hajkhodadadi¹

1. Associate 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 and Natural Resources, Arak University, Arak, Iran

(Received: 11-11-2020 – Accepted: 26-05-2021)

Introduction: The goal of genome-wide association (GWA) studies of quantitative traits is to identify genomic regions that explain a substantial proportion of the genetic variation for the trait, with the ultimate goal to identify causal mutations underlying the genetic basis of the trait. The standard GWA approach is to genotype a population that has been phenotyped for the trait(s) of interest and genotyped for many genetic markers across the genome and to analyze these data by estimating and testing the effects of marker genotypes on phenotypes using a regression-type of analysis for each single nucleotide polymorphism (SNP), one at a time. Bayesian methods such as Bayes A and Bayes B assume a heavy tail prior distribution for SNP effects and use Markov Chain Monte Carlo (MCMC) to sample from the posterior distribution. Although the objective of these methods was to predict the breeding value of selection candidates (genomic breeding values), they do that by estimating the effects of all SNPs. The estimated SNP effect, the proportion of variance explained by a SNP, or the number of times the SNP fits in the model with non-zero effect can be used as criteria to identify locations or genomic regions that affect the trait of interest. Results have shown that these Bayesian methods can effectively detect QTL in simulated and real data. Recently, a new methodology has been developed to address this limitation and allow for a better understanding of the genetic architecture of complex traits through a gene network analysis. For this purpose, to identify genomic regions and candidate genes associated with egg weight (EW), a genome-wide association study (GWAS) was performed in the present study using Affymetrix 600 K high density SNP array in 1,078 hens of 11th generation of Rhode Island Red.

Materials and methods: Data available for 1,078 pedigree-recorded hens were used to collect phenotypic EW-related data. Seven traits, including egg weight at the first laying of hens, and egg weight at 28, 36, 56, 66, 72, and 80 weeks of age were collected for each bird. The analyses were performed using GenSel v4.73R, by fitting covariates for haplotype alleles in BayesA and BayesB models. A single Markov chain Monte Carlo (MCMC) chain of length 41,000, including burn-in of 1,000 first iterations, was computed for each analysis to obtain posterior estimates of covariate effects. These were used to obtain a direct genetic variance for animals. The primary analysis showed that correlations and regression coefficients had converged at this chain length. Annotation terms and pathway analyses were conducted using protein analysis through evolutionary relationships of PANTHER software version 10.0.

Results and discussion: The results showed that the BayesA method performed better in explaining additive genetic variance compared to BayesB method. Nine markers obtained from BayesA with the highest additive genetic variance were located on chromosomes 1, 3, 5, and 20. Genes that overlap in regions of interest were identified with the Ensembl BioMart data mining (<http://www.ensembl.org/biomart/>) based on the Galgal6 assembly and the Ensembl Genes 96 database. The detected SNPs were located close to 35 genes, among which, the candidate genes of *BPIFB2*, *OCX36*, *CPT1A*, *TCF15*, *CECR2*, *SLAH3*, *FADS1*, *FADS2*, and *SGK1* play

* Corresponding author: amfarahanikh@gmail.com



important functions in the egg production process through the albumen protein formation, fatty acids metabolism, and eggshell formation. It is noteworthy that the present study has detected an association in regions different from that reported by previous studies. This can be because of flock particularities, such as the extent of linkage disequilibrium, allelic frequencies, and statistical approaches.

Conclusions: The results of the present study showed that when the genetic architecture of studied traits follows infinitesimal model assumptions, the BayesA method usually performs better than BayesB. Moreover, considering the identification of new genome regions and the key role of the mentioned genes on the development of egg weight, the efficiency of the BayesA method can be confirmed for GWAS in egg weight traits.

Keywords: Genome-wide association, Bayesian method, Candidate gene, Egg weight

Ethics statement: Ethical review and approval was not required for the animal study because datasets used in this study were obtained from pre-existing databases based on routine animal recording procedures.

Data availability statement: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Acknowledgment: The authors express their gratitude to Dr. Ning Yang for providing genotypic data and phenotypic records for the present study.

How to cite this article:

Khaltabadi Farahani A. H., Mohammadi H., Moradi M. H., Ghasemi H. A. and Hajkhodadadi I. 2022. Genomic-wide association study for egg weight-related traits in Rhode Island Red breed using Bayesian methods. *Animal Production Research*, 11(3): 41-53. doi: 10.22124/AR.2022.18153.1577



پویش کل ژنومی صفات مرتبط با وزن تخم مرغ در نژاد رد آیلند رد با استفاده از روش‌های بیزی

امیر حسین خلت آبادی فراهانی^{۱*}، حسین محمدی^۲، محمد حسین مرادی^۱، حسینعلی قاسمی^۱، ایمان

حاج خدادادی^۱

۱- دانشیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه اراک

۲- استادیار، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه اراک

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۸/۲۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۳/۰۵)

چکیده

تحقیق حاضر با هدف شناسایی مناطق ژنومی و ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفات وزن تخم مرغ، بر اساس پویش ژنومی با استفاده از تراشه پرپرون داد Affymetrix 600K chip در ۱۰۷۸ پرند نسل یازدهم مرغ نژاد رد آیلند رد انجام شد. برای هر پرند، هفت صفت شامل وزن تخم مرغ در اولین تخم‌گذاری، و وزن تخم مرغ در سنین ۲۸، ۳۶، ۵۶، ۶۶، ۷۲ و ۸۰ هفتگی جمع آوری شده بود. ارتباط بین هر یک از نشانگرهای چندشکل تک نوکلئوتیدی (SNP) و صفات مختلف با استفاده از روش‌های بیز A و B در نرم‌افزار GenSel نسخه ۴/۹۰ بررسی شد. در مجموع، نتایج این تحقیق نشان داد روش بیز A از نظر میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده در مقایسه با روش بیز B دارای عملکرد بهتری بود. تعداد نه نشانگر حاصل از روش بیز A با بیشترین میزان واریانس ژنتیکی روی کروموزوم‌های شماره ۱، ۳، ۵ و ۲۰ قرار داشتند. SNP‌های شناسایی شده در نزدیکی ۳۵ ژن قرار گرفته بودند که از این میان، ژن‌های کاندیدای *FADS2*، *FADS1*، *SIAH3*، *CECR2*، *TCF15*، *CPT1A*، *OCX36*، *BPIFB2* و *SGKI* عملکردهای مهمی را در فرآیند تولید تخم مرغ از راه تشکیل پروتئین آلبومین، سوخت و ساز اسیدهای چرب و تشکیل پوسته تخم مرغ داشتند. نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد هنگامی که معماری صفات بررسی شده از مدل تعداد زیاد جایگاه ژنی پیروی کند، معمولاً روش بیز A بر روش بیز B برتری دارد. علاوه بر این، با توجه به شناسایی مناطق ژنومی جدید و نقش کلیدی ژن‌های ذکر شده در ایجاد وزن تخم مرغ، می‌توان کارآیی روش بیز A برای پویش ژنومی در صفات وزن تخم مرغ را تأیید کرد.

واژه‌های کلیدی: پویش ژنومی، روش بیزی، ژن کاندیدا، وزن تخم مرغ

* نویسنده مسئول: amfarahanikh@gmail.com

مقدمه

امروزه نقش صنعت طیور در تأمین پروتئین حیوانی (تخم مرغ و گوشت) مورد نیاز جوامع مختلف جهان بیش از هر زمان دیگری حساس و تعیین کننده است. از طرف دیگر، ارتباط معنی داری بین وزن تخم مرغ با تولید جوجه یک-روزه وجود دارد (Nangsuay *et al.*, 2011). پیشرفت‌های قابل توجهی نیز در اصلاح نژاد طیور بر اساس ارزش‌های فنوتیپی ایجاد شده است، به طوری که سویه‌های تخم‌گذار فعلی قادر هستند به طور متوسط بیش از ۳۰۰ تخم مرغ در سال تولید کنند (Bain *et al.*, 2016). با این وجود در مورد صفاتی مانند وزن تخم مرغ بر خلاف بالا بودن وراثت‌پذیری، پیشرفت ژنتیکی به دلایلی همچون مشکل و هزینه‌بر بودن اندازه‌گیری این صفات و پایین بودن دقت ارزیابی ژنتیکی به علت آثار محیطی، کندتر بوده است (Wolc *et al.*, 2012).

طی سال‌های اخیر، تکنیک‌های ژنتیک مولکولی با سرعت شگرفی توسعه پیدا کرده و با ورود نسل‌های دوم و سوم دستگاه‌های توالی‌یابی موجب شده است تا پروژه‌های مختلف توالی‌یابی DNA انسان و بسیاری از گونه‌های مختلف گیاهی و جانوری تکمیل شود و متعاقب آن، تراشه‌های مختلفی از آرایه‌های نانویی با تراکم متفاوت نشانگری، امکان بررسی پویش کلی ژنومی و ژن‌های موجود در آن‌ها را به طور همزمان فراهم نموده است (Waide *et al.*, 2017). در طول چند سال گذشته، اولین آزمایش‌های موفق پژوهش‌های پویش ژنومی (GWAS) در حیوانات اهلی از جمله گاو (Daetwyler *et al.*, 2008) و مرغ (Abasht and Lamont, 2007) اجرا شده و منجر به شناسایی ژن‌های کاندیدی مرتبط با صفات مهم اقتصادی شده است. هدف نهایی از پژوهش‌های پویش کل ژنومی - که به منظور شناسایی ارتباط بین یک نشانگر SNP و یک صفت با استفاده از آرایه‌های با تراکم بالا در سطح ژنوم است - یافتن جهش‌های مؤثر بر فنوتیپ یک یا چند صفت است (Mohammadi *et al.*, 2020). این اطلاعات می‌تواند برای انتخاب به کمک نشانگر مفید باشد و به درک ساز و کار مولکولی صفات مورد بررسی کمک کنند (Azizpour *et al.*, 2020).

از سوی دیگر، مدل‌های آماری می‌توانند اثر تعیین‌کننده‌ای بر دقت شناسایی این مناطق ژنومی مؤثر بر صفات مهم اقتصادی داشته باشند تا جایی که در صفات کمی با معماری ژنتیکی مختلف، مدل‌های آماری دارای عملکرد متفاوتی هستند (Meuwissen *et al.*, 2001). یکی از عوامل مؤثر بر میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده، توانایی تشخیص یک QTL و اندازه اثر آن است. اندازه یک QTL به صورت بخشی از واریانس ژنتیکی توصیف شده به وسیله آن QTL است. از طرف دیگر، واریانس ژنتیکی هم تابعی از تعداد QTLها و واریانس انفرادی QTLها است (Coster *et al.*, 2010).

به طور کلی، مدل‌های آماری مورد استفاده در تجزیه پویش ژنومی را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد. یک دسته، مدل‌های خطی و دسته دیگر، مدل‌های غیرخطی است، که در سال‌های اخیر بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. از جمله مدل‌های خطی می‌توان به مدل بهترین پیش‌بینی ناریب خطی ژنومی تک‌مرحله‌ای (single step GBLUP) اشاره کرد. بر اساس یافته‌های تحقیقات مختلف، مشکل تجزیه‌های پویش ژنومی مبتنی بر مدل‌های خطی، بالا بودن نرخ خطای نوع اول و بیش برآورد اثر SNPها است (Peters *et al.*, 2012). از طرف دیگر، این مدل‌ها بر اساس نظریه توزیع نرمال از اثرهای متغیرهای ژنتیکی استوار است که ممکن است نظریه درستی برای تفسیر اثر متغیرهای ژنتیکی در همه صفات کمی نباشد. بنابراین یک جایگزین مناسب برای حل این مشکلات، استفاده از مدل‌های غیرخطی از جمله روش‌های بیزی در تجزیه‌های پویش ژنومی است که در آن می‌توان به دلخواه توزیع‌های متفاوتی برای دسته‌های مختلف از متغیرهای ژنتیکی در نظر گرفت (Khaltabadi *et al.*, 2020a). روش‌های ارزیابی برای دسته‌بندی نشانگرها بر حسب سهم واریانس، یا همه نشانگرها را به صورت یکنواخت در نظر می‌گیرند و یا غیریکنواختی بین نشانگرها و سهم واریانس را لحاظ کرده و تعدادی از نشانگرها دارای سهم بالا و بقیه دارای سهم کم و حتی صفر در نظر گرفته می‌شوند و از روش‌های بیزی غیرخطی استفاده می‌کنند (Meuwissen *et al.*, 2009).

بر اساس قانون بیز، احتمال یافتن متغیرهای مؤثر بر یک صفت به کمک پیش برآوردها و تولید هزاران توزیع پشت سر هم آسلسله‌ای از فراسنجه‌های مربوطه محاسبه می‌شود.

1. Prior estimate
2. Consecutive distribution

در روش بیز A فرض می‌شود که تمامی SNPها دارای اثر جزئی روی صفت بوده و تعدادی از SNPها در عدم تعادل پیوستگی با QTLهایی با آثار متوسط تا بزرگ قرار دارند. همچنین فرض می‌شود آثار SNPها از توزیع نرمال با واریانس جداگانه برای هر SNP از توزیع کای دو معکوس، پیروی می‌کند. در روش بیز B، بیشتر SNPهای موجود در منطقه ژنومی، فاقد QTL بوده و در نتیجه، آثار آنها برابر صفر است، در حالی که تعداد اندکی از آنها $(1-\pi)$ در عدم تعادل پیوستگی با QTL قرار داشته و دارای اثر هستند (Atefi *et al.*, 2021).

پژوهش 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 پژوهش دیگری، پوشش ژنومی روی صفات تولیدمثلی و بیماری سندرم تنفسی در خوک انجام شد. بر اساس نتایج، تجزیه بر اساس روش بیز B منجر به شناسایی مناطق ژنومی جدید مرتبط با این صفات شد (Waide *et al.*, 2017). همچنین در پژوهشی که با استفاده از داده‌های حساسیت به بیماری پاراتوبرکلوزیس از یک جمعیت گاو شیری انجام شد، نتایج نشان داد که روش بیزی، کارایی بهتری برای یافتن مناطق ژنومی نسبت به تجزیه رگرسیونی تک نشانگری دارد (Sallam *et al.*, 2017). در تجزیه‌های روش بیزی، عدم تعادل پیوستگی بین SNP و جایگاه صفات کمی به‌طور دقیق‌تری نشان داده می‌شود و نسبت به روش-های رگرسیونی در یافتن مناطق ژنومی و ژن‌های کاندیدای مؤثر بر صفات کمی بهتر عمل می‌کند (Habier *et al.*, 2011). همچنین در پژوهش‌های انجام شده برای صفات مرتبط با تولید شیر در گاوهای هلشتاین گزارش شده است که در مورد صفاتی مانند چربی شیر که زیر کنترل چند ژن بزرگ اثر هستند، روش‌های بیزی نسبت به روش بهترین پیش‌بینی ناریب خطی ژنومی، عملکرد بهتری در پیش-بینی صحت ارزش اصلاحی ژنومی داشته است (De los Campos *et al.*, 2013).

هدف از انجام پژوهش حاضر، شناسایی مناطق ژنومی و ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفات وزن تخم مرغ در جمعیت مرغ تخم‌گذار نژاد رد آیلند رد با استفاده از آرایه‌های ۶۰۰K افی‌متریکس بر اساس روش‌های آماری بیزی بود.

در صورتی که پیش برآوردها از توزیع‌های آماری با احتمال وقوع متفاوت فراسنجه‌ها در فضای نمونه انتخاب شوند، احتمال یافتن فراسنجه‌های خارج از فضای نمونه کمتر شده و اصطلاحاً پیش برآورد غنی از اطلاعات نامیده می‌شود. اما در صورتی که پیش برآوردهای انتخاب شده از توزیع‌های آماری با فضای نمونه باز و احتمال وقوع هر فراسنجه به‌طور مساوی باشند به این پیش برآوردها اصطلاحاً پیش برآوردهای فاقد اطلاعات گفته می‌شود و در نتیجه، برآورد نهایی بیشتر متکی به داده‌های موجود بوده و می‌تواند اطلاعات بیشتری از داده‌های موجود در اختیار قرار دهد و تفاوت اصلی روش‌های بیزی در انتخاب توزیع پیشین برای آثار نشانگری است (Khalatabadi Farahani *et al.*, 2020b). در پژوهشی که با استفاده از داده‌های وزن و تعداد تخم مرغ از ۲۱ تا ۷۲ هفتگی در یک جمعیت F_2 حاصل از تلاقی لگهورن با مرغ‌های بومی چینی انجام شده بود، روش پوشش ژنومی بر اساس مدل خطی مختلط تک متغیره منجر به شناسایی ژن‌های کاندیدای *GTF2A1*، *CLSPN* و *KIAA1549* شد (Yuan *et al.*, 2015). تجزیه پوشش کل ژنومی برای صفات مرتبط با وزن تخم مرغ از سن ۲۸ تا ۸۰ هفتگی و وزن تخم مرغ در اولین روز تولید با روش مدل خطی مختلط تک متغیره، انجام شده بود. در مجموع، ۱۵ نشانگر تک نوکلئوتیدی معنی‌دار مرتبط با وزن تخم مرغ در سنین ۳۶ و ۵۶ هفتگی و وزن تخم مرغ در اولین روز تخم‌گذاری شناسایی شدند که ژن‌های کاندیدای *DLEU7*، *MIR15A*، *CECR2*، *MEIS1* و *SPRED2* در این مناطق ژنومی شامل SNPها قرار داشتند (Liu *et al.*, 2018). برای اولین بار، Wolc *et al.* (2012) نشان دادند که استفاده از روش آماری بیزی، دقت شناسایی مناطق ژنومی مؤثر بر صفات مرتبط با وزن تخم مرغ را افزایش می‌دهد، زیرا با استفاده از این مدل‌ها، تمامی نشانگرها به‌طور همزمان و به‌صورت اثر تصادفی در مدل، تجزیه می‌شوند و در نتیجه، میزان خطای نوع اول و بیش برآوردها کاهش پیدا می‌کند. از سوی دیگر ملاک مورد استفاده برای بررسی اثر معنی‌داری نشانگرها در مدل‌های تک نشانگری، مقدار P -value است که طی تحقیقات انجام شده نشان داده شده است که همواره تفاوت‌هایی بین نتایج حاصل از تجزیه‌های بیزی و کلاسیک وجود داشته است زیرا مقدار P -value فقط درصدی از اطلاعات را برای تصمیم‌گیری فراهم می‌کند (Lin and Yin, 2015).

مواد و روش‌ها

در این تحقیق، با هدف پویش کل ژنومی، از اطلاعات نسل یازدهم لاین خالص مرغ نژاد رُد آیلند رد کشور چین واقع در مرکز اصلاح نژاد طیور بیژینگ مرتبط با وزن تخم مرغ در هفته‌های ۲۸، ۳۶، ۵۶، ۶۶، ۷۲، ۸۰ و وزن تخم مرغ در اولین تخم‌گذاری استفاده شد. در این راستا، یک مدل خطی مختلط تک متغیره استفاده شد (Liu et al., 2018).

معادله مدل آماری مورد استفاده به شکل زیر بود:

$$y = W\alpha + X\beta + u + e$$

در این مدل، y = بردار ارزش‌های فنوتیپی، W = ماتریس ضرایب ارتباط‌دهنده با آثار ثابت، α = بردار آثار ثابت، X = اثر ژنوتیپ نشانگرها، β = ضرایب ارتباط‌دهنده نشانگرها، u = بردار آثار تصادفی چندژنی و e = بردار اثر تصادفی باقیمانده.

اطلاعات شامل تعداد ۱۰۷۸ پرند نسل یازدهم حاصل از ۹۲ خروس و ۸۰۱ مرغ (یک خروس با ۱۲-۸ مرغ تلاقی داده شد) بود که طی سالیان متوالی برای تولید تخم مرغ انتخاب شده بودند. DNA نمونه‌ها با استفاده از تراشه‌های ۶۰۰K افی‌متریکس مرغ بر اساس پروتکل استاندارد افی-متریکس تعیین ژنوتیپ شدند. آرایه‌های طراحی شده امکان تعیین ژنوتیپ ۵۸۰۹۶۱ جایگاه نشانگری SNP در مرغ را فراهم می‌آورد (Affymetrix, Inc. Santa Clara, CA, USA).

مهم‌ترین معیارها جهت تعیین کیفیت ژنوتیپ نمونه‌ها در مرحله کنترل کیفی، ارزش‌های Dish Quality Control (DQC) و Call Rate (CR) هستند. DQC در واقع ارزش عددی است که از اندازه‌گیری شدت فرسته‌های نوری در یک مجموعه از جایگاه‌های انتخابی غیر چندشکل که روی همه حیوانات مشترک هستند، به دست می‌آید. نمونه‌های با ارزش DQC کمتر از ۰/۸۲ باید حذف شوند. در مجموع ۱۵ حیوان به دلیل DQC پایین‌تر از ۰/۸۲ و تعداد ۶۳۱۰۵ نشانگر SNP با CR کمتر از ۰/۹۷ حذف شدند. همچنین SNP‌هایی که در مجموع حیوانات دارای حداقل فراوانی آلی کمتر از یک درصد بودند، حذف شدند. سپس SNP-هایی که P -value تعادل هاردی-واینبرگ برای آن‌ها، بزرگ‌تر از سطح معنی‌داری بود، کنار گذاشته شدند. سطح

معنی‌داری فیلتراسیون تعادل هاردی-واینبرگ، 1×10^{-6} تعیین شده بود. علاوه بر این، نشانگرهایی که روی کروموزوم‌های جنسی بودند، کنار گذاشته شدند. در نهایت، SNP‌هایی که از مرحله کنترل کیفی عبور کردند، برای تجزیه‌های بعدی نگه داشته شدند. همچنین با استفاده از نرم افزار BEAGLE، ژنوتیپ‌های از دست رفته تخمین زده شدند (Browning and Browning, 2009). سپس، بعد از کنترل کیفیت و تخمین زدن، تعداد ۱۰۶۳ مرغ و تعداد ۲۹۴۷۰۵ SNP برای تجزیه‌های پویش کل ژنومی بر پایه روش‌های بیزی باقی ماندند.

مدل‌های بیزی مورد استفاده: مدل بیز A مورد استفاده در این تحقیق به صورت زیر بود:

$$y = \mu + \sum_{j=1}^n Z_j \alpha_j + e$$

در این مدل، y : بردار مشاهدات، μ : اثر میانگین جامعه، n : تعداد نشانگرهای SNP، Z_j : متغیره کمکی ژنوتیپی j th نشانگر SNP (که به صورت AA = 10, AB = 0 and BB = 10 = کد گذاری شده بود)، α_j : اثر جایگزینی آلی j th SNP و e : بردار اثر تصادفی باقیمانده است.

در روش بیز B فرض بر این است که تنها بخشی از جایگاه‌های ژنی، بر کل واریانس ژنتیکی صفت مؤثر هستند و در نتیجه، بخش اعظمی از جایگاه‌های ژنی نقشی در ایجاد واریانس ژنتیکی صفت ندارند. به عبارت دیگر، فرض اصلی روش بیز B 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 در نتیجه دارای تأثیرگذاری هستند. مدل آماری مورد استفاده در روش بیز B به صورت زیر است:

$$y = \mu + \sum_{j=1}^n Z_j \alpha_j \delta_j + e$$

در رابطه بالا، تمامی متغیرها مشابه روش بیز A بوده به استثنای δ_j که متغیر اختصاصی این مدل بوده و نشان-دهنده عدم حضور (با احتمال π) یا حضور (با احتمال $1-\pi$) آمین SNP در مدل است که در تحقیق حاضر $\pi=99.5$ نظر گرفته شد (Wolc et al., 2012). برای اجرای روش‌های بیزی در این پژوهش از نرم افزار GenSelv4.73R (Garrrick and Fernando, 2013) و الگوریتم نمونه‌گیری

به روش بیز B بود. میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده بر اساس تجزیه روش‌های بیز A و بیز B به تفکیک هر صفت به ترتیب در جداول ۲ و ۳ ارائه شده‌اند. میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده برای وزن تخم مرغ در اولین تخم‌گذاری، وزن تخم مرغ در هفته‌های ۲۸، ۳۶، ۵۶، ۶۶، ۷۲ و ۸۰ هفتگی به ترتیب برابر با ۰/۳۸، ۰/۳۹، ۰/۲۸، ۰/۱۷، ۰/۱۶ و ۰/۱۷ به‌دست آمد. 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 مدل بیزی همراه با انتخاب متغیر بیز B کاهش یافته است. به عبارت دیگر، با توجه به اینکه روش بیز A 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 بیز A و $C\pi$ از نظر صحت و تداوم صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی وجود ندارد (Wolc *et al.*, 2012). همچنین در پژوهش‌ها گزارش شده است در حالتی که توزیع آثار ژنی به‌صورت نرمال باشد مدل‌های بیزی نسبت به توزیع گاما دارای توان کمتری هستند (Solberg *et al.*, 2008; Daetwyler *et al.*, 2010). از این رو، روش‌های فقط جریمه‌ای متغیر بهتر از روش‌های جریمه‌ای همراه با انتخاب متغیر عمل می‌کنند. دو دلیل برای این امر می‌تواند وجود داشته باشد: اولاً توزیع پیش-فرض مدل‌های بیزی با توزیع گامای واریانس ژن‌های عمده‌اثر هماهنگی دارد و ثانیاً توزیع گاما دارای تعدادی ژن‌های عمده‌اثر با آثار بزرگ‌تر نسبت به توزیع نرمال است.

گیبس برای نمونه‌گیری توزیع پسین شرطی آثار نشانگری استفاده شد و استنباط آثار نشانگری با استفاده از زنجیره-های ۴۱۰۰۰ نمونه‌ای (۱۰۰۰ نمونه اولیه برای قلق‌گیری و ۴۰۰۰۰ نمونه بعدی برای استنباط توزیع پسین) صورت گرفت. بعد از به‌دست آوردن نشانگرهایی که دارای بیشترین واریانس ژنتیکی بودند، تجزیه‌های بیوانفورماتیکی روی آن‌ها انجام شد (Wolc *et al.*, 2012, 2018). در این راستا، با استفاده از پایگاه‌های BioMart و Genome Data Viewer و جستجو از آخرین نسخه ژنومی مرغ (*Gallgal6*)، ژن‌هایی که ۵۰۰ کیلو باز در اطراف هر نشانگر SNP معنی-دار (بالا دست یا پایین‌دست) روی کروموزوم مربوطه قرار گرفته بودند شناسایی شدند (Yuan *et al.*, 2015). برای تفسیر بهتر عملکرد ژن‌های به‌دست آمده، از پایگاه‌های اطلاعاتی

برخط GeneCards (<http://www.genecards.org>) و UniProtKB (<http://www.uniprot.org>) استفاده شد. در نهایت، تجزیه‌های عملکردی ژن‌های کاندیدا از راه تجزیه هستی-شناسی و مسیرهای زیستی ژن‌ها (KEGG) با استفاده از نرم افزار برخط Panther (<http://pantherdb.org/>) انجام شد. در تجزیه‌های نهایی از مسیرهای مرتبط با ارزش P تصحیح شده به روش بنجامین در سطح معنی‌داری کمتر از پنج درصد استفاده شد.

نتایج و بحث

آماره‌های توصیفی رکوردهای فنوتیپی مربوط به صفات وزن تخم مرغ در سنین مختلف در مرغ نژاد رُد آیلند رد در جدول ۱ ارائه شده است.

میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده به‌دست آمده هنگام استفاده از SNP‌ها حاکی از برتری روش بیز A نسبت

جدول ۱- آماره‌های توصیفی صفات وزن تخم مرغ در سنین مختلف

Table 1. Descriptive statistics of egg weight traits at different ages

Trait (g)	Number	Mean	SD	CV	Min	Max
First egg weight (FEW)	1052	42.44	5.06	11.92	17.00	75.00
Egg weight at 28 weeks of age (EW28)	1063	57.19	3.47	6.07	46.80	68.80
Egg weight at 36 weeks of age (EW36)	1063	59.35	3.28	5.53	54.00	69.70
Egg weight at 56 weeks of age (EW56)	1027	60.98	4.54	7.44	35.50	77.00
Egg weight at 66 weeks of age (EW66)	960	60.83	4.50	7.39	42.00	78.00
Egg weight at 72 weeks of age (EW72)	847	60.97	4.50	7.39	42.00	86.00
Egg weight at 80 weeks of age (EW80)	852	62.33	5.07	8.13	39.00	84.00

جدول ۲- میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده بر پایه روش بیز A صفات مرتبط با وزن تخم مرغ در سنین مختلف

Table 2. The proportion of explained genetic variance related to egg weight trait based on Bayes A

Trait	Posterior mean of residual variance	Posterior mean of genetic variance	Estimated total variance	Proportion of variance explained by markers
FEW	17.9340	8.4827	26.4177	0.3210
EW28	7.6351	4.6871	12.3224	0.3803
EW36	6.6622	4.4014	11.0636	0.3978
EW56	15.1484	5.8920	21.0405	0.2800
EW66	17.7181	3.6744	21.3925	0.1717
EW72	24.7831	4.9173	29.7004	0.1655
EW80	22.2677	4.6570	26.9247	0.1729

FEW: First egg weight, EW28: Egg weight at 28 weeks of age, EW36: Egg weight at 36 weeks of age, EW56: Egg weight at 56 weeks of age, EW66: Egg weight at 66 weeks of age, EW72: Egg weight at 72 weeks of age, EW80: Egg weight at 80 weeks of age

جدول ۳- میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده بر پایه روش بیز B صفات مرتبط با وزن تخم مرغ در سنین مختلف

Table 3. The proportion of explained genetic variance related to egg weight trait based on Bayes B

Trait	Posterior mean of residual variance	Posterior mean of genetic variance	Estimated total variance	Proportion of variance explained by markers
FEW	18.9340	6.2043	25.2564	0.2452
EW28	8.6351	3.5719	12.2904	0.2906
EW36	7.6622	3.7291	11.3747	0.3271
EW56	17.1484	4.5275	21.6618	0.2086
EW66	19.7181	2.3276	21.9987	0.1052
EW72	26.7831	3.8239	30.6804	0.1246
EW80	21.2677	3.3476	24.6292	0.1356

FEW: First egg weight, EW28: Egg weight at 28 weeks of age, EW36: Egg weight at 36 weeks of age, EW56: Egg weight at 56 weeks of age, EW66: Egg weight at 66 weeks of age, EW72: Egg weight at 72 weeks of age, EW80: Egg weight at 80 weeks of age

مرتبط با آن‌ها در جدول ۴ گزارش شده است. با انجام تجزیه پویا ژنومی بر اساس روش بیز A در ارتباط با صفت وزن تخم مرغ در اولین تخم‌گذاری و وزن تخم مرغ در سن ۳۶ هفتگی، تعداد چهار نشانگر دارای بیشترین واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده روی کروموزوم‌های ۱، ۵ و ۲۰ قرار داشتند (جدول ۴). نشانگر rs312483194 روی کروموزوم ۱ و در موقعیت فیزیکی ۱۶۸ میلیون نوکلئوتیدی بود و در فاصله ۴۲۴ کیلوبازی پایین‌دست این نشانگر، ژن کاندیدای *SIAH3* قرار گرفته است. ژن کاندیدای *SIAH3* نقش کلیدی در تکثیر و توسعه سلولی در بدن دارد. در بررسی پویا کل ژنومی در مرغان جمعیت F₂ با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدای مرتبط با طول روده کوچک، ژن *SIAH3* به عنوان ژن معنی‌دار گزارش شده است. همچنین نشانگر rs314470919 روی کروموزوم ۱ در ناحیه ۶۱ مگابازی بود و در فاصله ۱۱۲ کیلوبازی بالادست این نشانگر، ژن کاندیدای *CECR2* قرار داشت.

در بررسی قبلی پویا ژنومی صفات مرتبط با وزن تخم مرغ روی مرغان نژاد رُد آیلند رد که بر اساس مدل خطی مختلط تک متغیره با نرم افزار GEMMA انجام شده بود، در ارتباط با وزن تخم مرغ در سن ۳۶ هفتگی، روی

آنچه از نتایج تجزیه پویا ژنومی بر پایه روش بیزی به-دست آمد مؤید این نکته است که با کاهش تعداد رکوردهای فنوتیپی، میزان واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده کاهش یافته است (جدول ۲)، که از دلایل آن می‌توان به در نظر گرفتن تمامی آثار نشانگری به‌طور همزمان و تصادفی بودن آن‌ها در مدل‌های بیزی اشاره نمود که با کاهش اندازه نمونه، دقت کاهش می‌یابد و دلیل دیگر این موضوع می‌تواند آثار غیرافزایشی ژنتیکی باشد. پژوهشگران با مرور نتایج بررسی‌های انتخاب ژنومی دریافتند در خصوص صفاتی که چندین ژن عمده مؤثر بر آن‌ها شناسایی شده است، روش‌های بیزی بهتر از روش بهترین پیش‌بینی نارایب 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 پیش-بینی‌های ارزش اصلاحی ژنومی، معماری ژنتیکی (تعداد ژن درگیر در صفت و توزیع آثار ژنی) و توزیع نرمال آثار ژنی گزارش شده است (Colombani et al., 2012).

اسامی نشانگرهای SNP با بیشترین واریانس ژنتیکی توجیه شده از روش بیزی همراه با نزدیک‌ترین ژن کاندیدای

کاندیدا، کلاستری از خانواده ژنی *FADS* هستند که آنزیم-های تنظیم‌کننده غیراشباع نمودن اسیدهای چرب در بدن هستند. در پژوهشی، ارتباط معنی‌داری بین چندشکلی ژن *FADS1* با پروفایل اسید چرب زرده تخم مرغ و کاهش نسبت $n-6/n-3$ در زرده تخم مرغ در مرغ‌های هیبرید ژاپنی گزارش شده است (Matsui and Takahashi, 2017). همچنین ارتباط معنی‌داری بین چندشکلی ژن کاندیدای *FADS2* با پروفایل اسیدهای چرب و نسبت اسیدهای چرب امگا ۳ به امگا ۶ در زرده تخم بلدرچین ژاپنی گزارش شده است (Khang et al., 2007). تجزیه چندشکلی در ناحیه تنظیمی رونویسی ژن *FADS2* نشان داد ارتباط معنی‌داری بین SNPs موجود در این ناحیه و ترکیبات اسید چرب و صفات رشد وجود دارد (Zhu et al., 2014). علاوه بر این، ارتباط معنی‌داری بین چندشکلی موجود در ژن‌های کاندیدای *FADS1* و *FADS2* با پروفایل اسیدهای چرب گوشت در مرغ نژاد Hinai-dori گزارش شده است (Rikimaru et al., 2016). نشانگر rs315873171 در موقعیت ۱۷ مگابازی کروموزوم ۵ و مرتبط با وزن تخم مرغ در سن ۲۸ هفتگی شناسایی شد که در ۵۶۵ کیلوبازی بالادستی این نشانگر، ژن *CPT1A* قرار دارد. ژن کاندیدای *CPT1A*، آنزیم کلیدی در کارایی انتقال کارنیتین در غشای داخلی میتوکندری و کاهش بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب دارد.

کروموزوم ۱ (GGA1)، یک ناحیه ۹۰ کیلوبازی در ناحیه ۱۶۲/۴۲ تا ۱۶۹/۵۱ گزارش شده بود که با منطقه شناسایی شده در پژوهش حاضر هم‌خوانی داشت. همچنین بر اساس تجزیه بی‌زی، ناحیه معنی‌دار مؤثر روی وزن تخم مرغ در اولین تخم‌گذاری در ناحیه ۶۱ مگابازی به‌دست آمد که ژن کاندیدای *CECR2* با مطالعه قبلی مشترک بود (Liu et al., 2018).

نشانگر معنی‌دار rs315627283 در موقعیت ۵۵ میلیون نوکلئوتیدی روی کروموزوم ۳ و مرتبط با وزن تخم مرغ در ۵۶ هفتگی شناسایی شد و در ناحیه ۳۰۶ کیلوبازی پایین-دستی این نشانگر، ژن کاندیدای *SGKI* قرار داشت. ژن کاندیدای *SGKI* در توسعه و عملکرد سامانه اندوکرینی در بدن نقش دارد. ارتباط معنی‌داری بین چندشکلی موجود در ژن *SGKI* در مسیرهای تنظیمی توسعه اویداکت در مرغ گزارش شده است (Song et al., 2011).

تجزیه ماهیت ژنی بر اساس سه دسته‌بندی فرآیندهای زیستی، عملکرد مولکولی و اجزای سلولی انجام شد. شکل-های ۱، ۲ و ۳ به ترتیب نتایج تجزیه هستی‌شناسی ژن را برای سه دسته‌بندی عمومی فرآیندهای زیستی، عملکرد مولکولی و اجزای سلولی نشان می‌دهند. علاوه بر این، نشانگر مرتبط با وزن تخم مرغ در سن ۳۶ هفتگی، نشانگر rs315873171 روی کروموزوم ۵ در ناحیه ۱۷ میلیون نوکلئوتیدی بود و نزدیک به دو ژن کاندیدای *FADS1* و *FADS2* (۴۳۸ کیلوبازی) قرار دارد که این ژن‌های

جدول ۴- موقعیت SNP و ژن‌های کاندیدای مرتبط با صفات وزن تخم مرغ براساس میزان واریانس ژنتیکی توجیه شده
Table 4. Position of SNPs and candidate gene related to egg weight traits based on the proportion of explained genetic variance

Trait	SNP ID	Chromosome	Percent of genetic variance explained	Position (bp)	Allele	Candidate gene	Position and distance (bp)
EW28	rs313127156	20	0.04	10287881	T/C	<i>BPIFB2</i>	Bottom-9416
EW28	rs313127156	20	0.03	10287881	T/C	<i>OCX36</i> (<i>BPIFB3</i>)	Bottom-133
EW28	rs315873171	5	0.03	17479328	A/G	<i>CPT1A</i>	Top-565174
FEW	rs313127156	20	0.02	10287881	T/C	<i>TCF15</i>	Top-360242
FEW	rs314470919	1	0.02	61795431	A/C	<i>CECR2</i>	Top-112570
FEW	rs312483194	1	0.01	168792881	T/C	<i>SLAH3</i>	Bottom-424231
EW36	rs315873171	5	0.01	17479328	A/G	<i>FADS1</i>	Top-504316
EW36	rs315873171	5	0.02	17479328	A/G	<i>FADS2</i>	Top-438204
EW56	rs315627283	3	0.02	55899473	A/G	<i>SGKI</i>	Bottom-306062

FEW: First egg weight, EW28: Egg weight at 28 weeks of age, EW36: Egg weight at 36 weeks of age, EW56: Egg weight at 56 weeks of age

اعضای خانواده ژن‌های کدکننده پروتئین بایندینگ لیپو پلی ساکاریدی است. همچنین در هستی‌شناسی ژن، در فرآیندهای زیستی اتصال لیپید نقش دارد. در پژوهشی که با هدف تجزیه ترانسکریپتوم در تخمدان و بخش‌هایی از اویداکت (مگنوم، ایستموس و رحم) در طول زمان تشکیل تخم مرغ انجام گرفت، بیان ژن *BPIFB2* که جزء ژن‌های کاندیدای معنی‌دار مرتبط با تشکیل آلبومین است، دارای fold change برابر با ۴/۱ بود (Yin et al., 2019). همچنین در تجزیه پروتئوم سفیده تخم مرغ، ژن *BPIFB2* به عنوان ژن مؤثر بر تشکیل سفیده تخم مرغ شناسایی شد (Guearin-Dubiard et al., 2006; Mann, 2007). ژن *OCX36* (*BPIFB3*) در محدوده ۱۳۳ بازی پایین‌دست نشانگر rs313127156 روی کروموزوم ۲۰ قرار داشت که دارای منشا تکاملی مشابه با ژن کاندیدای *BPIFB2* بوده و جزء پروتئین بایندینگ لیپوپلی-ساکاریدی است. ارتباط معنی‌داری در افزایش بیان ژن کاندیدای *OCX36* در رحم در طول فاز مینراله شدن و تشکیل پوسته تخم مرغ در مقایسه با زمانی که تخم مرغ در رحم نیست، وجود دارد. به عبارت دیگر، ژن *OCX36* در تشکیل پوسته تخم مرغ نقش کلیدی دارد (Khan et al., 2019; Yin et al., 2019).

در مطالعه پویش کل ژنومی با هدف شناسایی ژن‌های کاندیدای مرتبط با خوراک مصرفی روزانه و بازدهی خوراک شامل باقیمانده خوراک مصرفی و ضریب تبدیل خوراک در طول دوره تخم‌گذاری در مرغان تخم‌گذار، ارتباط معنی‌داری بین ژن *CPTA1* با باقیمانده خوراک مصرفی گزارش شد (Yuan et al., 2015). همچنین ارتباط معنی‌داری بین ژن *CPTA1* با سوخت و ساز چربی در مرغ گزارش شده است (Qiu et al., 2017). نشانگر rs313127156 در موقعیت ۱۰ مگابازی کروموزوم ۲۰ و مرتبط با وزن تخم مرغ در اولین تخم‌گذاری بود و در ۳۶۰ کیلوبازی بالا دستی این نشانگر، ژن *TCF15* قرار داشت. ژن *TCF15* در تنظیم رونویسی در مراحل اولیه نقش کلیدی ایفا می‌کند. در مطالعه تجزیه نیم‌رخ ترانسکریپتوم عضله پا در سنین اولیه جوجه، بیان ژن *TCF15* تفاوت معنی‌داری را نشان داد (Xue et al., 2017). در ارتباط با صفت وزن تخم مرغ در سن ۲۸ هفتگی، نشانگر rs313127156 دارای بیشترین واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده بود که روی کروموزوم ۲۰ در ناحیه ۱۰ مگابازی قرار داشت. از میان ژن‌های موجود در این ناحیه، ژن‌های مرتبط با صفت وزن تخم مرغ یعنی ژن‌های کاندیدای *BPIFB2* و *OCX36* قرار داشتند. ژن کاندیدای *BPIFB2* در محدوده ۹/۴ کیلو بازی پایین-دست نشانگر rs313127156 قرار دارد. ژن *BPIFB2* جزء

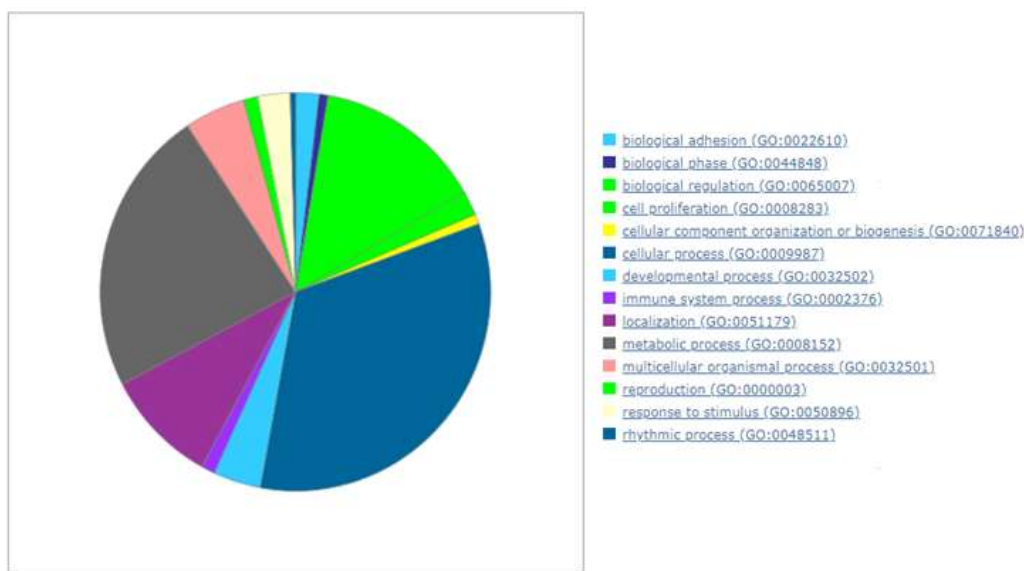


Fig. 1. The Gene Ontology classification of the biological process, the color guide along the graph shows the details of the types of biological processes

شکل ۱- دسته‌بندی هستی‌شناسی ژنی بر اساس فرآیند زیستی، راهنمای رنگی کنار نمودار، جزئیات انواع فرآیندهای زیستی را نشان می‌دهد

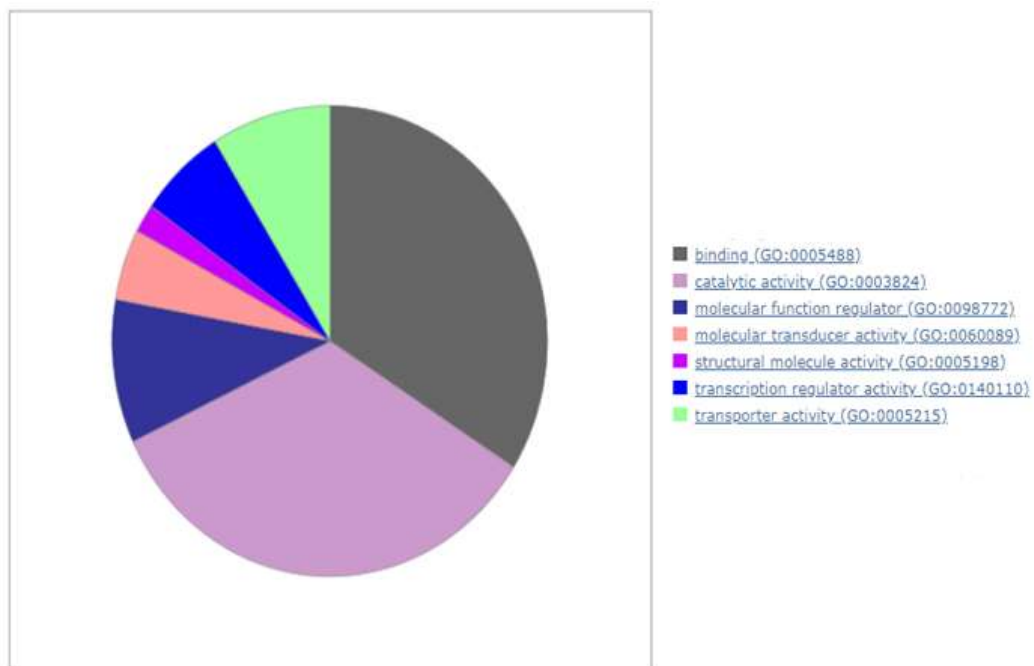


Fig. 2. The Gene Ontology classification of the molecular function, the color guide along the graph shows the details of the types of molecular function

شکل ۲- دسته‌بندی هستی‌شناسی ژنی بر اساس عملکرد مولکولی، راهنمای رنگی کنار نمودار، جزئیات انواع عملکرد مولکولی را نشان می‌دهد

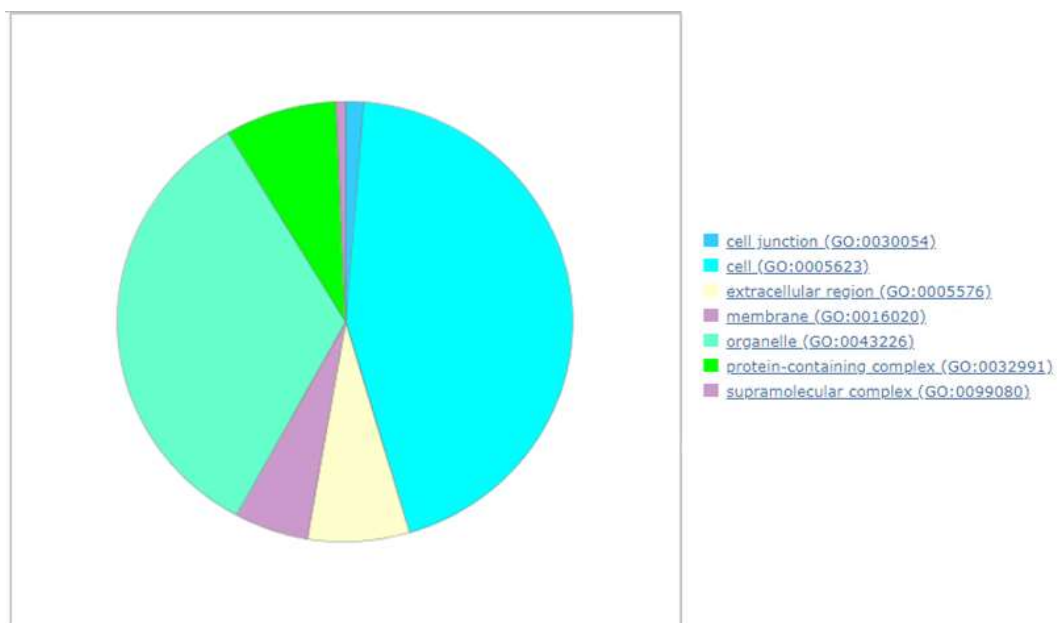


Fig. 3. The Gene Ontology classification of the cellular component, the color guide along the graph shows the details of the types of cellular component

شکل ۳- دسته‌بندی هستی‌شناسی ژنی بر اساس اجزای سلولی، راهنمای رنگی کنار نمودار، جزئیات انواع اجزای سلولی را نشان می‌دهد

نتیجه‌گیری کلی

در این پژوهش، کارآیی روش‌های بیز A و B جهت شناسایی مناطق ژنومی و ژن‌های کاندیدای مرتبط با وزن تخم مرغ در سنین مختلف بررسی شد. روش بیز A در مقایسه با روش بیز B، مناطق ژنومی مرتبط با صفات وزن تخم مرغ 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 زیستی ژن‌های کاندیدای شناسایی شده مرتبط با صفات مورد بررسی در این پژوهش، به نظر می‌رسد این ژن‌ها در بروز فنوتیپی صفات مرتبط با وزن تخم مرغ در سنین

مختلف نقش ایفا می‌کنند. در نتیجه، می‌توان کارآیی روش بیز A برای پویش ژنومی صفات تولیدی را نیز مورد تأیید قرار داد. همچنین با بررسی چندشکلی موجود در ژن‌های کاندیدای شناسایی شده از روش بیزی مرتبط با وزن تخم مرغ، می‌توان از راه مطالعات آزمایشگاهی در نژادهای مرغ بومی، نتایج به‌دست آمده را برای مطالعات اصلاح نژادی استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از آقای دکتر نینگ یانگ به خاطر در اختیار گذاشتن داده‌های ژنوتیپی و رکوردهای فنوتیپی برای انجام پژوهش حاضر اعلام می‌دارند.

فهرست منابع

- Abasht B. and Lamont S. J. 2007. Genome-wide association analysis reveals cryptic alleles as an important factor in heterosis for fatness in chicken F₂ population. *Animal Genetics*, 38: 491-498.
- Atefi A., Shadparvar A. A. and Ghavi Hossein-Zadeh N. 2021. Accuracy of genomic evaluation considering the interaction effect between estimation method of marker effects, population structure, and genetic architecture of the trait. *Animal Production Research*, 10(2): 1-10. (In Persian).
- Azizpour N., Khaltabadi Farahani A. H., Moradi M. H. and Mohammadi H. 2020. Genome-wide association study based on gene-set enrichment analysis associated with milk yield in Holstein cattle. *Journal of Animal Science Researches*, 30(1): 79-91. (In Persian).
- Bain M. M., Nys Y. and Dunn I. C. 2016. Increasing persistency in lay and stabilising egg quality in longer laying cycles. What are the challenges? *British Poultry Science*, 57: 330-338.
- Browning B. L. and Browning S. R. 2009. A unified approach to genotype imputation and haplotype-phase inference for large data sets of trios and unrelated individuals. *American Journal of Human Genetics*, 84: 210-223.
- Colombani C., Legarra A., Fritz S., Guillaume F., Croiseau P., Ducrocq V. and 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.
- Coster A., Bastiaansen J. W., Calus M. P., van Arendonk J. A. and Bovenhuis H. 2010. Sensitivity of methods for estimating breeding values using genetic markers to the number of QTL and distribution of QTL variance. *Genetics Selection Evolution*, 42.
- Daetwyler H. D., Schenkel F. S., Sargolzaei M. and Robinson J. A. 2008. A genome scan to detect quantitative trait loci for economically important traits in Holstein cattle using two methods and a dense single nucleotide polymorphism map. *Journal of Dairy Science*, 91: 3225-3236.
- Daetwyler H. D., Pong-Wong R., Villanueva B. and Woolliams J. A. 2010. The impact of genetic architecture on genome-wide evaluation methods. *Genetics*, 185: 1021-1031.
- De los Campos G., Hickey J. M., Pong-Wong R., Daetwyler H. D. and Calus M. P. 2013. Whole genome regression and prediction methods applied to plant and animal breeding. *Genetics*, 193: 327-345.
- Fernando R. and Garrick D. 2009. GenSel-User Manual. Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes, 3rd Edition. Version 2.
- Guérin-Dubiard C., Pasco M., Mollé D., Désert C., Croguennec T. and Nau F. 2006. Proteomic analysis of hen egg weight. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54: 3901-3910.
- Hay E. H. and Roberts A. 2018. Genome-wide association study for carcass traits in a composite beef cattle Breed. *Livestock Science*, 213: 35-43.
- Habier D., Fernando R. L., Kizilkaya K. and Garrick D. J. 2011. Extension of the Bayesian alphabet for genomic selection. *BMC Bioinformatics*, 12: 1.
- Khan S., Wu S. B. and Roberts J. 2019. RNA-sequencing analysis of shell gland shows differences in gene expression profile at two time-points of eggshell formation in laying chickens. *BMC Genomics*, 20: 89.
- Khang N. T., Jennen D. G., Tholen E. and Tesfaye D. 2007. Association of the FADS2 gene with omega-6 and omega-3 PUFA concentration in the egg yolk of Japanese quail. *Animal Biotechnology*, 18: 189-201.

- Khaltabadi Farahani A. M., Mohammadi H. Moradi M. H. and Ghasemi H. A. 2020a. Identification of potential genomic regions for egg weight by a haplotype-based genome-wide association study using Bayesian methods. *British Poultry Science*, 26: 1-7.
- Khaltabadi Farahani A. M., Mohammadi H. and Moradi M. 2020b. Genome-wide association study using fix-length haplotypes and network analysis revealed new candidate genes for nematode resistance and body weight in Blackface lambs. *Annals of Animal Science*, 20: 445-464.
- Lin R. and Yin G. 2015. Bayes factor and posterior probability: Complementary statistical evidence to pvalue. *Contemporary Clinical Trials*, 44: 33-35.
- Liu Z., Sun C., Yan Y., Li G., Wu G. and Liu A. 2018. Genome-wide association analysis of age-dependent egg weights in chickens. *Frontiers in Genetics*, 3: 9.
- Mann K. 2007. The chicken egg white proteome. *Proteomics*, 7: 3558-3568.
- Matsui S. and Takahashi H. 2017. Is egg flavour changeable by chicken breeding? Association of chicken fatty acid desaturase 1 gene single-nucleotide polymorphisms with egg fatty acid profiles and flavour in a Japanese hybrid chicken. *Cogent Food and Agriculture*, 3: 1287812.
- Meuwissen T., Hayes B. and Goddard M. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157: 1819-1829.
- Meuwissen T., Solberg T. R., Shepherd R. and Woolliams J. A. 2009. A fast algorithm for BayesB type of prediction of genome-wide estimates of genetic value. *Genetics Selection Evolution*, 41: 50-63.
- Mohammadi H., Rafat S. A., Moradi Shahrabak H., Shodja J. and Moradi M. H. 2020. Genome-wide association study and gene ontology for growth and wool characteristics in Zandi sheep. *Journal of Livestock Science and Technologies*, 8(2): 45-55.
- Nangsuay A., Ruangpanit Y., Meijerhof R. and Attamangkune S. 2011. Yolk absorption and embryo development of small and large eggs originating from young and old breeder hens. *Poultry Science*, 90: 2648-2655.
- Peters S., Kizilkaya K., Garrick D., Fernando R., Reecy J., Weaber R., Silver G. and Thomas M. 2012. Bayesian genome-wide association analysis of growth and yearling ultrasound measures of carcass traits in Brangus heifers. *Journal of Animal Science* 90: 3398-3409.
- Rikimaru K., Egawa Y., Yamaguchi S. and Takahashi H. 2016. Association of chicken fatty acid desaturase 1 and 2 gene single nucleotide polymorphisms with the fatty acid composition of thigh meat in Japanese Hinai-dori crossbred chickens. *Journal of Fisheries and Livestock Production*, 4: 202.
- Qiu F., Xie L., Ma J. E., Luo W., Zhang L., Chao Z., Chen S., Nie Q., Lin Z. and Zhang X. 2017. Lower expression of SLC27A1 enhances intramuscular fat deposition in chicken via down-regulated fatty acid oxidation mediated by CPT1A. *Frontiers in Physiology*, 29: 449.
- Sallam A. M., Zare Y., Alpay F., Shook G. E., Collins M. T., Alsheikh S., Sharaby M. and Kirkpatrick B. W. 2017. An across-breed genome wide association analysis of susceptibility to paratuberculosis in dairy cattle. *Journal of Dairy Research*, 1: 61-67.
- Solberg T. R., Sonesson A. K., Woolliams J. A. and Meuwissen T. H. E. 2008. Genomic selection using different marker types and densities. *Journal of Animal Science*, 86: 2447-2454.
- Waide E. H., Tuggle C. K., Serão N. V., Schroyen M., Hess A., Rowland R. R., Lunney J. K., Plastow G. and Dekkers J. C. 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.
- Wolc A., Arango J., Settar P., Fulton J. E., O'Sullivan N. P. and Dekkers J. C. M. 2018. Genome wide association study for heat stress induced mortality in a white egg layer line. *Poultry Science*, 98: 92-96.
- Wolc A., Arango J., Settar P., Fulton J. E., O'sullivan N. P. and Preisinger R. 2012. Genome-wide association analysis and genetic architecture of egg weight and egg uniformity in layer chickens. *Animal Genetics*, 43: 87-96.
- Xue Q., Zhang G., Li T., Ling J., Zhang X. and Wang J. 2017. Transcriptomic profile of leg muscle during early growth in chicken. *PLoS One*, 3: e0173824.
- Yin Z., Lian L., Zhu F., Zhang Z. H., Hincke M., Yang N. and Hou Z. C. 2019. The transcriptome landscapes of ovary and three oviduct segments during chicken (*Gallus gallus*) egg formation. *Genomics*, 18: 30581-30590.
- Yuan J., Sun C., Dou T., Yi G., Qu L., Qu L., Wang K. and Yang N. 2015. Identification of promising mutants associated with egg production traits revealed by genome-wide association study. *PLoS One*, 10: e0140615.
- Zhu S. K., Tian Y. D., Zhang S., Chen Q. X., Wang Q. Y., Han R. L. and Kang X. T. 2014. Adjacent SNPs in the transcriptional regulatory region of the FADS2 gene associated with fatty acid and growth traits in chickens. *Genetics and Molecular Research*, 2: 3329-3336.