بررسی صحت انتخاب ژنومیک با استفاده از نشانگرهای متراکم

علیرضا نوشری*[1]، محمود هنرور[2]

تاریخ دریافت:۱۳۹۱/۱۱/۱۱
تاریخ تصویب:۱۳۹۲/۰۳/۲۰

چکیده

به منظور بررسی روند تغییرات صحت پیش‌بینی ارزش اصلاحی ژنومی نسبت به تعداد متفاوت نشانگر، ژنومی متشکل از ٤ کروموزوم هر یک به طول ۲۵۰ سانتی‌مورگان با تعداد نشانگرهای ۲۰۰۰ و ۵۰۰۰ SNP با فواصل نشانگری یکسان از یکدیگر در طول ژنوم در قالب ۳ استراتژی شبیه‌سازی شد. ۲۰ جایگاه ژنی یا QTL نیز به طور تصادفی بر روی کروموزوم‌ها پراکنده شدند. پس از ۵۰ نسل آمیزش تصادفی جمعیت پایه با اندازه موثر ۱۰۰ فرد (۵۰ نر و ۵۰ ماده) و فراوانی آللی نشانگری و ژنی ۰/۵، عدم تعادل پیوستگی بین نشانگرها و QTLها با معیار r^2 اندازه گیری شد. معیار r^2 در افراد نسل ۵۰ به طور میانگین در ۲۰ تکرار معادل ۰/۱۹ بود. پس از ۵۰ نسل، تعداد افراد در نسل ۵۱ گسترش یافت و این ساختار تا نسل ۵۷ حفظ شد. نسل ۵۱ و۵۲ به عنوان جمعیت مرجع در نظر گرفته شد. با توجه به اینکه در این مطالعه ازطرح Grand-daughter استفاده گردید، در این نسل ۲۰ پدر و ۵۰ تا ۲۰۰ پسر به ازای هر پدر شبیه سازی شد. همچنین در این نسل ارزش‌های اصلاحی با استفاده از رکوردها و اطلاعات مارکرها با استفاده از روش BLUP برآورد گردید و اثر مربوط به هر یک از نشانگرها نیز برآورد شد. نتایج نشان داد برای وراثت پذیری‌های بالا و پایین، با افزایش تعداد نشانگرها از ۲۰۰۰ به ۵۰۰۰ نشانگر در طول ژنوم میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افزایش می‌یابد. صحت برآورد ارزش اصلاحی ژنومی برای صفات با وراثت پذیری بالا بیشتر از صفت با وراثت پذیری پایین است. هر چه وراثت پذیری بالاتر باشد صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز بالاتر است. زیرا زمانی که وراثت‌پذیری صفات بالا است، فنوتیپ افراد نماینده دقیق‌تری از ارزش‌های ژنتیکی افراد هستند. همچنین نتایج بدست آمده نشان داد که پس از گذشت نسل‌ها در جمعیت‌های هدف از نسل ۵۳ تا ۵۷ صحت برآورد ارزش اصلاحی ژنومی کاهش می‌یابد. همچنین با افزایش تعداد افراد در جمعیت مرجع، صحت برآورد ارزشهای اصلاحی افزایش یافت.

کلمات کلیدی: انتخاب ژنومیک، مارکرهای متراکم، صحت انتخاب

۱- استادیار گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، کرج، ایران
۲- استادیار گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، شهر قدس، ایران
* مولف مسئول: (Noshary@yahoo.com)

مقدمه

ارزیابی ژنتیکی و برآورد ارزش اصلاحی حیوانات یکی از بخش‌های اصلی اکثر برنامه‌های اصلاح دام برای بهبود ژنتیکی می‌باشد. هدف اصلی برنامه‌های اصلاح دام، بهبود خصوصیات ژنتیکی افراد جمعیت می‌باشد. یکی از مهمترین اجزای هر برنامه‌ی اصلاح نژادی تعیین حیوانات با خصوصیات ژنتیکی برتر، در جهت انتخاب به عنوان والدین نسل بعد می‌باشد.

انتخاب برای صفات کمی که از نظر اقتصادی مهم می‌باشند به صورت سنتی برپایه رکوردهای فنوتیپی فرد و خویشاوندان استوار است. ارزش‌اصلاحی (BV)[1]، حاصل از داده‌های فنوتیپی عموما با استفاده از روش بهترین برآورد نااریب خطی (BLUP)[2] که توسط هندرسون در سال ۱۹۸٤ ارائه و محاسبه گردید (Meuwissen و همکاران، ۲۰۰۱). این روش به مرور زمان در قالب مدل‌های مختلف ارزیابی ژنتیکی حیوانات تکامل یافت، به گونه‌ای که ابتدا از خاصیت BLUP، در مدل‌های مولد نر و پدر و پدر بزرگ مادری استفاده گردید و پس از آن نیز مدل‌های دام تک‌صفتی و چندصفتی ابداع گردیدند. همچنین به کمک آن، مدل‌های رگرسیون تصادفی برای آنالیز داده‌های تکرار شده در زمان، ارائه شدند. به دنبال پیشرفت‌های حاصل در روش‌های محاسباتی و قدرت محاسبه رایانه‌ها و تقویت امکان بهره‌گیری از اینگونه مدل‌ها، اکثر سیستم‌های ارزیابی ژنتیکی ملی برای گونه‌های مختلف حیوانات اهلی بر اساس مدل‌های حیوانی و رگرسیون تصادفی و با استفاده از خاصیت BLUP، پایه ریزی شده است (Merod، ۲۰۰۵). هندرسون با ارائه معادلات مختلط، نقطه عطفی در زمینه‌ی اصلاح نژاد حیوانات ایجاد کرد اما انتخاب بر این اساس پر هزینه و زمان بر می‌باشد. روش‌های سنتی ارزیابی ژنتیکی به اطلاعات فنوتیپی و شجره بستگی دارد. برای مثال در بیشتر گونه‌های مزرعه‌ای مثل گاو شیری، برآورد ارزش اصلاحی گاوهای نر از طریق آزمون نتاج و بر اساس عملکرد دختران گاوهای نر بدست می‌آید، در نتیجه مدت زمان زیادی لازم است تا اطلاعات فنوتیپی جمع‌آوری گردند. این امر سبب می‌شود که از طرفی فاصله نسلی افزایش یافته و پیشرفت ژنتیکی در واحد زمان کاهش یابد، و از طرف دیگر هزینه پروف گاوهای نر افزایش می‌یابد (Sheffer، ۲۰۰٦). همچنین تعداد زیادی از مدلهای آماری و روش‌های برآورد ارزش‌های اصلاحی حیوانات بر اساس نظریه infinitesimal پایه‌ریزی شده‌اند. در این نظریه، فرض اساسی بر این است که واریانس ژنتیکی صفات کمی توسط تعداد نامحدود مکان ژنی ناپیوسته با آثار بسیار کم به وجود می‌آید. در صورتی که مطالعات اخیر نشان داده است، تعداد کل ژن‌های موجود در یک گونه محدود، و بین ۲۰۰۰۰ تا ٤۰۰۰۰ ژن بوده و بنابراین تعداد ژن‌های موثر بر یک صفت بسیار کمتر از این مقدار است (Ewing. B و P.Green ، ۲۰۰۰). وجود ژن‌های عمده که تشریح سهم بزرگی از واریانس ژنتیکی یک صفت کمی را به عهده دارند در گونه‌های مختلف حیوانی گزارش شده است (Le Rey و همکاران، ۱۹۹۹). از طرف دیگر تعداد کروموزوم‌ها در هر گونه ثابت و محدود

1-Breeding Value

2-Best Linear Unbiased Prediction

است، بنابراین بسیاری از ژن‌های موثر بر یک صفت ممکن است بر روی یک یا چند کروموزوم قرار داشته و پیوستگی داشته باشند. بدین ترتیب فرض تعداد زیاد ژن هر یک با آثار بسیار کم و یا نوترکیبی آزاد به کار رفته در نظریه infinitisimal بدور از واقعیت می‌باشد (Hayes و Goddard، ۲۰۰۱).

با گسترش ژنتیک مولکولی، امکان استفاده از اطلاعات در سطح DNA جهت برآورد صحیح‌تر ارزش‌های اصلاحی و پیشرفت ژنتیکی سریع‌تر دام‌ها فراهم آمده‌است (Georges و همکاران، ۱۹۹۵). یکی از دلایل استفاده از ژنتیک مولکولی در تحقیقات دامی و گیاهی اعتقاد به این مساله است که پیشرفت ژنتیکی با به کاربردن اطلاعات DNA به مراتب سریع‌تر از روش‌های سنتی می‌باشد. تقریبا در سال ۱۹۹۰ برنامه‌های اصلاحی از ژنتیک کمی به سمت استفاده از ژنتیک ملکولی سوق پیدا کرد. این رویکرد در دو مرحله انجام گرفت. اول شناسایی نشانگرهای مرتبط با QTL و دومین قدم به کار بردن این نشانگرها در MAS [1] بود. این امر امکان تعیین ژنوتیپ را بدون رکوردهای فنوتیپی مهیا نمود (Misztal، 2006). چنانچه جهت انتخاب حیوانات در یک برنامه اصلاح نژادی از اطلاعات و رکوردهای فنوتیپی همراه با اطلاعات نشانگرها استفاده شود، چنین انتخابی را اصطلاحاً انتخاب به کمک نشانگر (MAS) می‌گویند (Goddard، 2006).حتی اگر ژن‌های درگیر هنوز ناشناخته باشند، اطلاعات QTL افراد می‌تواند بازده انتخاب را افزایش داده و فرصت‌های تکنیکی و اقتصادی مناسبی را در صنعت گاو شیری جهت استفاده هر چه بیشتر از MAS مهیا کند. انجام MAS با شناسایی جهش‌های معمول راحت تر خواهد بود. انتخاب بر اساس نشانگرها در حالتی که رکودگیری از صفات مورد نظر سخت و هزینه‌بر باشد سودمند خواهد بود (Boichard و همکاران، ۲۰۰۶). مشکلاتی که در کاربرد انتخاب به کمک نشانگرها وجود دارد این است که نشانگرهای پیوسته با QTLهای یک صفت که تا کنون شناسایی شده‌اند تمام واریانس ژنتیکی صفت را توجیه نمی‌کنند، بنابراین همواره نیاز است که بخش پلی ژنی (سایر جایگاه‌های موثر بر صفت که هنوز شناسایی نشده‌اند) در برآورد ارزش ژنتیکی حیوانات در نظر گرفته شود. بدین ترتیب مجددا به جمع آوری اطلاعات فنوتیپی برای برآورد این بخش نیاز خواهیم داشت (Fernando و Grossman، 1989). اگر چه تحقیقات در زمینه MAS گسترده است اما اجرای آن با محدودیت‌هایی رو برو شد که میزان افزایش در پیشرفت ژنتیکی حاصل از آن به نسبت کم می‌باشد. پیشرفت‌های اخیر در کشف SNP [2] و فناوری تعیین ژنوتیپ با توان عملیاتی بالا، استفاده از مارکرهایSNP با تراکم بالا را جهت پیشگویی ارزش‌های اصلاحی ممکن ساخته است و این روش موجب شکل‌گیری انتخاب ژنومیک (GS) [3] شده است (Meuwissen، 2009).

پیشرفت انتخاب ژنومیک به توانایی پیش بینی ارزش اصلاحی ژنومیک با صحت بالا بستگی دارد و برای این امر چندین نسل عدم بررسی فنوتیپ و متعاقب آن برآورد اثرات نشانگرها ضروری است. با پیشرفت ژنتیک

1-Marker Assisted Selection

2-Single Nuclutid Polymorphism

3-Genomic Selection

مولکولی در سال‌های اخیر استفاده از نشانگرهای متراکم[1] در سطح ژنوم حیوانات امکان‌پذیر و مقرون به صرفه شده است. چنانچه اطلاعات فنوتیپی و نشانگرهای متراکم در چندین نسل در کنار یکدیگر قرار گرفته و مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرند، با به دست آوردن ارزش قطعات ژنوم و ردیابی آن‌ها در طول نسل‌ها به کمک نشانگرهای متراکم، ارزش اصلاحی حیوانات جوان را بدون نیاز به اطلاعات فنوتیپی و تنها با بهره‌گیری از اطلاعات نشانگرهای متراکم با صحت بالایی (تا ۸۵%) می‌توان برآورد نمود (Saatchi و همکاران، ۲۰۰۹). همچنین باید توجه داشت که ارزش‌های اصلاحی برآورد شده بر اساس اطلاعات کل ژنوم (GEBV)، در زمان تولد دام قابل برآورد می‌باشد و بین میزان وراثت پذیری صفات و صحت ارزش‌های اصلاحی برآورد شده به این روش همبستگی وجود ندارد (kolbehdari و همکاران، ۲۰۰۵). نکته قابل توجه دیگر این است که در گاوهای نر نژاد شیری رسیدن به این سطح از صحت نیازمند بیش از ٦ سال زمان و صرف هزینه سنگین است و به ندرت صحت ارزش‌های اصلاحی برآورد شده برای گاوهای ماده به سطح ۸۰ درصد می‌رسد. بنابراین در انتخاب ژنومیک، با کاهش فاصله نسل و افزایش صحت ارزیابی ژنتیکی امکان افزایش و بهبود روند ژنتیکی فراهم می‌آید.

کاربرد اطلاعات نشانگرهای مولکولی و رکوردهای فنوتیپی جهت برآورد BV هر بخش کوچک از ژنوم در گام اول نیازمند محاسبات پیچیده و هزینه نسبتاً بالایی می‌باشد. با این وجود، استفاده از این روش در روند برآورد ارزش‌های اصلاحی گاوهای نر جوان با توجه به هزینه سنگین آزمون نتاج، اقتصادی می‌باشد (Sheffer، 2006). انتخاب ژنومیک در حال حاضر حداقل در چهار برنامه اصلاح نژادی دنیا در حال انجام است با این وجود هنوز مشکلات قابل توجهی دامنگیر این تکنولوژی می‌باشد. از جمله: مطابقت دادان برنامه‌های ارزیابی ملی با اطلاعات ژنومیک، انتخاب ژنومیک بین نژادها، نحوه مدیریت پیشرفت ژنتیکی در طولانی مدت، کنترل همخونی و مشکلات محاسباتی که می‌توانند موضوع تحقیات آینده باشند. هدف از تحقیق حاضر بررسی صحت ارزیابی ژنومی بر اساس تعداد متفاوت نشانگر و در سطوح مختلف وراثت پذیری در نسلهای مورد مطالعه می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق طراحی جمعیت مورد نیاز از طریق شبیه سازی تصادفی و با استفاده از محیط برنامه نویسی Microsoft Visual Basic 2010 انجام شد. به منظور بررسی روند تغیرات صحت پیش‌بینی ارزش اصلاحی ژنومی نسبت به تعداد متفاوت نشانگر، ژنومی متشکل از ٤ کروموزوم هر یک به طول ۲۵۰ سانتی‌مورگان با تعداد نشانگرهای۲۰۰۰ و ۵۰۰۰ SNP با فواصل نشانگری یکسان از یکدیگر در طول ژنوم در قالب ۳ استراتژی شبیه‌سازی شد. ۲۰ جایگاه ژنی یا QTL نیز به طور تصادفی بر روی کروموزوم‌ها پراکنده شدند. پس از ۵۰ نسل آمیزش تصادفی جمعیت پایه با اندازه موثر ۱۰۰ فرد (۵۰ نر و ۵۰ ماده) و فراوانی آللی نشانگری و ژنی ۰/۵ شبیه

1-Dense Markers

سازی گردید و عدم تعادل پیوستگی بین نشانگرها و QTLها با معیار r^2 اندازه گیری شد. معیار r^2 در افراد نسل ۵۰ به طور میانگین در ۱۰ تکرار معادل ۰/۱۹ بود. پس از ۵۰ نسل، تعداد افراد در نسل ۵۱ گسترش یافت و این ساختار تا نسل ۵۷ حفظ شد. نسل ۵۱ و۵۲ به عنوان جمعیت مرجع در نظر گرفته شد. با توجه به اینکه در این مطالعه ازطرح Grand-daughter استفاده گردید، در این نسل ۲۰ پدر و ۵۰ تا ۲۰۰ پسر به ازای هر پدر شبیه سازی شد. همچنین در این نسل ارزش‌های اصلاحی با استفاده از رکوردها و اطلاعات مارکرها با استفاده از روش BLUP برآورد شد و همچنین اثر مربوط به هر یک از نشانگرها نیز برآورد شد. مشاهدات بر اساس انحراف عملکرد دختران (DYD)[1] برای هر ۱۰۰ دختر می‌باشد. برای برآورد انحراف عملکرد دختران از روابط زیر استفاده گردید:

$$DYD=0.5BV_{sire}+\delta$$

$$\delta = \sum(0.5\ BV_{dam} + MS + E)/n$$

BV_{dam} برابر است با ارزش اصلاحی مادر نتاج، MS برابر است با اثرنمونه گیری مندلی، E اثر باقیمانده، n تعداد نتاج به ازای هر پسر (که در این مطالعه ۱۰۰ می‌باشد).

δ دارای توزیع نرمال با میانگین صفر و واریانس زیر می‌باشد:

$$V(\delta) = \frac{n\left(\frac{3}{4\sigma_A^2} + (1-h^2)\sigma_p^2\right)}{n^2}$$

σ^2_A واریانس ژنتیکی افزایشی کل، h^2 وراثت پذیری و σ^2_p واریانس فنوتیپی کل می‌باشد.

در این تحقیق دو مقدار وراثت پذیری با مقادیر ۰/۰۵ و ۰/۲۵ با یکدیگر مقایسه می‌شوند که نشان دهنده میانگین بزرگی اثرات QTLها هستند. انحراف معیار فنوتیپی کل برابر با ۱۰۰۰ می‌باشد. از اثرات محاسبه شده مربوط به نشانگرها برای محاسبه ارزش اصلاحی ژنومیک در نسل‌های ۵۳ تا ۵۷ که نسل هدف نامیده می‌شوند، استفاده شد. همچنین میزان صحت (همبستگی بین ارزشهای اصلاحی ژنومیک برآورد شده و ارزش‌های اصلاحی واقعی) در هر نسل بصورت جداگانه محاسبه و گزارش گردید.

نتایج و بحث

نتایج مربوط به صحت پیش بینی ارزش اصلاحی بر اساس تعداد متفاوت نشانگر (۲۰۰۰, ۵۰۰۰ نشانگر) و افراد نسل مرجع (۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ٤۰۰۰ فرد) برای صفتی با وراثت پذیری ۰/۰۵ و ۰/۲۵ در جدول‌های ۱ تا ٦ آورده شده است (نتایج بدست آمده بر اساس میانگین ۲۰ تکرار میباشد).

1-Daughter Yield Deviation

جدول ۱- میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع و گروه تایید با توجه به تعداد متفاوت نشانگر برای صفت با وراثت پذیری پایین ۰/۰۵ = h^2 با تعداد ۱۰۰۰ فرد در جمعیت مرجع.

تعداد نشانگر	فواصل نشانگری	صحت GEBV در گروه مرجع (نسل ۵۱ و ۵۲)	صحت در نسل ۵۳	صحت در نسل ٥٤	صحت در نسل ٥٥	صحت در نسل ٥٦	صحت در نسل ٥٧
۲۰۰۰	۰/۵	۰/۷۹٤	۰/۷۳۲	۰/٦۷۸	۰/٦٦۲	۰/٦٤۱	۰/٦۱۷
۵۰۰۰	۰/۲	۰/۸۱٦	۰/۷۵۲	۰/۷۱٦	۰/٦۸٦	۰/٦٦۷	۰/٦٤٤

جدول ۲- میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع و گروه تایید با توجه به تعداد متفاوت نشانگر برای صفت با وراثت پذیری پایین ۰/۰۵ = h^2 با تعداد ۲۰۰۰ فرد در جمعیت مرجع.

تعداد نشانگر	فواصل نشانگری	صحت GEBV در گروه مرجع (نسل ۵۱ و ۵۲)	صحت در نسل ۵۳	صحت در نسل ٥٤	صحت در نسل ٥٥	صحت در نسل ٥٦	صحت در نسل ٥٧
۲۰۰۰	۰/۵	۰/۸۳۱	۰/۷۹۳	۰/۷٦۱	۰/۷٤٤	۰/۷۲٤	۰/۷۰۷
۵۰۰۰	۰/۲	۰/۸۳۹	۰/۸۱٤	۰/۷۸۱	۰/۷٦۰	۰/۷٤۰	۰/۷۲۸

جدول ۳- میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع و گروه تایید با توجه به تعداد متفاوت نشانگر برای صفت با وراثت پذیری پایین ۰/۰۵ = h^2 با تعداد ٤۰۰۰ فرد در جمعیت مرجع.

تعداد نشانگر	فواصل نشانگری	صحت GEBV در گروه مرجع (نسل ۵۱ و ۵۲)	صحت در نسل ۵۳	صحت در نسل ٥٤	صحت در نسل ٥٥	صحت در نسل ٥٦	صحت در نسل ٥٧
۲۰۰۰	۰/۵	۰/۸٤۲	۰/۸۱۲	۰/۷۸۹	۰/۷٦٦	۰/۷۵۱	۰/۷٤٦
۵۰۰۰	۰/۲	۰/۸۵۲	۰/۸۲٦	۰/۷۹۳	۰/۷۸۱	۰/۷٦۵	۰/۷۵۸

جدول ٤- میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع و گروه تایید با توجه به تعداد متفاوت نشانگر برای صفت با وراثت پذیری بالا ۰/۲۵ = h^2 با تعداد ۱۰۰۰ فرد در جمعیت مرجع.

تعداد نشانگر	فواصل نشانگری	صحت GEBV در گروه مرجع (نسل ۵۱ و ۵۲)	صحت در نسل ۵۳	صحت در نسل ٥٤	صحت در نسل ٥٥	صحت در نسل ٥٦	صحت در نسل ۵۷
۲۰۰۰	۰/۵	۰/۸۸٦	۰/۸۲۷	۰/۷۹۱	۰/۷٦٤	۰/۷٤۹	۰/۷۳٦
۵۰۰۰	۰/۲	۰/۸۸۹	۰/۸۲۹	۰/۸۰۲	۰/۷٦٦	۰/۷۵۲	۰/۷٤۱

جدول۵- میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع و گروه تایید با توجه به تعداد متفاوت نشانگر برای صفت با وراثت پذیری بالا ۰/۲۵ = h^2 با تعداد ۲۰۰۰ فرد در جمعیت مرجع.

تعداد نشانگر	فواصل نشانگری	صحت GEBV در گروه مرجع (نسل ۵۱ و ۵۲)	صحت در نسل ۵۳	صحت در نسل ٥٤	صحت در نسل ٥٥	صحت در نسل ٥٦	صحت در نسل ۵۷
۲۰۰۰	۰/۵	۰/۸۹۸	۰/۸٦۵	۰/۸۳٤	۰/۸۱٦	۰/۷۹٤	۰/۷۸۹
۵۰۰۰	۰/۲	۰/۹۱٦	۰/۸۸۳	۰/۸۵۷	۰/۸٤٦	۰/۸۲۸	۰/۸۲۱

جدول ٦- میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع و گروه تایید با توجه به تعداد متفاوت نشانگر برای صفت با وراثت پذیری بالا ۰/۲۵ = h^2 با تعداد ٤۰۰۰ فرد در جمعیت مرجع.

تعداد نشانگر	فواصل نشانگری	صحت GEBV در گروه مرجع (نسل ۵۱ و ۵۲)	صحت در نسل ۵۳	صحت در نسل ٥٤	صحت در نسل ٥٥	صحت در نسل ٥٦	صحت در نسل ۵۷
۲۰۰۰	۰/۵	۰/۹۲۵	۰/۹۰۱	۰/۸۷٤	۰/۸۵۹	۰/۸٤٦	۰/۸۳۱
۵۰۰۰	۰/۲	۰/۹۳۳	۰/۹۱۲	۰/۸۹۲	۰/۸۷۷	۰/۸٦۹	۰/۸۵٤

جداول فوق نشان می‌دهند برای وراثت پذیری‌های بالا و پایین، با افزایش تعداد نشانگرها از ۲۰۰۰ به ۵۰۰۰ در طول ژنوم میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افزایش می‌یابد. این به آن دلیل است که با افزایش تعداد نشانگر، تراکم نشانگرها افزایش یافته و در نتیجه‌ی کاهش فاصله‌ی بین آن‌ها، میزان عدم تعادل پیوستگی بین جفت نشانگرهای مجاور افزایش پیدا می‌کند. بنابراین انتظار می‌رود که با توجه به افزایش میزان LD و نیز کاهش احتمال

ایجاد نوترکیبی بین نشانگرهای مجاور و در نتیجه حفظ بیشتر عدم تعادل پیوستگی در طی نسل‌های بیشتر، صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی برآوردی افزایش پیدا کرده و نیز به علت افت کمتر صحت آثار نشانگری برآوردی می‌توان از اثرات نشانگری برآورد شده برای برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افراد در طی گذشت نسل‌های بیشتری استفاده کرد. این نتایج با نتایج سایر محققین هماهنگی دارد. مقایسه نتایج جداول نشان می‌دهد که در شرایط یکسان، صحت برآورد ارزش اصلاحی ژنومی برای صفات با وراثت پذیری بالا بیشتر از صفت با وراثت پذیری پایین است. هر چه وراثت پذیری یک صفت بالاتر باشد صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز بالاتر است. زیرا زمانی که وراثت‌پذیری صفات بالا است، فنوتیپ افراد نماینده دقیق‌تری از ارزش‌های ژنتیکی افراد می‌باشد.

با توجه به نتایج ارائه شده تاثیر استفاده از تعداد افراد مختلف در گروه مرجع و مقدار اطلاعات در گروه مرجع (تعداد نسل) قابل بررسی است. در صفت با وراثت پذیری ۰/۰۵، همانطور که در جدولهای ۱ تا ۳ نشان داده شده است با استفاده از اطلاعات گروه مرجع، در شرایطی که تعداد افراد در گروه مرجع ۱۰۰۰ فرد بود همبستگی بین ارزش اصلاحی واقعی و ارزش اصلاحی ژنومی (صحت) در گروه مرجع با تعداد نشانگر ۲۰۰۰ و ۵۰۰۰ به ترتیب برابر ۷۹٤/ ۰ و ۰/۸۱٦ بود. با افزایش تعداد افراد مرجع به ۲۰۰۰ فرد، صحت برآورد ارزش اصلاحی در گروه مرجع به ترتیب به ۰/۸۳۱ و ۰/۸۳۹ افزایش یافت. همچنین در شرایطی که تعداد افراد گروه مرجع به ٤۰۰۰ رسید مقدار صحت در گروه مرجع به ترتیب به ۰/۸٤۲ و ۰/۸۵۲ برآورد شد. در جمعیت‌هایی که تعداد افراد مرجع ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ٤۰۰۰ فرد در نظر گرفته شده بود مقدار صحت GEBV در نسل ۵۳ جمعیت تایید با تعداد ۲۰۰۰ نشانگر به ترتیب، ۰/۷۳۲، ۰/۷۹۳ و ۰/۸۱۲ بود که با افزایش تعداد مشانگرها به ۵۰۰۰ به ترتیب، ۰/۷۵۲، ۰/۸۱٤ و ۰/۸۲٦ برآورد شد که روند افزایشی داشت. مقدار صحت GEBV در شرایط مشابه برای نسل ٥٤ با تعداد ۲۰۰۰ نشانگر به ترتیب، ۰/٦۷۸، ۰/۷٦۱ و ۰/۷۸۹ بود که با افزایش تعداد نشانگرها به ۵۰۰۰ به ترتیب، ۰/۷۱٦، ۰/۷۸۱ و ۰/۷۹۳ برآورد شد.

با افزایش وراثت پذیری به ۰/۲۵، همانطور که در جدولهای ٤ تا ٦ نشان داده شده در شرایطی که تعداد افراد در گروه مرجع ۱۰۰۰ فرد بود همبستگی بین ارزش اصلاحی واقعی و ارزش اصلاحی ژنومی (صحت) در گروه مرجع با تعداد ۲۰۰۰ و ۵۰۰۰ نشانگر به ترتیب برابر ۸۸٦/ ۰ و ۰/۸۸۹ بود. با افزایش تعداد افراد مرجع به ۲۰۰۰ فرد، صحت برآورد ارزش اصلاحی در گروه مرجع به ترتیب به ۰/۸۹۸ و ۰/۹۱٦ افزایش داشت. همچنین در شرایطی که تعداد افراد گروه مرجع به ٤۰۰۰ رسید مقدار صحت در گروه مرجع به ترتیب ۰/۹۲۵ و ۰/۹۳۳ برآورد شد. همچنین در جمعیت‌هایی که تعداد افراد مرجع ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ٤۰۰۰ فرد در نظر گرفته شده بود مقدار صحت GEBV در نسل ۵۳ جمعیت تایید با تعداد ۲۰۰۰ نشانگر به ترتیب، ۰/۸۲۷، ۰/۸۵٦ و ۰/۹۰۱ بود که با افزایش تعداد نشانگرها به ۵۰۰۰ به ترتیب، ۰/۸۲۹، ۰/۸۸۲ و ۰/۹۱۲ برآورد شد که روند افزایشی داشت. مقدار صحت GEBV در شرایط مشابه برای نسل ٥٤ با تعداد ۲۰۰۰ نشانگر به ترتیب، ۰/۷۹۱، ۰/۸۳٤ و ۰/۸۷٤ بود که با افزایش تعداد نشانگرها به ۵۰۰۰ به ترتیب، ۰/۸۰۲، ۰/۸۵۷ و ۰/۸۷۷ برآورد شد.

کالوس و همکاران (۲۰۰۸) در مطالعه‌ای، تعداد ۱۱۹ نشانگر تا ۲۳٤۳ نشانگر را در یک ژنوم ۳ مورگانی

شبیه‌سازی کردند و اثر ۵ تراکم نشانگری مختلف (از یک نشانگر در هر ۲/۵۹ سانتی مورگان تا یک نشانگر در هر ۰/۱۲۸ سانتی مورگان در یک ژنوم ۳ مورگانی) را بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که در همه‌ی سناریوهای به کار رفته با افزایش تعداد نشانگرها، تراکم نشانگری افزایش و میزان r^2 بین نشانگرهای مجاور از ۰/۱۰۱ به ۰/۲۱۱ افزایش یافت و نیز میانگین صحت برآود ارزش اصلاحی ژنومی بیشتر گردید (Calus و همکاران، ۲۰۰۸). موید در سال ۲۰۰۷ در یک مطالعه شبیه‌سازی اثر تراکم نشانگری را با ثابت نگه داشتن تعداد نشانگر (۱۰۰ نشانگر) و تغییر اندازه ژنوم از طریق تغییر احتمال نوترکیبی بین نشانگرها (فاصله بین نشانگر) بررسی کرد و او نیز اشاره کرد که هر چه تراکم نشانگری بیشتر باشد، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز بیشتر است (2007,Muir). در مطالعه‌ای دیگر سولبرگ و همکاران (۲۰۰۸) اثر تراکم و نوع نشانگرها (SNP و میکروستلایت) را بر برآورد صحت ارزش اصلاحی ژنومی بررسی کردند. آنها از تراکم‌های متفاوت ۲, ۱, ۰/۵ و ۰/۲۵ Ne/morgan برای نشانگر میکروستلایت و تراکم‌های ۸, ٤, ۲ و ۱ Ne/morgan برای نشانگر SNP استفاده کردند. (که هر 1Ne/morgan به معنی ۱۰۰ نشانگر در هر مورگان است). نتایج آنها نشان داد که با افزایش تراکم نشانگرها و در نتیجه کاهش فاصله بین نشانگرهای مجاور میزان r^2 افزایش یافت. با افزایش تراکم نشانگر میکروستلایت از ۱ نشانگر در ٤ سانتی‌مورگان به ۲ نشانگر در هر سانتی‌مورگان، میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی از ۰/٦۲٦ به ۰/۸۲۷ افزایش یافت. در نشانگرهای SNP، با افزایش تراکم نشانگری از ۱ نشانگر در هر سانتی‌مورگان به ۸ نشانگر در هر سانتی‌مورگان، میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی از ۰/٦۹۰ به ۰/۸٦۰ افزایش یافت (Solberg وهمکاران، ۲۰۰۸) که با نتایج تحقیق حاضر هماهنگی دارد.

لازم به ذکر است که نوع اطلاعات مورد استفاده از گروه مرجع جهت برآورد اثرات نشانگری متفاوت است، معمولا از رکورد فنوتیپی افراد گروه مرجع، ارزش اصلاحی برآورد شده (EBV) و یا از انحراف عملکرد دختران گاو نر در گروه مرجع جهت برآورد اثرات نشانگر استفاده می‌شود. در تحقیق حاضر از انحراف عملکرد دختران گاوهای نر استفاده شده است.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که پس از گذشت نسل‌ها از نسلی که اثرات نشانگری در آن برآورد شده است (گروه مرجع) صحت برآورد ارزش اصلاحی ژنومی کاهش می‌یابد. دلیل این کاهش را می‌توان به دلیل تاثیر منفی نوترکیبی بر روی صحت برآورد ارزش اصلاحی ژنومی دانست. مقایسه نتایج نشان می‌دهد که شیب کاهش صحت با افزایش تراکم نشانگری کاهش می‌یابد. بنابراین می‌توان گفت که افزایش تراکم نشانگری می‌تواند از میزان کاهش صحت برآوردها تا حد زیادی جلوگیری کند.

تشکر و قدر دانی

بدینوسیله از حوزه معاونت پژوهش و فناوری واحد کرج در تامین هزینه‌های اجرای تحقیق حاضر تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1 .Boichard, D., Fritz, S., Rossignol, M.N., Guillaume, F., Colleau, J.J., Druet, D., 2006. Implementation of Marker-Assisted Selection: Practical Lessones From Dairy Cattle. 8th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, August 13-18, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2.Ewing, B. and Green, P., 2000. Analysis of expressed sequence tags indicates 35000 human genes. National Genetics. 25:232-234.

3.Georges M., D Nielsen., M Mackinnon., A Mishra. and R Okimoto. 1995. Mapping quantitative trait loci controlling milk production dairy cattle by exploting progeny testing.Genetics. 139:907-920.

4.Goddard, M. E. and B. J. Hayes. 2007. Genomic selection. J. Anim. Breed. Genet. 124: 323-330.

5.Goddard, M. E., Chamberlain, A. C. and Hayes, B. J., 2006. Can the same markers be used in multiple breeds? Proc 8th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Belo Horizonte, Brasil.

6.Goddard, M. E., 1991. Mapping genes for quantitative traits using linkage disequilibrium. Genetics, Selection and Evolution. 23:131-134.

7.Kolbehdari D., J.B Gerald., L.R Schaeffer., O.B Allen. 2005. Power of QTL detection by either fixed or random models in half-sib designs.Genet. Sel. Evol 37:601-614.

8.Le Rey, P., J. Haveau, J. M. Elsen and P. Sollier. 1990. Evidence for a new major gene influencing meat quality in pigs. Genet. Res. 55:33-40.

9.Mrode R. And Thompson R: Linear models for the prediction of animal breeding values: Cabi; 2005.

10.Meuwissen T.H.E., M.E Goddard. 1996. The use of marker haplotypes in animal breeding schemes.Gent.Sel.Evol.,28,161-176.

11.Meuwissen T.H., B.J Hayes., M.E Goddard. 2001. Predition of total genetic value using genom-wide dense marker maps. Genetics. 157,1819-1829

12.Meuissen T.H. 2009. Accuracy of breeding values of ‘unrelated’ individuals predicted by dense SNP genotyping. Department of Animal and Aquacultural Sciences,Norwegian University of Life Sciences, Box 1432, AS, Norwey.

13.Misztal, I., 2006. Challenges of application of marker assisted selection – a review. Animal

Science Papers and Reports Institute of Genetics and Animal Breeding, Jastrzebiec, Poland 24, 5-10.

14.Muir, W. M., 2007. Comparison of genomic and traditional BLUP estimated breeding value accuracy and selection response under alternative trait and genomic parameters. Journal of Animal Breeding and Genetics. 124:342-355.

15.Saatchi M., S.R Miraei-Ashtiani., A Nejati Javaremi., M Moradi-Shahrebabak. and H Mehrabany-yeghaneh. 2009. The impact of information quantity and strength of relationship between training set and validation set on accuracy of genomic estimated breeding values.African Journal of Biotechnology Vol. 9(4),pp.438-442.

16.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.

17.Schaeffer L.R. 2006. Strategy for applying genom-wide selection in dairy cattle. Journal of Animal Breeding and Genetics. 123:218-223.

Evaluation of Genomic Selection Accuracy Applying high-density Markers

A. Noshary[1*] , M. Honarvar[2]

Received Date: 30/01/2013

Accepted Date: 10/06/2013

Abstract

We compared the accuracies of genomic-selection prediction affected by marker density and the percentage of heritability. Methods used to derive genomic estimated breeding values (GEBV) best linear unbiased prediction (BLUP). In this study the genome comprised four chromosomes of 250 cM each. Also considering the number of markers 1000, 2000 and 5000 and the number of QTLs 20 and heritability of 5 and 25 percent were compared. An effective population size of 100 animals was simulated, of which half of the animals were female and the other half male. This structure was kept constant for 50 generations. Mating was performed by drawing the parents of an animal randomly from the animals of the previous generation. After these 50 generations, the actual size of the populations was increased, in generation 51, and to 2000 (20 half-sib families of size 100 each) in generations 51 and 52 (Target population). The accuracy of the reported evaluation is the correlation between actual and estimated breeding value which is the average of 20 different repetitions. In genomic selection, the summation of QTL effects is considered as the exact breeding value and the summation of estimated marker effects corresponding to animal genotypes is considered as estimated breeding value. In all scenarios increasing in heritability was due to increasing the evaluation. Accuracy of Genomic Selection increased by increasing the size of the reference populations. Also the correlation between true breeding value and the genomic estimated breeding value in target generations (53 to 57) decreased by increasing the generations.

Keywords: Genomic Selection, high-Density Markers, Accuracy of Selection

1-Agriculture Faculty, Islamic Azad University, Karaj Branch, Karaj, IRAN

2-Agriculture Faculty, Islamic Azad University, Shahre Ghods Branch, Shahre Ghods, IRAN

*Corresponding author: (Noshary@yahoo.com)