

## مقایسه صحت بر آورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی صفات ایمنی با روش‌های مختلف بیزی

### Comparison of accuracy of genomic breeding values for immunity characters by different Bayesian approaches

بتول اصغری اسفدن<sup>۱</sup>، غلامرضا داشاب<sup>\*</sup>

۱- به‌ترتیب دانشجوی دکتری، استادیار، اصلاح نژاد دام، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

Asghari B<sup>1</sup>, Dashab GR<sup>\*1</sup>

1- PhD Student, Assistant Professor, of Animal Breeding, Department of Animal Science, Collage of Agriculture, University of Zabol, Zabol, Iran

\* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: dashab@uoz.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۹۵/۱۲/۴ - تاریخ پذیرش: ۹۷/۷/۱۵)

#### چکیده

هدف از این مطالعه ارزیابی صحت مکان‌یابی QTL و پیش‌بینی‌های ژنومی سه صفت ایمنی شامل تعداد سلول‌های B، CD4 و CD8 بر اساس دو روش آمای بیزی شامل بیز  $C\pi$  و لاسو و GBLUP بر روی ۱۰۹۴ موش هتروژنوس بود. داده‌های ژنوتیپی متشکل از ۱۰۹۴ حیوان با ۱۲۲۲۶ جایگاه‌های چندشکلی تک نوکلئوتیدی (SNPs) بر روی ۱۹ کروموزوم اتوزومی بعد از کنترل کیفیت داده‌های SNPs برای نرخ خوانش به ازای هر فرد و SNP و حداقل فراوانی آلی بودند. از هفت مدل آماری با در نظر گرفتن اثرات افزایشی و غالبیت نشانگرها و هم‌چنین آثار پلی‌ژنیک حیوان برای برآورد اثر SNPs و پیش‌بینی مؤلفه‌های واریانس استفاده شد. اثر SNPها با روش بنفرونی تصحیح شد و صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی با روش cross-validation ارزیابی شدند. مکان‌یابی نهایی جایگاه‌های کنترل‌کننده صفات کمی با هفت مدل و سه روش آماری برای سه صفت تعداد سلول‌های B، CD4 و CD8 به ترتیب ۱۰، ۶ و ۷ QTL را بر روی کروموزوم‌های ۱، ۳، ۵، ۷، ۸، ۹، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۷ و ۱۸ نشان داد. نتایج این مطالعه نشان داد که افزودن آثار افزایشی و غالبیت نشانگرها به همراه اثر پلی‌ژنیک حیوان منجر به افزایش صحت پیش‌بینی می‌شود. هم‌چنین، روش آماری نیز یکی از عامل‌های مؤثر در صحت پیش‌بینی‌های ژنومیک هستند. بالاترین پیش‌بینی ژنومیک برای تمام صفات مربوط به مدل ۷ و روش بیز لاسو بود. تفاوت بین روش‌های آماری مربوط به پس‌زمینه ژنتیکی و هم‌چنین فرضیاتی است که برای میزان تنوع آثار نشانگرها در نظر گرفته می‌شود.

#### واژه‌های کلیدی

آثار غالبیت  
پیش‌بینی ژنومی  
روش‌های آماری  
صفات ایمنی  
مکان‌یابی

## مقدمه

عفونی و داخل سلولی را از بین می برد و باعث مرگ این سلول ها می شود.

از طرفی دیگر با نگاهی گذرا به انواع عوامل آسیب زای میکروبی متوجه می شویم که آن ها انگل خارج سلولی و یا داخل سلولی هستند. بنابراین، مقابله با آثار زیانبار آن ها برای بدن نیز متفاوت خواهد بود و برای شناسایی آن ها باید تمهیدات متفاوتی را به کار گرفت. سیستم ایمنی برای این منظور دو مسیر متفاوت آماده سازی آنتی ژن را ایجاد کرده است که احتیاج به انواع مختلف مولکول های MHC برای همراهی نیز دارد، به همین دلیل جایگاه ژنی متفاوت و یا گروه مختلف از مولکول های MHC در بدن ایجاد شده است که آن ها را در دو گروه مولکول های سازگار بافتی اصلی کلاسیک نوع I و II طبقه بندی کرده اند. در کلاس I مولکول های MHC، همبستگی قوی بین بروز CD8 بر روی سلول های T و اختصاصی بودن این سلول ها برای پپتیدهایی که به کلاس I مولکول های MHC متصل شده اند، نقش کوفاکتوری CD8 را برای عملکرد این مولکول ها و لمفوسیت T کمک کننده نشان می دهد. از طرف دیگر در کلاس نوع II این مولکول ها نیز، همبستگی بین بروز CD4 بر روی سلول های T و اختصاصی بودن این سلول ها برای مولکول های MHC، نقش واسطه ای CD4 را برای سلول های T کمک کننده نشان می دهد.

عوامل متعددی از جمله ژنتیکی، محیطی، سن، تغذیه، فیزیولوژی بدن و عوامل میکروبی باعث تغییر و تعدیل مکانیسم های ایمنی می شوند (Lamont and Dietert 1990). به طور کلی انتخاب در بهبود صفات تولیدی با افزایش حساسیت به بیماری های عفونی همراه شده است. هر چند به طور گسترده از واکسن و دارو جهت پیشگیری و درمان استفاده می شود، ولی هزینه بالا، سازگاری میکروارگانیسم ها به داروها، باعث ناکارآمدی آن ها شده است. از این رو بهبود مقاومت به بیماری حائز اهمیت بوده که انتخاب ژنتیکی از راهکارهای مؤثر و پایدار برای دستیابی به این هدف می باشد (Gavora 1990).

فن آوری ژنومی کنونی، انقلابی در توانایی حل و فصل بیماری ها ایجاد کرده است که با روش های انتخاب کلاسیک امکان پذیر نبوده و هم چنین باعث شده تا جایگاه های ژنومی ناشناخته، ژن ها، پروتئین ها و مسیرهای درگیر در فرآیند خاص ایمنی شناسایی

عملکرد سیستم ایمنی برای سلامت، حیاتی است و اختلال در آن زمینه ایجاد بخش بزرگی از بیماری ها است. پاسخ ایمنی را می توان به طور سنتی به دو گروه پاسخ ایمنی ذاتی و اختصاصی تقسیم بندی کرد، هر چند تداخل در عمل نیز در بین آن ها مشاهده می شود. پاسخ های ایمنی ذاتی یک مکانیسم دفاعی سریع می باشند که در عرض چند دقیقه پس از تماس با پاتوژن ایجاد می شوند و شامل التهاب، تکمیل و فعال سازی فاگوسیتوز و تخریب پاتوژن هستند و در مقابل، پاسخ ایمنی اختصاصی ممکن است، چندین روز به طول انجامد و به دنبال اولین برخورد مؤثر با پاتوژن ها، سلول های B و T با شناسایی آنتی ژن ها منجر به تولید یک آنتی بادی خاص همراه با بکارگیری سلول های T کمک کننده می شوند (Julian and Knight 2013).

از طرف دیگر این سلول ها نمی توانند آنتی ژن را در حالت آزاد یا محلول شناسایی کنند، بلکه فقط بخشی از آنتی ژن های پروتئینی را شناسایی می کنند که به طور غیرکوالان به فرآورده های ژن سازگار بافتی اصلی MHC<sup>1</sup> متصل شده باشند. بنابراین، مولکول های MHC نه تنها به طور انتخابی شاخص های آنتی ژنی را به لمفوسیت T عرضه می کنند، بلکه بخشی از مجموعه ای که باید به طور اختصاصی مورد شناسایی لمفوسیت T قرار گیرد، می باشند. لمفوسیت های T بر اساس نشانگر سطحی شان به دو گروه عمده لمفوسیت های T با نشانگر CD4<sup>2</sup> و لمفوسیت T با نشانگر CD8<sup>3</sup> تقسیم می شوند. لمفوسیت با نشانگر CD4 را عموماً با عنوان سلول های T کمک کننده یا T helper و سلول های T با نشانگر CD8 را با عنوان لمفوسیت های T کشنده می شناسند که این دو گروه نقش مهمی را در دفاع بدن علیه بسیاری از عوامل عفونی مانند باکتری ها، قارچ ها و حتی عوامل غیرعفونی بر عهده دارند. سلول های T helper عمدتاً با فعال کردن لمفوسیت های B و یا ماکروفاژها سبب از بین بردن عوامل عفونی شده و سلول های CD8 مستقیماً سلول های سرطانی یا سلول های آلوده به عوامل

<sup>1</sup> Major histocompatibility complex

<sup>2</sup> Cluster of differentiation 4

<sup>3</sup> Cluster of differentiation 8

و داده‌های ژنومیک ارزش‌های ژنتیکی صفات کمی را پیش‌بینی می‌کنند. هنوز هیچ روش آماری مناسبی در این خصوص معرفی نشده است و چالش‌های اساسی مانند افزایش تعداد پارامترهای برآورد شده (تأثیر نشانگرهای متراکم،  $p$ ) در مقایسه با تعداد مشاهدات ( $n$ ) در این حوزه از دانش وجود دارد، از این رو در حل معادلات چند مجهولی به علت زیاد شدن تعداد مجهولات و محدود بودن تعداد معادلات، مشکل معکوس کردن ماتریس‌های ضرایب در روش‌های آماری مانند روش حداقل مربعات معمولی<sup>۳</sup> پیش می‌آید، به طوری که معکوس کردن مستقیم این ماتریس‌ها امکان‌پذیر نیستند. به منظور فائق آمدن بر این مشکل، استفاده از ژنومیک<sup>۴</sup> GBLUP (Wimmer et al. 2009; De los Campos et al. 2013; De los Campos et al. 2013) و رگرسیون ریج<sup>۵</sup> RRBLUP (De los Campos et al. 2009) Bayes A، (Meuwissen et al. 2001) و روش‌های جریمه‌ای همراه با انتخاب متغیر مانند Bayes B (Meuwissen et al. 2001) و Bayes Cπ (Habier et al. 2011)، بیز (Park et al. 2001) LASSO (De los Campos et al. 2008) و روش‌های ناپارامتری (De los Campos et al. 2009) و نیمه پارامتری (Gianola et al. 2006) در این خصوص پیشنهاد شده است.

متوسط دقت پیش‌بینی ژنومی برای صفات تولید شیر، تولید پروتئین، تولید چربی و هم‌چنین شمار سلول‌های سماتیک در گاو هلشتاین ایران با روش GBLUP و بیز B به ترتیب ۰/۵۷ و ۰/۶۲ گزارش شدند (Mohammadi et al. 2016). برتری روش بیز B نسبت به GBLUP از سوی (Clark et al. 2011) در یک مطالعه شبیه‌سازی شده گزارش شده است و این محققین وجود ژن‌های بزرگ‌اثر در معماری ژنتیکی صفات را عاملی برای افزایش این برتری عنوان کردند.

(Teimurian et al. 2015) در طی تحقیقی با داده‌های شبیه‌سازی شده گزارش کردند که روش‌های بیزی نسبت به GBLUP از دقت برآورد بیشتری برخوردار هستند و در بین روش‌های بیزی صحت برآوردها در روش بیز Cπ و بیز LASSO نسبت به بیز B

شوند (Julian and Knight 2013). هم‌چنین، ارزیابی ژنتیکی و برآورد ارزش‌های اصلاحی یکی از اساسی‌ترین ارکان برنامه‌های اصلاح نژادی جهت بهبود ژنتیکی می‌باشد. نیاز اساسی در برآورد صحیح ارزش‌های اصلاحی، وجود رکوردهای دقیق صفات مورد نظر است (Julian and Knight 2013). همواره تلاش در راستای کاهش فاصله نسلی و به تبع هزینه‌های ناشی از این کاهش مورد توجه پژوهشگران اصلاح نژاد بوده است که استفاده از روش‌های نوین ژنتیکی گامی بلند در رسیدن به این هدف می‌باشد. یکی از روش‌هایی که امروزه برای دستیابی به این هدف توسعه یافته انتخاب ژنومی می‌باشد. برای برآورد ارزش‌های اصلاحی در انتخاب ژنومی، دو دیدگاه ارائه شده است. در نخستین دیدگاه، فرض بر آن است که تمامی چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی بر واریانس صفت مؤثرند. در این روش‌ها از ماتریس خویشاوندی نشانگری به جای ماتریس خویشاوندی شجره‌ای استفاده می‌شود (Hayes et al. 2009). در دیدگاه دوم، فرض بر آن است که تنها برخی از چندشکلی‌های تک‌نوکلئوتیدی بر صفت اثر دارند و صفت دارای مدل ژنتیکی ژن‌های عمده اثر می‌باشد. روش انتخاب ژنومیک در حدود ۹۲ درصد در هزینه‌های اصلاح نژادی صرفه‌جویی کرده است و فاصله نسل را نیز به‌طور چشم‌گیری کاهش می‌دهد و بدین ترتیب منجر به پیشرفت ژنتیکی به میزان دو برابر می‌شود (Schaeffer 2006).

مهم‌ترین فاکتور در انتخاب ژنومی صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی است. تاکنون شیوه‌های متفاوتی از به‌کارگیری اطلاعات ژنومی در برآورد ارزش اصلاحی ارائه شده است (De los Campos et al. 2009; Karimi et al. 2014). از عوامل مؤثر بر صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومیک می‌توان به وراثت‌پذیری صفت، تعداد افراد جمعیت مرجع، توزیع فراوانی آللی، تعداد نسل‌های جمعیت مرجع<sup>۱</sup> و تأیید<sup>۲</sup>، نوع و تراکم نشانگرها معماری ژنتیکی صفت کمی (نظیر توزیع تأثیرات ژنی، تعداد QTLها) و روش آماری استفاده در پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومیک اشاره کرد (De los Campos et al. 2013). ارزیابی‌های ژنتیکی به کمک کل ژنوم، با ترکیب روش‌های آماری

<sup>3</sup> Ordinary least square

<sup>4</sup> Penalized or shrinkage methods

<sup>5</sup> Genomic-best linear unbiased prediction

<sup>6</sup> Ridge regression-blup

<sup>1</sup> Training set

<sup>2</sup> Validation set

افزایشی و غالبیت)، با و بدون در نظر گرفتن آثار پلی‌ژنیک حیوان در قالب ۷ مدل انجام شد که مدل آماری آن‌ها به شرح ذیل می‌باشد:

$$Y=1\mu+F_{xi}+ A + e \quad (1)$$

$$Y=1\mu+ F_{xi}+ SNP_D + e \quad (2)$$

$$Y=1\mu+ F_x+ SNP_A + e \quad (3)$$

$$Y=1\mu+ F_{xi}+ SNP_A+ SNP_D + e \quad (4)$$

$$Y=1\mu+ F_{xi}+ A+ SNP_A + e \quad (5)$$

$$Y=1\mu+ F_{xi}+ A+SNP_D+ e \quad (6)$$

$$Y=1\mu+ F_{xi}+ A+SNP_D+ SNP_A+e \quad (7)$$

در رابطه‌های بالا،  $Y$  بردار رکوردهای فنوتیپی صفات ایمنی شامل تعداد سلول‌های  $B$ ،  $CD4$  و  $CD8$  می‌باشد؛  $\mu$  بردار میانگین کل؛  $F_{xi}$  بردار آثار ثابت شامل جنس حیوان، فصل و ماه تولد هستند؛  $A$  ماتریس اثر پلی‌ژنتیک حیوان؛  $SNP_A$  ماتریس آثار افزایشی نشانگرها؛  $SNP_D$  ماتریس آثار غالبیت نشانگرها و  $e$  ماتریس خطای باقیمانده می‌باشند. جهت برآورد مؤلفه‌های واریانس، مکان‌یابی جایگاه‌های ژنی کنترل‌کننده صفات کمی و صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی سه روش آماری متفاوت در برآورد آثار نشانگری مورد مقایسه قرار گرفتند:

روش بهترین پیش‌بینی ناریب خطی ژنوم (GBLUP). در این روش با استفاده از رابطه زیر برای پیش‌بینی ارزش اصلاحی ژنومی، استفاده شد (VanRaden 2008):

$$y=1_n\mu + Zg+ e \quad (A)$$

در این رابطه  $y$  بردار ارزش‌های فنوتیپی،  $\mu$  میانگین فنوتیپی،  $g$  بردار ارزش‌های اصلاحی ژنومی،  $e$  بردار تأثیرات تصادفی باقیمانده،  $Z$  ماتریس ضرایب که مشاهدات را به بردارهای ارزش‌های اصلاحی مرتبط می‌کند و  $1_n$  نیز بردار واحد می‌باشد. در این مدل اثر نشانگرها به صورت تصادفی با واریانس یکسان در نظر گرفته شد. همچنین، در این مدل فرض می‌شود  $(g \sim N(0, G\sigma_g^2)$  و  $e \sim N(0, R\sigma_e^2)$  که  $R$  ماتریس قطری،  $\sigma_e^2$  ماتریس باقی‌مانده،  $\sigma_g^2$  ماتریس ژنتیکی افزایشی و  $G$  ماتریس روابط خویشاوندی ژنومی می‌باشند.

روش‌های بیزی: مدل آماری در تمام روش‌های بیزی که در ادامه به‌طور مختصر توضیح داده خواهد شد، به‌صورت رابط زیر است:

و مخصوصاً بیز  $A$  بیشتر بوده است. نتایج مطالعات انتخاب ژنومی با داده‌های واقعی، نشان می‌دهد که برای صفاتی مانند چربی شیر که تحت تاثیر ژن‌های بزرگ اثر (DGAT1) است، نتایج روش‌های بیز  $B$  و  $A$  بهتر از روش GBLUP است، ولی برای صفاتی مانند پروتئین شیر که اکثر واریانس صفت با ژن‌های اثر جزئی کنترل می‌شود و معماری ژنتیکی آن از مدل بی‌نهایت جایگاه (Infinitesimal model) تبعیت می‌کند عملکرد روش‌های بیزی و GBLUP تقریباً مشابه است.

بنابر مطالعات انجام شده، پیشنهاد شده است که به‌دلیل متفاوت بودن معماری ژنتیکی صفات کمی، انتخاب مناسب‌ترین روش ارزیابی بایستی بر مبنای معماری ژنتیکی صفت بررسی شده صورت گیرد (De los Campos et al. 2013; Wimmer et al. 2013). از این رو هدف از انجام تحقیق حاضر، شناسایی جایگاه‌های کنترل‌کننده صفات ایمنی در یک جمعیت هیبرید موش با در نظر گرفتن آثار افزایشی و غالبیت نشانگرها و همچنین مقایسه روش‌های آماری GBLUP، بیز  $Bayes C\pi$  و بیز LASSO در پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومیک و صحت برآوردها می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

در تحقیق حاضر از رکوردهای فنوتیپی تصحیح‌شده مربوط به صفات ایمنی از جمله تعداد سلول‌های  $B$ ،  $CD4$  و  $CD8$  در موش استفاده شد که اندازه‌گیری این سلول‌ها بر پایه روش فلوسیتومتری بود. برای دستیابی به اطلاعات رکوردهای فنوتیپی از سایت (<http://mus.well.ox.ac.uk/mouse/HS>)، استفاده شد و مجموع رکوردهای فنوتیپی ۱۰۹۴ رکورد بودند.

اطلاعات ژنوتیپی بعد از ویرایش مشتمل بر ۱۲۲۲۶ نشانگر SNP یک طرح تلاقی ناتنی پدری در جمعیت موش‌های هیبرید بود که بر روی ۱۹ کروموزوم اتوزومی توزیع شده‌اند. برای دستیابی به اطلاعات رکوردهای ژنوتیپی از سایت (<http://mus.well.ox.ac.uk/mouse/HS>) استفاده شد.

مکان‌یابی صفات ایمنی و همچنین برآورد مؤلفه‌های واریانس و ارزش اصلاحی ژنومی با توجه به در نظر گرفتن آثار نشانگری

در معادله فوق  $\lambda$  ناشناخته فرض شده است و به آن توزیع گاما با پارامتر شکل  $\lambda$  و مقیاس  $\tau$  اختصاص داده می‌شود. جهت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی، آثار نشانگری، مکان‌یابی جایگاه‌های ژنی کنترل‌کننده صفات کمی و برآورد صحت ارزیابی‌ها در هر مرحله و بر اساس روش‌های آماری ذکر شده، از نرم‌افزار GS3 (Legarra et al. 2012) استفاده شد. لازم به ذکر است که جهت کنترل خطای نوع اول در برآورد آثار نشانگری از شاخص Bonferroni و در سطح احتمال ۰/۰۱ درصد استفاده شد. صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی با روش cross-validation و تفکیک جمعیت به دو گروه تست (Train) و اعتبار (Valid) انجام شد.

### نتایج و بحث

مکان‌یابی جایگاه‌های ژنی کنترل‌کننده صفات ایمنی با در نظر گرفتن آثار افزایشی و غالبیت نشانگرها در قالب ۷ مدل و بر اساس سه روش آماری LASSO، Bayes C $\pi$  و GBLUP مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن‌ها هم‌پوشانی زیادی داشتند. با این حال، واضح‌ترین مکان‌های QTL شناسایی شده و معنی‌دار در هر سه روش آماری مورد استفاده، مدل با آثار افزایشی نشانگرها بود که نتایج آن‌ها برای سه صفت مرتبط با ایمنی موش و سه روش آماری در شکل‌های ۱، ۲ و ۳ نشان داده شده است. در مدل افزایشی نشانگرها و با روش آماری بیز LASSO برای صفت B cell، تعداد ۱۰ QTL معنی‌دار شناسایی شدند که بر روی کروموزوم‌های ۱، ۳، ۵، ۷، ۸، ۹، ۱۲، ۱۴، ۱۷ و ۱۸ و به ترتیب در موقعیت‌های ۵۵/۱۴، ۷۴/۵۱، ۷۶/۰۲، ۶۷/۱۴، ۲۱/۱۴، ۷۷/۶۸، ۴۸/۱۵، ۰/۹۶، ۷/۲۰، ۵/۳۴ و ۲۳/۶۶ قرار داشتند (شکل ۱). هم‌چنین، برای صفات CD4 و CD8 نیز به ترتیب تعداد ۷ و ۶ QTL معنی‌دار با روش آماری بیز LASSO در مدل با اثر افزایشی نشانگرها شناسایی شد (شکل ۱) که برای صفت CD4 این QTL‌های معنی‌دار به ترتیب روی کروموزوم‌های ۱، ۷، ۱۴، ۱۶ و ۱۸ و در موقعیت‌های ۷۹/۱۰، ۲۱/۱۴، ۷/۵۱، ۳۴/۲۹ و ۲۳/۶۶ قرار داشتند.

$$y_i = \mu + \sum_{j=1}^m X_{ij} b_j + e_i \quad (9)$$

در رابطه بالا،  $y_i$  مقدار مشاهده  $i$ م،  $\mu$  عرض از مبدا،  $X_{ij}$  ژنوتیپ‌های نشانگری است که دارای عناصر صفر، یک و دو هستند،  $b$  اثر نشانگری و  $e$  اثر باقی‌مانده است. توزیع چگالی احتمال توأم پیشین مجهولات رابطه بالا به صورت رابطه زیر است:

$$p(\mu, b, \sigma^2 | df, S, \omega) \propto \left\{ \prod_{j=1}^m p(b_j | \theta_{b_j}, \sigma^2) p(\theta_{b_j} | \omega) \right\} X^{-2}(\sigma^2 | df, S)$$

توزیع پیشین یکنواخت برای  $\mu$ ،  $(\sigma^2 | df, S)$  توزیع کای اسکور مقیاس‌دار برای واریانس باقی‌مانده با درجه آزادی  $df$  و  $S$  پارامتر مقیاس است  $P(b_j | \theta_{b_j}, \sigma^2)$  توزیع پیشین ژامین نشانگر را نشان می‌دهد که در آن برداری از پارامترهاست که نوع توزیع پیشین در نظر گرفته را برای تأثیرات نشانگری مشخص می‌کند.  $P(\theta_{b_j} | \omega)$  توزیع پیشین در نظر گرفته برای  $\omega$  و  $\theta_{b_j}$  پارامتری می‌باشد که این نوع توزیع را مشخص می‌کند. توزیع پسین ناشناخته‌های مدل به صورت رابطه زیر است:

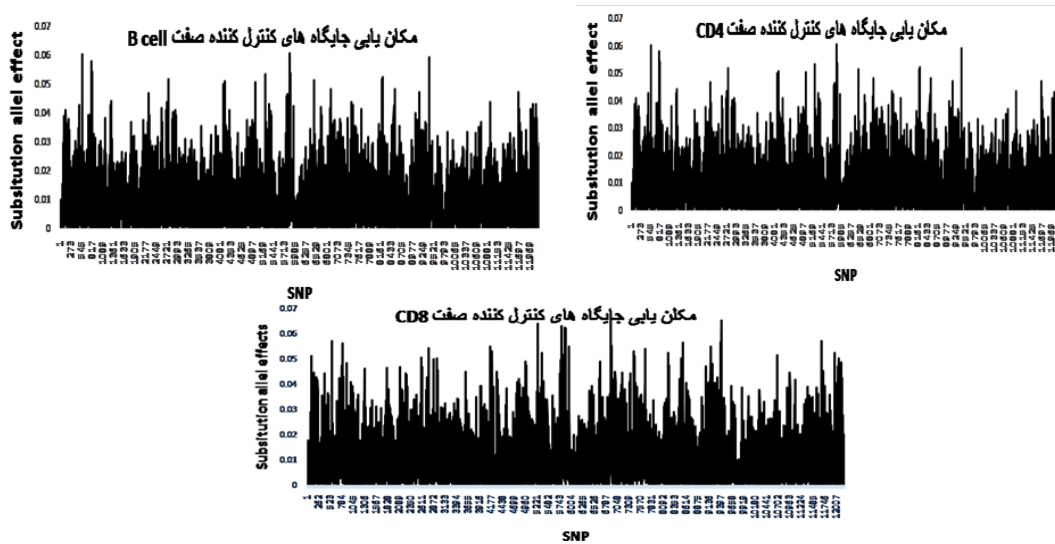
$$p(\mu, b, \sigma^2 | y, df, S, \omega) \propto \prod_{i=1}^n N(y_i | \mu + \sum_{j=1}^m X_{ij} b_j, \sigma^2) \times \left\{ \prod_{j=1}^m p(b_j | \theta_{b_j}, \sigma^2) p(\theta_{b_j} | \omega) \right\} X^{-2}(\sigma^2 | df, S)$$

تفاوت اصلی روش‌های بیزی در انتخاب توزیع پیشین برای تأثیر نشانگری است. در ادامه برای هر روش شکل توزیع پیشین شرح داده خواهد شد.

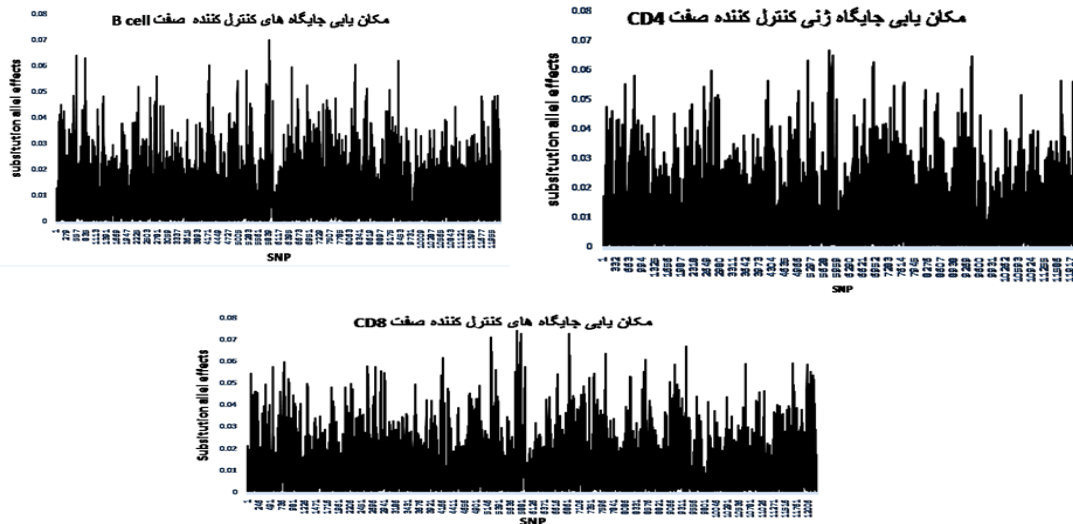
بیز  $C\pi$  (Bayes  $C\pi$ ) بیز  $C\pi$  شکلی از بیز B است و در برخی از مقالات به‌عنوان بیز  $C\pi$  شناخته می‌شود که فقط به جای این‌که از توزیع پیشین  $t$  برای آثار نشانگری استفاده کند از توزیع نرمال استفاده می‌شود و از این رو توزیع پسین هم مزدوج و نرمال اس (Habier et al. 2011).

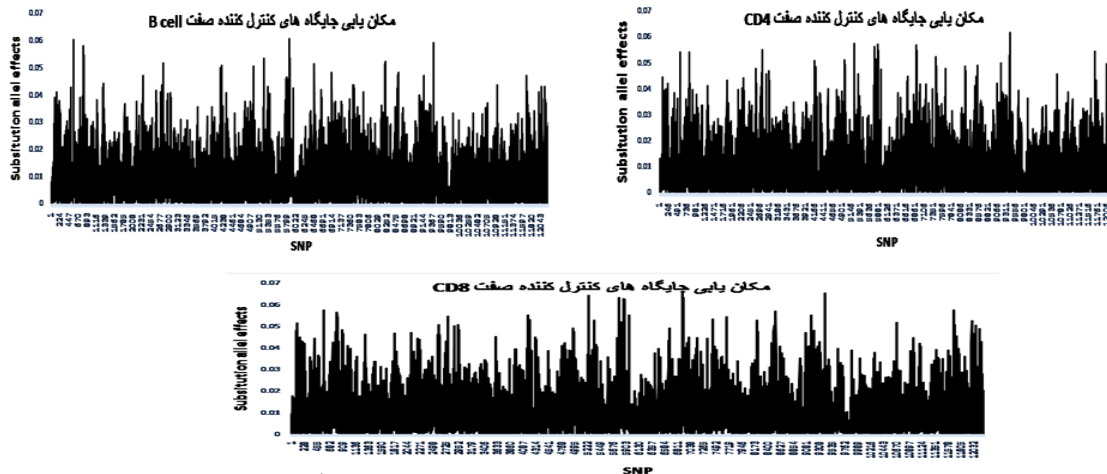
بیز  $L \otimes$  (Bayes L) در روش بیز L که بیز LASSO هم نامیده می‌شود، تابع چگالی احتمال پیشین نمایی دوگانه به تأثیرات نشانگری اختصاص داده شده است و به صورت زیر است.

$$DE(b_j | \lambda, \sigma_e^2) = \int N(b_j | 0, \sigma_e^2 \tau_j^2) \text{Exp} \left[ \tau_j^2 | \frac{\lambda^2}{2} \right] \partial \sigma_{b_j}^2 \quad (12)$$



شکل ۱- تعداد QTL های معنی دار با اثر افزایشی نشانگرها در صفات مختلف با روش آماری بیز LASSO





شکل ۳- تعداد QTL های معنی دار با اثر افزایشی نشانگرها در صفات مختلف با روش آماری GBLUP

ژنتیکی پس زمینه و فرضیاتی که برای واریانس آثار نشانگرها بر اساس نوع روش آماری در نظر گرفته می شود، عامل دیگری برای تفاوت در شناسایی تعداد QTL های معنی دار است که در این تحقیق تعداد QTL های معنی دار برای صفات مورد مطالعه با روش آماری بیز LASSO بیش تر از دو روش دیگر بود. مؤلفه های واریانس، وراثت پذیری افزایشی، غالبیت و کل برای صفات ایمنی مورد مطالعه در قالب مدل های مختلف با آثار پلی ژنیک حیوان و همچنین آثار نشانگرها اعم از اثر افزایشی و غالبیت نشانگرها در جدول ۱ آورده شده است. برای صفت B cell، بیش ترین مقدار واریانس افزایشی مربوط به مدل یک بود که فقط اثر افزایشی حیوان به عنوان عامل تصادفی تعریف شده است و بدین ترتیب تمام آثار افزایشی نشانگرها را با هم تجمیع نموده و کمترین مقدار آن نیز مربوط به مدل ۷ بود که در این مدل علاوه بر اثر افزایشی حیوان، آثار افزایشی و غالبیت نشانگرها به عنوان عامل تصادفی در برآوردها دخیل هستند (جدول ۱). هم چنین، بالاترین مقدار واریانس خطا نیز مربوط به مدل ۱ و کمترین مقدار واریانس خطا در هر سه روش آماری استفاده شده مربوط به مدل ۷ بود که علاوه بر آثار پلی ژنیک حیوان، آثار افزایشی و غالبیت نشانگر به عنوان آثار تصادفی در مدل وجود دارند و واریانس خطای سایر مدل ها در حد واسط قرار گرفت. مقدار وراثت پذیری بستگی به مقدار و نسبت واریانس های فنوتیپی و ژنتیکی دارد. زمانی که فقط اثر پلی ژنیک حیوان در مدل وجود دارد، مقدار

این QTL ها به ترتیب بر روی کروموزوم های ۱، ۳، ۸، ۹ و ۱۴ در موقعیت های ۵۵/۴، ۷۴/۵۱، ۱۵/۶۸، ۴۸/۷۷ و ۷/۸۴ قرار داشتند (شکل ۳). هم چنین، برای صفات CD4 و CD8 نیز به ترتیب تعداد ۶ و ۶ QTL های معنی دار در مدل با اثر افزایشی نشانگرها شناسایی شد که برای صفت CD4 این QTL های به ترتیب بر روی کروموزوم های ۱، ۳، ۷، ۹، ۱۴ و ۱۸ و در موقعیت های ۷۹/۱۲، ۷۴/۲۱، ۲۱/۱۴، ۶۴/۷۵، ۷/۵۱ و ۲۳/۶۶ قرار داشتند (شکل ۳). هم چنین، QTL های معنی دار برای صفت CD8 بر روی کروموزوم های ۱، ۳، ۶، ۷، ۱۴ و ۱۸ و در موقعیت های ۵۵/۱۴، ۷۴/۵۱، ۶۴/۷۱، ۲۱/۱۴، ۷/۵۱ و ۲۳/۶۶ قرار داشتند. شناسایی QTL های صفات کمی در گونه های اهلی به خصوص برای صفاتی که دارای ارزش اقتصادی هستند، موجب می شود تا دقت برآورد ارزش اصلاحی دامها افزایش و فاصله نسلی کاهش یابد که نتیجه آن افزایش سرعت پیشرفت ژنتیکی در این صفات است. هم چنین، شناسایی QTL موجب شناخت بیشتر ژن ها و علت تنوع صفات مهم دامها می شود (Calus et al. 2008). از طرفی دیگر، تعداد QTL های معنی دار بر اساس مدل و نوع روش آماری مورد محاسبه متفاوت می باشند. علت این تفاوت بستگی به در نظر گرفتن آثار تصادفی هم چون اثر افزایشی و غالبیت نشانگرها دارد که در شناسایی QTL های معنی دار تأثیرگذار هستند. در تحقیق حاضر نیز مدل با وجود اثر افزایشی نشانگری بهترین مدل برای شناسایی QTL های معنی دار بود. هم چنین، مدل

نتایج این تحقیق نشان داد برای تمام صفات مورد بررسی صحت برآورد ارزش اصلاحی در مدل ۷ بالاترین و در مدل ۲ کم‌ترین است. بدین ترتیب با کامل‌تر شدن مدل‌ها و اضافه کردن آثار پلی‌ژنی حیوان به علاوه آثار افزایشی و غالبیت نشانگرها، دقت برآوردها و مکان‌یابی جایگاه‌های کنترل‌کننده صفت افزایش یافت. روش‌های آماری مختلفی برای برآورد آثار نشانگرها و پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی در حیوانات پیشنهاد شده‌است که از جمله این روش‌ها می‌توان به روش حداقل مربعات، BLUP، بیز A، بیز B، بیز LASSO،  $C\pi$  و روش‌های نیمه پارامتریک اشاره کرد (Hayes et al. 2009). تفاوت این روش‌ها در مدل ژنتیکی پس زمینه و همچنین فرضیاتی است که برای واریانس آثار نشانگرها در نظر گرفته می‌شود. به گونه‌ای که اگر تعداد محدودی QTL بخش عمده‌ای از تنوع صفت را تحت تأثیر قرار دهند، استفاده از روش‌های بیزی باعث افزایش صحت ارزیابی‌ها می‌شود، ولی اگر تعداد زیادی QTL بر تنوع صفت مورد نظر مؤثر باشند روش‌های BLUP دارای مزیت‌های بیشتری هستند (Wimmer et al. 2013). در این تحقیق استفاده از روش بیز LASSO باعث بهبود مؤلفه‌های واریانس و ارزیابی‌های اصلاحی صفات مورد نظر شد، ولی مقادیر برآورد شده بر اساس این روش مشابه با روش GBLUP بود و دقت ارزیابی مشابهی داشتند. به طور کلی بیز LASSO به دلیل اینکه که توزیع واقعی‌تری (توزیع نمایی) برای آثار نشانگرها در نظر می‌گیرد، لذا مقادیر برآورد شده مقادیر واقعی‌تر و از دقت بالاتری برخوردار هستند.

افزایش صحت روش بیز  $C\pi$  برای صفت چربی شیر در گاو هلشتاین فرانسه توسط (Colombani et al. 2013) گزارش شده‌است. همچنین افزایش صحت برآوردهای روش‌های بیزی نسبت به روش GBLUP در جمعیت مرجع چند نژادی (هلشتاین و جرسی) توسط (Hayes et al. 2009) گزارش شده‌است. افزایش صحت برآورد ارزش ژنومی صفت چربی شیر با روش بیز B (Mohammadi et al. 2016) و با روش GBLUP (۰/۵۳) توسط (De Roos et al. 2011; Hayes et al. 2009) گزارش شد و این نتایج مشابه نتایج سایر محققین در روش‌های مختلف آماری استفاده شده در برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومیک هستند (De Roos et al. 2011; Hayes et al. 2009).

واریانس ژنتیکی حداکثر (مدل ۱) و مقدار وراثت‌پذیری نیز حداکثر است. مقادیر وراثت‌پذیری غالبیت نیز در این تحقیق برای تمام صفات و در تمام روش‌های آماری استفاده شده در این تحقیق بسیار کم بود که نشان‌دهنده سهم ناچیز اثر غالبیت بین آلل‌ها در صفات مورد مطالعه می‌باشد. مدل با اثر افزایشی نشانگرها و همچنین اثر غالبیت نشانگرها، کمترین مقدار توارث‌پذیری در بین مدل‌های به‌کار رفته در این تحقیق را نشان داد (جدول ۱). مؤلفه‌های واریانس برآورد شده از روش‌های مختلف آماری در این تحقیق دلالت بر شباهت بسیار زیاد دو روش بیز LASSO و GBLUP داشتند، ولی برآوردهای حاصل از روش بیز  $C\pi$  متفاوت از این دو روش بود که احتمالاً تفاوت‌ها مربوط به مدل ژنتیکی پس زمینه و همچنین فرضیاتی است که برای واریانس آثار نشانگرها در نظر گرفته می‌شود، هستند.

برای صفت CD4 نیز، بالاترین مقدار واریانس ژنتیکی مربوط به مدل ۱ و کمترین مقدار آن مربوط به مدل ۷ بود (جدول ۱) که مقدار آن در مدل‌های مختلف با توجه به در نظر گرفتن اثر افزایشی و غالبیت نشانگرها به‌عنوان عامل تصادفی در کنار اثر افزایشی حیوان، متفاوت است. با کامل‌تر شدن مدل، مقدار واریانس ژنتیکی حیوان کاهش یافت. بیش‌ترین مقدار واریانس خطا مربوط به مدل ۱ و کم‌ترین مقدار آن مربوط به مدل ۷ بود. به دلیل اینکه سهم عوامل ناشناخته مدل با ورود عوامل تصادفی (اثر افزایشی و غالبیت نشانگرها در کنار اثر افزایشی حیوان) بیشتر می‌شود، از این‌رو مقدار واریانس خطا کاهش خواهد یافت. مقادیر برآورد شده برای وراثت‌پذیری نیز در مدل ۱ بالاترین مقدار و در مدل ۴ کم‌ترین مقدار و برای سایر مدل‌ها در حد واسط قرار داشت. همچنین، مقادیر برآورد شده برای مؤلفه‌های واریانس و پارامترهای ژنتیکی با روش آماری بیز LASSO و روش GBLUP نزدیک بهم و متفاوت از روش بیز  $C\pi$  بود که علت این تفاوت را می‌توان به فرضیات متفاوتی که بر اساس نوع روش آماری برای آثار نشانگری در نظر گرفته می‌شود، نسبت داد. مقادیر و نسبت مؤلفه‌های واریانس و پارامترهای ژنتیکی برای صفت CD8 مشابه به سایر صفات بود (جدول ۱). صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی صفات ایمنی در قالب هفت مدل و سه روش آماری در جدول ۲ آورده شده‌است.



جدول ۱- مؤلفه های واریانس و پارامترهای ژنتیکی صفات تعداد B cell و نشانگرهای CD4 و CD8 در مدل ها و روش های مختلف آماری

مدل	مؤلفه های واریانس			$V_e$			$V_D$			$V_A$			$V_g$			مؤلفه های واریانس صفات			
	CD8	CD4	B cell	CD8	CD4	B cell	CD8	CD4	B cell	CD8	CD4	B cell	CD8	CD4	B cell				
1	-	-	-	0.56	0.57	0.58	467.28	349.13	272.48	-	-	-	-	-	-	601.34	480.24	380.84	GBLUP
	-	-	-	0.56	0.57	0.58	467.28	349.13	272.41	-	-	-	-	-	-	601.34	480.24	380.84	Bayes Cπ
	-	-	-	0.56	0.57	0.58	467.28	349.13	272.48	-	-	-	-	-	-	601.34	480.24	380.84	Bayes LASSO
2	8.35 <sup>e-10</sup>	9.14 <sup>e-10</sup>	2.13 <sup>e-13</sup>	-	-	-	957.17	740.83	577.51	0.000008	0.0000070	0.0000006	-	-	-	-	-	-	GBLUP
	5.58 <sup>e-10</sup>	1.30 <sup>e-10</sup>	1.14 <sup>e-10</sup>	-	-	-	930.65	765.14	597.13	0.0000005	0.0000001	0.0000089	-	-	-	-	-	-	Bayes Cπ
	8.35 <sup>e-10</sup>	9.34 <sup>e-09</sup>	9.007 <sup>e-07</sup>	-	-	-	956.87	741.83	577.51	0.000008	0.000007	0.00052	-	-	-	-	-	-	Bayes LASSO
3	-	-	-	2065 <sup>e-07</sup>	4.69 <sup>e-06</sup>	4.4 <sup>e-07</sup>	957.87	639.48	493.33	-	-	-	0.00025	0.003	0.00022	-	-	-	GBLUP
	-	-	-	1.19 <sup>e-03</sup>	3.65 <sup>e-08</sup>	3.50 <sup>e-07</sup>	833.42	639.93	485.13	-	-	-	0.10	0.00001	0.00001	-	-	-	Bayes Cπ
	-	-	-	4.57 <sup>e-04</sup>	4.69 <sup>e-06</sup>	5.06 <sup>e-06</sup>	830.51	639.48	493.33	-	-	-	0.0038	0.003	0.0025	-	-	-	Bayes LASSO
4	3.29 <sup>e-08</sup>	3.74 <sup>e-08</sup>	4.21 <sup>e-08</sup>	5.22 <sup>e-06</sup>	5.44 <sup>e-06</sup>	5.76 <sup>e-06</sup>	764.88	587.63	450.95	0.000026	0.000022	0.000019	0.004	0.0032	0.0026	-	-	-	GBLUP
	7.31 <sup>e-09</sup>	8.78 <sup>e-09</sup>	1.13 <sup>e-08</sup>	3.52 <sup>e-03</sup>	3.13 <sup>e-03</sup>	3.24 <sup>e-04</sup>	834.96	637.13	492.52	0.0000056	0.0000056	0.0000056	0.27	0.20	0.16	-	-	-	Bayes Cπ
	3.39 <sup>e-08</sup>	3.74 <sup>e-08</sup>	4.21 <sup>e-07</sup>	5.22 <sup>e-06</sup>	5.44 <sup>e-06</sup>	5.76 <sup>e-06</sup>	764.88	587.63	450.95	0.000026	0.000022	0.00019	0.004	0.0036	0.0026	-	-	-	Bayes LASSO
5	-	-	-	0.43	0.50	0.45	576.17	433.47	334.91	-	-	-	0.00037	0.00036	0.00036	442.82	433.47	279.91	GBLUP
	-	-	-	0.027	0.34	0.26	733.95	557.61	425.85	-	-	-	0.00052	0.00049	0.00057	273.15	190.55	149.77	Bayes Cπ
	-	-	-	0.43	0.44	0.45	576.17	433.47	334.91	-	-	-	0.00037	0.00036	0.00036	442.82	352.63	279.91	Bayes LASSO
6	2.44 <sup>e-07</sup>	3.4 <sup>e-08</sup>	3.88 <sup>e-08</sup>	0.43	0.45	-	575.24	432.42	333.87	0.00025	0.000024	0.000024	-	-	-	446.39	355.92	283.80	GBLUP
	2.10 <sup>e-09</sup>	2.10 <sup>e-09</sup>	6.12 <sup>e-08</sup>	0.50	0.41	-	356.21	416.26	320.77	0.0000015	0.0000001	0.0000001	-	-	-	356.21	294.75	238.50	Bayes Cπ
	2.34 <sup>e-08</sup>	3.04 <sup>e-08</sup>	3.88 <sup>e-09</sup>	0.43	0.45	-	575.34	432.42	333.87	0.000024	0.000024	0.0000024	-	-	-	446.39	355.92	283.80	Bayes LASSO
7	-	-	-	-	-	-	0.000036	0.000036	0.000003	0.000021	0.000021	0.000017	0.00054	0.00027	0.00040	1445.06	1110.48	859.28	GBLUP
	4.44 <sup>e-09</sup>	5.99 <sup>e-09</sup>	1.15 <sup>e-06</sup>	0.37	0.39	0.33	586.030	442.42	341.75	0.0000041	0.0000044	0.0000077	0.00042	0.00021	0.00059	358.16	291.20	169.40	Bayes Cπ
	-	-	-	-	-	-	0.0000036	0.0000036	0.000003	0.0000021	0.0000021	859.28	0.00054	0.00027	0.00007	1445.06	1110.48	0.00040	Bayes LASSO

$V_g$  واریانس پلی ژنیک حیوان،  $V_A$  واریانس ژنتیکی افزایشی نشانگرها،  $V_D$  واریانس ژنتیکی غالبیت نشانگرها،  $V_e$  واریانس باقیمانده،  $h^2_a$  وراثت پذیری افزایشی و  $h^2_d$  نسبت واریانس غالبیت هستند.

پایین نشانگری می شود، ولی در تراکم بالای نشانگر و یا زمانی که نشانگرها بخش بزرگی از واریانس صفت را به خود اختصاص می دهند، آثار پلی ژنیک به ندرت باعث افزایش صحت می شود (Wimmer et al. 2013). هم چنین، در نظر گرفتن غالبیت در مدل باعث افزایش صحت ارزش های اصلاحی ژنومی خواهد شد. کم بودن دقت پیش بینی ژنومی برای بعضی از صفات در برخی روش ها احتمالاً به دلیل ناکافی بودن تعداد نمونه ها یا به دلیل کاهش هم پوشانی نشانگرها برای برآورد دقیق تأثیرات نشانگرها باشد (Duchemin et al. 2011; Erbe et al. 2012).

در صورتی که تعداد کمی QTL واریانس غالبیت نشان دهند، در نظر گرفتن غالبیت باعث افزایش صحت خواهد شد، ولی در صورتی که تعداد زیادی QTL مسئول ایجاد واریانس غالبیت باشند اثری بر صحت ندارد. هم چنین، در صورت وارد کردن غالبیت در مدل با افزایش توارث پذیری میزان افزایش صحت کاهش می یابد (Wimmer et al. 2013). در این تحقیق نیز با توجه به مقادیر برآورد شده برای مؤلفه های واریانس در مدل غالبیت بر اساس هر سه روش آماری مورد محاسبه نشان داده شد که وجود اثر غالبیت نشانگری تأثیری بر روی صحت ارزش های اصلاحی ژنومی نداشته و باعث کاهش میزان توارث پذیری صفات مورد بررسی شده است.

### نتیجه گیری کلی

شناسایی ژن ها، پروتئین ها و مسیرهای درگیر در فرآیند خاص ایمنی باعث بهبود چشمگیری در حل و فصل بیماری ها شده است که نقش انتخاب بر پایه اطلاعات ژنومی نسبت به روش های کلاسیک را برای صفات ایمنی نشان می دهد و در این بین مکان یابی جایگاه کنترل کننده صفات کمی، برآورد مؤلفه های واریانس و پارامترهای ژنتیکی و هم چنین صحت برآوردهای ارزش های اصلاحی ژنومی تحت تأثیر نوع مدل کاربردی با در نظر گرفتن آثار تصادفی اعم از آثار افزایشی، غالبیت نشانگرها و اثر پلی ژنتیک حیوان می باشد. در تحقیق حاضر صحت برآورد ارزش های اصلاحی با وجود اثر غالبیت نشانگری بهبود نیافت و همچنین مقادیر توارث پذیری با در نظر گرفتن اثر غالبیت کاهش یافت. علاوه بر این، بهترین مدل برای شناسایی QTL های

جدول ۲- صحت ارزیابی ارزش های اصلاحی ژنومی برای صفات CD4، CD8 و Bcell در مدل ها و روش های مختلف آماری

مدل آماری	روش آماری	صحت برآورد	
		CD4	CD8
1	GBLUP	0.90	0.90
	Bayse C $\pi$	0.90	0.91
	Bayse LASSO	0.90	0.91
2	GBLUP	0.76	0.78
	Bayse C $\pi$	0.76	0.78
	Bayse LASSO	0.76	0.78
3	GBLUP	0.83	0.83
	Bayse C $\pi$	0.83	0.83
	Bayse LASSO	0.83	0.83
4	GBLUP	0.83	0.83
	Bayse C $\pi$	0.83	0.83
	Bayse LASSO	0.83	0.83
5	GBLUP	0.82	0.92
	Bayse C $\pi$	0.82	0.91
	Bayse LASSO	0.82	0.91
6	GBLUP	0.91	0.92
	Bayse C $\pi$	0.91	0.90
	Bayse LASSO	0.91	0.92
7	GBLUP	0.99	0.99
	Bayse C $\pi$	0.91	0.91
	Bayse LASSO	0.99	0.99

عوامل مؤثر بر صحت انتخاب را می توان به دو دسته عوامل غیرقابل تغییر و عوامل قابل تغییر دسته بندی کرد. عوامل غیرقابل تغییر عواملی هستند که برای یک صفت خاص و یک جمعیت خاص ثابت هستند و شامل طول ژنوم که برای هر گونه مقدار ثابتی است، اندازه مؤثر جامعه که برای هر جمعیت ثابت بوده و بستگی به تاریخچه تکاملی آن دارد و ساختار ژنتیکی صفت مورد مطالعه که به صورت توارث پذیری و تعداد QTL مؤثر بر صفت و هم چنین توزیع آثار QTLها تعریف می شود. عوامل قابل تغییر عواملی هستند که برای هر برنامه انتخاب ژنومی قابل تغییر هستند (De Los Campos et al. 2013). این عوامل به طور عمده شامل اندازه و ساختار جمعیت مرجع، تراکم نشانگرها و روش های مورد استفاده برای پیش بینی ارزش های اصلاحی ژنومی هستند (Calus et al. 2008). همچنین، وارد کردن آثار پلی ژنیک در مدل باعث افزایش صحت انتخاب ژنومی در تراکم

GBLUP پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومیک کاهش می‌یابد که در این تحقیق روش آماری بیز LASSO باعث بهبود برآوردهای ارزش‌های اصلاحی و مکان‌یابی جایگاه کنترل‌کننده صفات کمی و همچنین صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی شد. از طرفی با مقایسه روش‌های گوناگون در پیش‌بینی ارزش‌های ژنتیکی، می‌توان اطلاعاتی درباره معماری ژنتیکی صفت بررسی شده نظیر توزیع و تاثیر ژن‌ها (آثار افزایشی، غالبیت و اپیستازی) و تعداد ژن‌ها به‌دست آورد.

معنی‌دار مدل با وجود آثار افزایشی نشانگرها بود. از طرفی دیگر صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی در انتخاب به کمک کل ژنوم به معماری ژنتیکی صفت مشخص نظیر توزیع تأثیر ژن‌ها و تعداد ژن‌ها بستگی دارد. در حالتی که توزیع تأثیر ژنی به سمت ژن‌های بزرگ اثر یا کوچک اثر چولگی دارد، معمولاً روش‌های جریمه‌ای توأم با انتخاب متغیر (Bayes L) و (Bayes C $\pi$ ) برتر از روش‌های فقط جریمه‌ای (GBLUP) عمل می‌کنند. با زیاد شدن تعداد جایگاه‌های ژنی مؤثر بر صفت تفاوت بین روش‌های بیزی و

### منابع

- Calus M, De Roos A and Veerkamp R (2008) Accuracy of genomic selection using different methods to define haplotypes. *Genetics* 178: 553-561.
- Clark SA, Hickey JM and Van Der Werf JH (2011) Different models of genetic variation and their effect on genomic evaluation. *Genetics Selection Evolution* 43:18-31.
- Colombani CA, Legarra S, Fritz F, Guillaume P, Croiseau V, Ducrocq and C. Robert-Granie (2013) Application of Bayesian least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) and BayesC $\pi$  methods for genomic selection in French Holstein and Montbéliarde breeds. *Journal of Dairy Science* 96: 575-591.
- De los Campos G, Gianola D and Rosa GJM (2009) Reproducing kernel Hilbert spaces regression: A general framework for genetic evaluation. *Animal Science* 87: 1883-1887.
- De Los Campos G, Hickey JM, Pong-Wong R, Daetwyler HD and Calus MP (2013) Whole genome regression and prediction methods applied to plant and animal breeding. *Genetics* 193: 327-45.
- De Roos APW, Schrooten C and Druet T (2011) Genomic breeding value estimation using genetic markers, inferred ancestral haplotypes, and the genomic relationship matrix. *Dairy Science* 94: 4708-4714.
- Duchemin SI, Colombani C, Legarra A, Baloche G, Larroque H, Astruc JM, Barillet F, Robert-Granié C, Manfredi E (2012) Genomic selection in the French Lacaune dairy sheep breed. *Journal of Dairy Science* 95: 2723-2733.
- Erbe M, Hayes BJ, Matukumalli LK, Goswami S, Bowman PJ, Reich CM, Mason BA, Goddard ME (2012) Improving accuracy of genomic predictions within and between dairy cattle breeds with imputed high-density single nucleotide polymorphism panels. *Journal of Dairy Science* 95:4114-4129.
- Gavora JS (1990) New Directions in Poultry Genetics. *Disease Denetics. Poultry Breeding Genetic* (Crawford RD, ed) Els 805-846.
- Gianola D, Fernando RL and Stella A (2006) Genomic-assisted prediction of genetic value with semiparametric procedures. *Genetics* 173: 1761-76.
- Habier D, Fernando RL, Kizilkaya K and Garrick DJ (2011) Extension of the Bayesian alphabet for genomic selection. *BMC Bioinformatics* 12: 186.
- Hayes B, Bowman P, Chamberlain A and Goddard M (2009) Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *Journal of Dairy Science* 92: 433-443.
- Julian C and Knight R (2013) Genomic modulators of the immune response. *Trends in Genetics* Vol. 29, No. 2.
- Karimi DM, Tahmoospor M, Dadpasand A, Aslaminejad A and Sando Lund M (2014) The effect of increasing female number of reference population and imputed markers on reliability of genomic prediction. *Iranian Journal of Animal Science Research* 6: 270-278. (In Farsi).
- Lamont SJ and Dietert RR (1990) New directions in poultry genetics. *Immunogenetics. In: Poultry Breeding Genetic* (Crawford RD, Ed) Else 497-541.
- Legarra A, Ricard A and Filangi O (2012) GS3 software: Genomic Selection, Gibbs Sampling and Gauss-Seidel. [[http://genoweb.toulouse.inra.fr/~alegarra/manualgs3\\_last.pdf](http://genoweb.toulouse.inra.fr/~alegarra/manualgs3_last.pdf)].
- Meuwissen TH, Hayes BJ and Goddard ME (2001) Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157:1819-1829.
- Mohammadi Y, Shariatie MM, Zerehdaran S, RazmKabir M, SayadNejad M and Z andi M (2016) Comparison of accuracy of genomic breeding values for production traits in Holstein cows of Iran by parametric and nonparametric methods. *Iranian Journal of Animal Science Research* 18:1-11. (In Farsi).
- Park T and Casella G (2008) The Bayesian lasso. *American Statistical Association* 103: 681-686.

Schaeffer LR (2006) Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *Animal Breeding and Genetics* 123: 218-223.

Teimurian M, Shariati MM and Aslaminejad AA (2015) Comparison of Methods for the Implementation of Genomic Selection in Holstein. *Research on Animal Production* 7:198-203. (In Farsi).

VanRaden PM (2008) Efficient methods to compute genomic predictions. *Dairy Science* 91: 4414-4423.

Wimmer V, Lehermeier C, Albrecht T, Auinger HJ, Wang Y and Schön CC (2013) Genome-wide prediction of traits with different genetic architecture through efficient variable selection. *Genetics* 195:573-587.