

اثرات واریانس QTL بر صحت انتخاب ژنومی

رسول نادری^{۱*}، علیرضا نوشری^۲ و مهدی امین افشار^۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۰۹/۲۵

تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۱۲/۱۰

چکیده

به منظور بررسی اثرات واریانس QTL با وراثت‌پذیری‌های مختلف بر صحت انتخاب ژنومی، پژوهشی به صورت شبیه‌سازی تصادفی کامپیوتری با استفاده از زبان برنامه‌نویسی Visual Basic صورت گرفت. در ابتدا جمعیت پایه به اندازه مؤثر ۱۰۰ فرد (۵۰ نر و ۵۰ ماده) شبیه‌سازی شد و این ساختار جمعیتی برای ۵۰ نسل با آمیزش تصادفی ادامه یافت تا عدم تعادل پیوستگی لازم بین نشانگرها و QTL ایجاد شود. عدم تعادل پیوستگی با استفاده از عامل کوچک بودن جمعیت و رانش انجام گرفت. هاپلوتایپ‌های پدری و مادری هر یک از افراد، به طور تصادفی بر اساس احتمال ایجاد نوترکیبی و با توجه به فاصله نشانگرها تشکیل شدند و محدودیتی از لحاظ تعداد فرزند هر فرد در نظر گرفته نشد. بعد از ۵۰ نسل آمیزش تصادفی، اندازه جمعیت به تعداد ۱۰۰۰ فرد (۵۰۰ نر و ۵۰۰ ماده) در نسل ۵۱ گسترش یافت. این اندازه جمعیت برای ۱۵ نسل بعدی (تا نسل ۶۵) ثابت ماند. در هر نسل، نرها و ماده‌ها به طور تصادفی با یکدیگر آمیزش داده شدند تا نسل‌های بعدی را تولید کنند. تنها افراد نسل ۵۱ تا ۵۵ دارای رکورد فنوتیپی بودند و گروه مرجع (که در آن از اطلاعات فنوتیپی جهت پیش‌بینی اثرات نشانگرها استفاده شد) را تشکیل دادند و گروه تأیید که فاقد رکورد فنوتیپی بودند و ارزش اصلاحی ژنومی آنها تنها بر اساس اطلاعات ژنوتیپی آنها پیش‌بینی شد، نسل ۵۶ تا ۶۵ را به وجود آوردند. در کل ۹ استراتژی (هر کدام در ۱۰ تکرار) برای بررسی اثر واریانس QTLها بر صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی در این تحقیق مورد آزمون قرار گرفتند که وراثت‌پذیری‌های مختلف با مقادیر ۰/۲۸ و ۰/۸ و هر کدام در تعداد متفاوت ۱۰، ۳۰ و ۹۰ QTL شبیه‌سازی و صحت محاسبه گردید. نتایج این تحقیق نشان داد که هرچه از جمعیت مرجع دور می‌شویم با افزایش نسل‌ها از نسل ۵۵ به ۶۵ صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی کاهش می‌یابد اما میزان صحت با تعداد بالای QTL (۹۰) نسبت به حالات ۱۰ و ۳۰ QTL با وراثت‌پذیری‌های مشابه به میزان چشمگیری بهبود پیدا کرده است. همچنین وراثت‌پذیری بالا (۰/۸) نسبت به وراثت‌پذیری متوسط (۰/۲۸) و وراثت‌پذیری پائین (۰/۰۵) در تعداد QTL مشابه در نسل‌های ۵۶ تا ۵۹ از صحت بیشتری برخوردار می‌باشد. نتایج نشان داد هر چه تعداد QTL افزایش یابد صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز افزایش می‌یابد اما میزان این افزایش به وراثت‌پذیری صفت بستگی دارد.

کلمات کلیدی: صحت انتخاب ژنومی، QTL، وراثت‌پذیری، واریانس، جمعیت مرجع.

۱- دانش آموخته دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج، گروه علوم دامی، کرج، ایران

۲- عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج، گروه علوم دامی، کرج، ایران

۳- عضو هیات علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، گروه علوم دامی، تهران، ایران

* عهده دار مکاتبات: rasoul_nadery@yahoo.com

در روش انتخاب کلاسیک ارزش اصلاحی حیوانات بر اساس اطلاعات فنوتیپی و روابط خویشاوندی بین افراد با استفاده از مدل‌های حیوانی پیش‌بینی می‌گردید که با ارائه روش BLUP¹ توسط هندرسون نقطه عطفی در زمینه اصلاح نژاد حیوانات ایجاد شد اما در کل انتخاب بر این اساس پر هزینه و زمان‌بر می‌باشد (هندرسون، ۱۹۸۴). مطالعات شبیه‌سازی نشان داد که در انتخاب به کمک نشانگرها (MAS)² پس از گذشت چند نسل پاسخ به انتخاب کاهش می‌یابد که یکی از دلایل این امر ثابت شدن فراوانی برخی از آنها در جایگاه‌های نشانگری است. در ضمن در این روش‌ها نیاز به داشتن اطلاعات فنوتیپی برای پیش‌بینی اثرات پلی‌ژن‌ها (بخشی از واریانس صفت که بخش عمده‌ای از ژن‌ها با اثرات کوچک تعریف می‌شود) مشکلات هزینه‌بر و زمان‌بر بودن را با خود همراه دارد. انتخاب ژنومی برای اولین بار در سال ۲۰۰۱ مطرح شد که ارزش اصلاحی کل را بر اساس شمار زیادی نشانگر هاپلوتیپ در کل ژنوم پیش‌بینی کرد (موویسن، ۲۰۰۱). با استفاده از روش انتخاب ژنومی نیازی به آزمون نتاج در گاو شیری نبوده و هزینه پرور کردن گاوهای نر در این روش تنها ۸٪ هزینه‌ای است که در روش آزمون نتاج باید پرداخت کرد و بدلیل اینکه ارزش اصلاحی گاو نر در همان بدو تولد مشخص خواهد شد فاصله نسلی به شدت کاهش خواهد یافت و در نتیجه سرعت پیشرفت ژنتیکی ۳٪ تا ۴ برابر افزایش می‌یابد (شفر، ۲۰۰۶). مهمترین عامل استفاده از انتخاب ژنومی در اصلاح نژاد حیوانات، میزان صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی پیش‌بینی شده از این روش می‌باشد (هاییز، ۲۰۰۷). یکی از این عوامل، نوع مارکرها (میکروستلایت، SNP³ یا هاپلوتیپ‌های آن) می‌باشد. دانشمندان در سال‌های اخیر برای انتخاب حیوانات به کمک نشانگرها از انواع مختلف نشانگرها استفاده کرده و اثر هر یک از آنها را بر صحت انتخاب ژنومی پیش‌بینی نموده‌اند. نتایج آنها نشان می‌دهد که صحت پیش‌بینی ارزش اصلاحی ژنومی در حالت استفاده از نشانگرهای SNP در مقایسه با میکروستلایت در تراکم نشانگری یکسان کمتر است. اثر نوع نشانگرها که مشتمل بر نشانگرهای SNP، میکروستلایت و هاپلوتیپ بودند را در تراکم‌های مختلف روی صحت پیش‌بینی ارزش اصلاحی آزمون نمودند. نتایج نشان داد که باید تراکم نشانگر SNP به میزان ۲ تا ۳ برابر نسبت به میکروستلایت بیشتر باشد تا صحت پیش‌بینی ارزش اصلاحی آنها مشابه شود (سولبرگ و همکاران، ۲۰۰۸). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که یکی از مهمترین عوامل مؤثر بر صحت پیش‌بینی ارزش اصلاحی، وراثت پذیری است. از نظر وراثت پذیری، صفات در سه دسته وراثت پذیری پایین (تا ۰/۲) متوسط (از ۰/۲ تا ۰/۴) و زیاد (بیشتر از ۰/۴) طبقه‌بندی می‌شوند. شبیه‌سازی‌های اخیر حاکی از آن است که صفات با وراثت پذیری بالا با صحت پیش‌بینی بالاتری نیز همراه خواهند بود و در مورد صفات با وراثت پذیری پایین برای رسیدن به صحت بالا باید از تعداد رکوردهای بیشتری بهره برد (گودارد و همکاران، ۲۰۰۷). از دیگر

1- Best Linear Unbiased Prediction

2- Marker Assisted Selection

3- Single Nucleotide Polymorphism

عوامل تأثیرگذار بر صحت پیش بینی ارزش اصلاحی تعداد رکوردها در گروه مرجع در هر نسل می‌باشد. نتایج تحقیقات مختلف نشان داده که با افزایش تعداد حیوانات (رکوردهای فنوتیپی) صحت نیز افزایش خواهد یافت. نتایج حاصل از تحقیقات نشان داده که تأثیر افزایش تعداد رکورد بر افزایش صحت برای صفات با وراثت پذیری پائین اهمیت بیشتری داشته است (ون رادن و همکاران، ۲۰۰۹). روش‌های آماری مختلفی برای پیش‌بینی اثرات نشانگرها و بدنبال آن پیش‌بینی ارزش اصلاحی حیوانات ارائه شده است که یکی از قدیمی‌ترین آنها روش حداقل مربعات، رایج‌ترین آنها روش بهترین پیش‌بینی نا اریب خطی و جدیدترین آنها روش Bayes است.

در کل با پیشرفت ژنتیک مولکولی امکان تعیین ژنوتیپ حیوانات برای بیش از پنجاه هزار نقطه ژنوم وجود دارد. با توجه به اینکه این نشانگرها (نقاط تعیین شده در ژنوم) کل ژنوم موجودات را پوشش می‌دهند و توزیع آنها بر روی کل کروموزومها تصادفی است بنابراین می‌توانند بسته به فاصله خود از ژنهای موثر بر صفات از آنها اثر دریافت کنند. اثری که هر نشانگر دریافت می‌کند به عواملی همچون فاصله آن از ژن یا QTL مورد نظر و همچنین بزرگی QTL وابسته است. سوالی که مطرح می‌شود این است که بزرگی یا کوچکی سهم واریانس QTLها چه تاثیری می‌تواند در گرفتن اثر توسط نشانگر و یا نهایتاً برآورد اثر برای نشانگر داشته باشد همچنین آیا تاثیر اندازه واریانس QTL می‌تواند صحت برآورد آثار نشانگرها و نهایتاً ارزش اصلاحی ژنومی را که مجموع آثار نشانگرها در یک حیوان است را تحت تاثیر قرار دهند؟ نهایتاً هدف از این تحقیق پاسخ به این سوال است که اندازه و واریانس QTLها تا چه حد می‌تواند صحت پیش بینی ارزش‌های ژنومی را تحت تاثیر قرار دهد.

مواد و روش‌ها

۱- شبیه سازی جمعیت اولیه-جمعیت مرجع و جمعیت کنترل

این پژوهش به صورت شبیه سازی تصادفی کامپیوتری انجام گرفته و از زبان برنامه نویسی Visual Basic برای این منظور استفاده شد. در ابتدا باید جمعیت پایه شبیه سازی می‌شد و برای این منظور: جمعیتی به اندازه مؤثر ۱۰۰ فرد (۵۰ نر و ۵۰ ماده) شبیه سازی شد، این ساختار جمعیتی برای ۵۰ نسل با آمیزش تصادفی ادامه یافت تا عدم تعادل پیوستگی لازم بین نشانگرها و QTLها ایجاد شد، جهت ایجاد عدم تعادل پیوستگی مورد نظر بین نشانگرها و QTLها از روش Villumsen و همکاران (۲۰۰۹) استفاده شد، در این روش از عامل کوچک بودن جمعیت و رانش جهت ایجاد عدم تعادل پیوستگی استفاده می‌شود. هاپلو تایپ‌های پدری و مادری هر یک از افراد به طور تصادفی و بر اساس احتمال ایجاد نوترکیبی و با توجه به فاصله نشانگرها تشکیل شد، محدودیتی از لحاظ تعداد فرزند هر فرد در نظر گرفته نشد.

هر فرد دارای ۶ کروموزوم و هر یک به طول یک مورگان و بر روی هر کروموزوم ۱۰۰ نشانگر با مقادیر

مختلف ۱۰، ۳۰ و ۹۰ QTL با فواصل نشانگری یکسان شبیه سازی گردید. واریانس فنوتیپی ۱۶۰۰۰۰۰ و همچنین مقادیر مختلف وراثت پذیری ۰/۰۵، ۰/۲۸ و ۰/۸ برای آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

پس از پیش بینی آثار هر یک از نشانگرها، ارزش اصلاحی ژنومی افراد گروه تأیید از مجموع آثار نشانگرها و با توجه به ژنوتیپ آنها محاسبه گردید. سپس صحت پیش بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی از همبستگی بین ارزش‌های اصلاحی واقعی شبیه سازی شده و ارزش‌های اصلاحی ژنومی پیش بینی شده در این استراتژی، محاسبه گردید. هر آزمایش با ۱۰ بار تکرار انجام شد و سپس میانگین ۱۰ بار تکرار گزارش و محاسبه گردید.

۲- شبیه سازی ژنوم افراد

در این مرحله ژنومی متشکل از ۶ کروموزوم هر یک به طول یک مورگان شبیه سازی گردید، جهت بررسی تاثیر اندازه و تعداد QTL بر صحت پیش بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی QTL‌هایی با اندازه و تعداد متفاوت بر روی کروموزوم شبیه سازی شد، همچنین تعداد مشخصی نشانگر با تراکم ثابت به طور تصادفی بر روی کروموزوم شبیه سازی گردید به طوری که QTL‌ها را احاطه کنند.

۳- شبیه سازی ارزش‌های اصلاحی واقعی و فنوتیپ افراد

جهت شبیه سازی فنوتیپ افراد گروه مرجع، از مدل زیر استفاده شد: $P_i = BV_i + e_i$ که در آن فنوتیپ فرد i در گروه مرجع، BV_i ارزش اصلاحی فرد i و e_i محیط تصادفی دربرگیرنده فرد i است.

$$BV_i = N \times ASD$$

(BV_i ارزش اصلاحی فرد i ، ASD انحراف معیار ژنتیکی افزایشی)

$$E_i = N \times ASD$$

(E_i محیط فرد i ، ESD انحراف معیار محیطی)

$$\sigma^2_e = \sigma^2_a \times (1 - h^2) / h^2$$

واریانس افزایشی کل که فاصله مجموع واریانس افزایشی هر یک از QTL‌ها می‌باشند، از رابطه زیر محاسبه شد:

$$\sigma^2_a = \sum_{q=1}^{n_{QTL}} 2 \times p \times q \times \alpha^2$$

۴- مدل آماری و تجزیه و تحلیل اطلاعات

به منظور پیش بینی آثار نشانگرها از یک مدل مختلط و به کمک روش بهترین پیش بینی نااریب خطی (BLUP)

به صورت زیر استفاده شد (Meuwissen و همکاران، ۲۰۰۱).

$$Y = Xb + Zm + e$$

که در آن Y بردار در برگیرنده رکورد فنوتیپی افراد گروه مرجع، b بردار در برگیرنده میانگین به عنوان تنها اثر ثابت، m بردار در برگیرنده آثار نشانگرها و X و Z به ترتیب ماتریس‌های ضرایب ارتباط دهنده مشاهدات به بردارهای b, m هستند. عناصر ماتریس Z شامل اعداد ۰، ۱ و ۲ که نشان دهنده تعداد آللهای خاص هر یک از مکان‌های نشانگری با توجه به ژنوتیپ هر فرد است. در این مدل آثار نشانگرها به طور تصادفی با واریانس یکسان در نظر گرفته شد. بنابراین امید ریاضی مشاهدات برابر با μ واریانس مشاهدات برابر: $V(y) = ZIZ' \sigma^2 m + I \sigma^2 e$ واریانس آثار نشانگرها $\sigma^2 m$ از تقسیم واریانس ژنتیکی افزایشی یا $\sigma^2 a$ بر تعداد نشانگرها محاسبه شد. (به عبارت دیگر $\sigma^2 m = \sigma^2 a/n$) در این مطالعه، $\sigma^2 a$ از واریانس ارزش‌های اصلاحی واقعی برآورد شد. معادلات مختلط هندرسون برای پیش بینی آثار نشانگرها تشکیل شد:

$$\begin{bmatrix} X'X & X'Z \\ Z'X & Z'Z + I \alpha \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} b \\ m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X'Y \\ Z'Y \end{bmatrix}$$

که در این معادله α برابر با $\sigma^2 e / \sigma^2 m$ می‌باشد. معادلات فوق به روش گوس - سیدل حل شد. معیار همگرایی برابر با 10^{-5} در نظر گرفته شد. پس از حل معادلات فوق و پیش بینی آثار هر یک از نشانگرها، ارزش اصلاحی ژنومی افراد گروه تأیید از مجموع آثار نشانگرها و با توجه به ژنوتیپ آنها به صورت زیر محاسبه گردید.

$$GEBV_i = Z_i \hat{m}_i$$

صحت پیش بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی از همبستگی بین ارزش‌های اصلاحی واقعی و ارزش‌های اصلاحی ژنومی پیش بینی شده محاسبه شد. هر آزمایش ۱۰ بار تکرار و سپس میانگین و اشتباه معیار پیش بینی‌ها گزارش و محاسبه گردید.

نتایج

نتایج داده‌های شبیه سازی شده

در این مطالعه جهت ایجاد عدم تعادل پیوستگی لازم بین لوکوس‌های نشانگرها تعداد ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰، ۴۰۰ و ۵۰۰ نسل آمیزش تصادفی افراد یک جمعیت با اندازه موثر ۱۰۰ فرد با فراوانی آلی ۰/۵ برای لوکوس نشانگری و QTL مورد آزمون قرار گرفت. دو معیار D' و r' (متوسط ضریب همبستگی بین جفت نشانگرها) جهت اندازه گیری میزان عدم تعادل پیوستگی بین جفت نشانگرها در افراد نسل‌های فوق استفاده شد، که نتایج مربوط به میزان D' و r' در جدول ۱ آورده شده است.

اثرات واریانس QTL بر صحت انتخاب ژنومی

جدول ۱- مقادیر مختلف LD بسته به تعداد نسل در جمعیت پایه

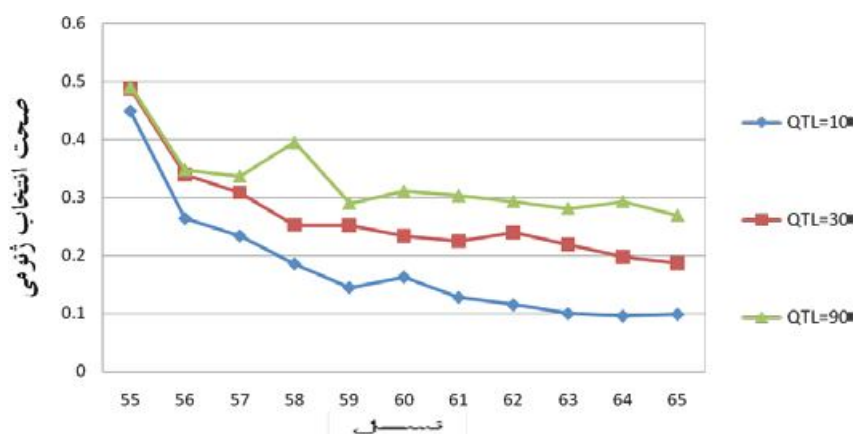
Basic pop. size	LD
۵۰	۰/۱۹
۱۰۰	۰/۱۸
۲۰۰	۰/۱۶
۳۰۰	۰/۱۱
۴۰۰	۰/۰۶۹
۵۰۰	۰/۰۵۵

همانطور که در جدول ۱ دیده می‌شود مقدار معیار r^2 در اندازه موثر جمعیت ۵۰ فرد ۰/۱۹ می‌باشد و با افزایش اندازه موثر جمعیت مقدار معیار r^2 کاهش می‌یابد تا حدی که در اندازه ۵۰۰ فرد r^2 برابر ۰/۰۵۵ شد. نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که میزان عدم تعادل پیوستگی پس از گذشت ۵۰ نسل آمیزش تصادفی در یک جمعیت با اندازه موثر ۱۰۰ فرد در حد متوسط است.

در نهایت با توجه به نتایج فوق جهت ایجاد عدم تعادل پیوستگی لازم بین لوکوس‌های نشانگرها از ۵۰ نسل آمیزش تصادفی افراد یک جمعیت با اندازه موثر ۱۰۰ فرد با فراوانی اولیه ۰/۵ برای لوکوس نشانگری و QTL استفاده گردید.

همچنین از ۹ آزمون (هر کدام در ۱۰ تکرار) برای بررسی اثر واریانس QTLها بر صحت پیش بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی استفاده گردید. در تمام آزمون‌ها پس از ساخت جمعیت اولیه (۵۰ نسل)، جمعیتی متشکل از ۱۵ نسل به تعداد ۱۰۰۰ فرد (۵۰۰ نر و ۵۰۰ ماده) شبیه سازی گردید. افراد نسل ۵۱ تا ۵۵ دارای رکورد فنوتیپی بودند و گروه مرجع (که در آن از اطلاعات فنوتیپی جهت پیش بینی اثرات نشانگرها استفاده می‌شود) را تشکیل می‌دهند و گروه تأیید فاقد رکورد فنوتیپی بوده و ارزش اصلاحی ژنومی آنها تنها بر اساس اطلاعات ژنوتیپی آنها پیش بینی می‌شود (که نسل ۵۶ تا ۶۵ را به وجود می‌آورند).

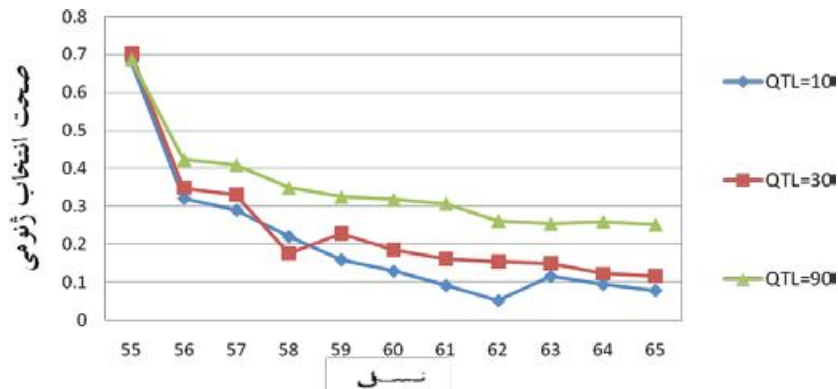
نتایج مربوط به آزمون اول، دوم و سوم با وراثت پذیری پایین ۰/۰۵ و همچنین تعداد ۱۰، ۳۰ و ۹۰ QTL و تاثیر آن بر روی صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی در نسل‌های ۵۵ تا ۶۵ در نمودار ۱ ارائه شده است.



نمودار ۱- صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی با وراثت پذیری پایین ۰/۰۵

نمودار ۱ نشان می‌دهد هر چه از جمعیت مرجع دور می‌شویم با افزایش نسل‌ها از نسل ۵۵ به ۶۵ صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی کاهش می‌یابد و حداکثر میزان صحت با وراثت پذیری پائین (۰/۰۵) و تعداد QTL ۱۰ برای نسل ۵۶ که اولین نسل از جمعیت تایید و نزدیکترین نسل به جمعیت مرجع می‌باشد تنها ۰/۲۶۴ محاسبه گردید و برای نسل آخر (۶۵) این همبستگی ۰/۰۹۹ بدست آمد. همچنین میزان صحت با وراثت پذیری پائین ۰/۰۵ و تعداد QTL ۳۰ نسبت به QTL ۱۰ بهبود یافته است. مثلاً برای نسل ۵۶ مقدار ۰/۳۳۹ محاسبه گردید و برای نسل آخر (۶۵) مقدار این همبستگی ۰/۱۸۶ بدست آمد. اگرچه تعداد QTL ۳۰ همانند QTL ۱۰ با افزایش نسل‌ها از نسل ۵۵ به ۶۵ صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی کاهش یافته اما این کاهش با درصد کمتری رخ داده است. همچنین میزان صحت در وراثت پذیری پائین (۰/۰۵) و در تعداد بالای QTL (۹۰) به میزان چشمگیری نسبت به دو آزمون قبل بهبود پیدا کرده حتی از نسل ۵۷ به ۵۸ افزایش ۶ درصدی (از ۰/۳۳۷ به ۰/۳۹۵) نیز داشته است و از نسل ۵۹ به بعد تقریباً ثابت بوده یعنی مقدار این همبستگی ۰/۲۹ در نسل ۵۹ در مقایسه با ۰/۲۹۳ در نسل ۶۴ بدست آمد. همانطور که گفته شد با افزایش نسل‌ها از نسل ۵۵ به ۶۵ صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی کاهش چندانی نداشته و تقریباً ثابت بوده در صورتی که در دو آزمون قبل که تعداد QTL پائین بود هر چه از جمعیت مرجع دور می‌شویم صحت نیز کاهش می‌یابد.

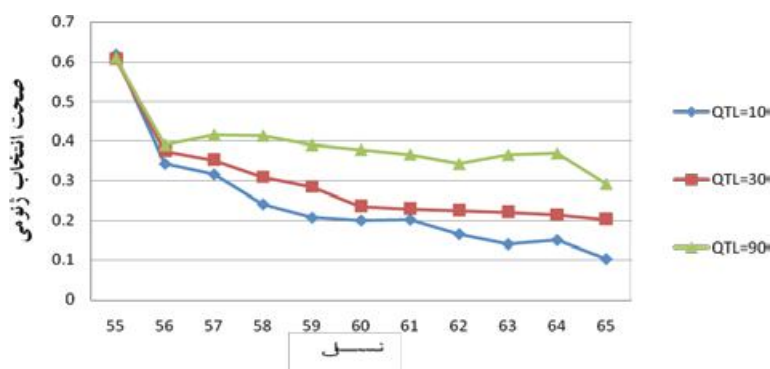
نتایج مربوط به آزمون چهارم، پنجم و ششم صفتی با وراثت پذیری متوسط ۰/۲۸ (مثلاً تولید شیر) و همچنین تعداد ۱۰، ۳۰ و ۹۰ QTL و تاثیر آن بر روی همبستگی بین ارزش‌های اصلاحی واقعی شبیه سازی شده و ارزش‌های اصلاحی ژنومی پیش‌بینی شده به ترتیب در نسل‌های ۵۵ تا ۶۵ در نمودار ۲ نشان داده شده است.



نمودار ۲- صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی با وراثت پذیری متوسط ۰/۲۸

همانطور که در این نمودار نشان داده شده است هر چه از جمعیت مرجع دور می‌شویم با افزایش نسل‌ها از نسل ۵۵ به ۶۵ صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی کاهش می‌یابد ولی میزان این صحت با وراثت پذیری متوسط (۰/۲۸) نسبت به وراثت پذیری پائین (۰/۰۵) در تعداد QTL مشابه (نتایج آزمون اول) بیشتر می‌باشد. ملاحظه می‌شود میزان صحت با وراثت پذیری متوسط ۰/۲۸ و تعداد QTL ۳۰ نسبت به QTL ۱۰ بهبود یافته مثلاً برای نسل ۵۶ مقدار ۰/۳۷۴ محاسبه گردید و برای نسل آخر (۶۵) این همبستگی ۰/۲۰۲ بدست آمد. همچنین ملاحظه می‌شود میزان صحت با وراثت پذیری متوسط (۰/۲۸) اما تعداد بالای QTL (۹۰) به میزان چشمگیری نسبت به دو آزمون قبل با وراثت پذیری‌های مشابه بهبود پیدا کرده است حتی از نسل ۵۶ به ۵۷ افزایش ۳ درصدی (از ۰/۳۹ به ۰/۴۱۶) و از نسل ۶۲ به ۶۴ نیز افزایش ۳ درصدی (از ۰/۳۴۲ به ۰/۳۷) داشته است همچنین همانطور که نشان داده شده با مقایسه میزان صحت در حالت QTL ۹۰ در دو آزمون سوم (وراثت پذیری ۰/۰۵) و آزمون ششم (وراثت پذیری ۰/۲۸) مشخص می‌شود در نسل‌های مشابه میزان این همبستگی در وراثت پذیری بالاتر ۰/۲۸ بیشتر است.

نتایج مربوط به آزمون هفتم، هشتم و نهم با وراثت پذیری بالا ۰/۸ و همچنین تعداد ۱۰، ۳۰ و ۹۰ QTL و تاثیر آن بر روی صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی در نسل‌های ۵۵ تا ۶۵ در نمودار ۳ قرار داده شده است.



نمودار ۳- صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی با وراثت پذیری بالا ۰/۸

همانطور که در این نمودار نشان داده شده است همانند آزمون‌های قبل هر چه از جمعیت مرجع دور می‌شویم با افزایش نسل‌ها از نسل ۵۵ به ۶۵ صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی کاهش می‌یابد و اما روند این کاهش یکسان نیست میزان این صحت با وراثت پذیری بالا ۰/۸ نسبت به وراثت پذیری پائین (۰/۰۵) و وراثت پذیری متوسط (۰/۲۸) در تعداد QTL مشابه در نسل‌های ۵۶ تا ۵۹ بیشتر می‌باشد اما در نسل ۵۹ به بعد تفاوت چندانی ندارد حتی کاهش نیز داشته است به طور مثال در نسل ۶۰ میزان صحت در آزمون فوق (وراثت پذیری بالا ۰/۸) مقدار ۰/۱۸۶ می‌باشد در صورتی که در آزمون دوم (وراثت پذیری پائین ۰/۰۵) این مقدار ۰/۲۳۳ و همچنین در آزمون پنجم وراثت پذیری متوسط مقدار بدست آمده ۰/۲۳۵ می‌باشد که نشان دهنده کاهش صحت می‌باشد. طبق نمودار فوق ملاحظه می‌شود میزان صحت با وراثت پذیری بالا و تعداد بالای QTL نسبت به دو آزمون قبل با وراثت پذیری‌های مشابه بهبود پیدا کرده است. اما میزان این همبستگی در وراثت پذیری فوق در مقایسه با وراثت پذیری‌های ۰/۰۵ و ۰/۲۸ با تعداد QTL مشابه (آزمون سوم و ششم) تفاوت چندانی ندارد حتی در نسل‌های آخر (۶۳، ۶۴ و ۶۵) صحت کمتر بدست آمد.

بطور خلاصه با توجه به نتایج بدست آمده در این مطالعه می‌توان گفت که هر چه تعداد QTL افزایش یابد صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز افزایش می‌یابد اما میزان این افزایش به وراثت پذیری صفت بستگی دارد.

بحث

میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی بدست آمده برای افراد گروه تایید در تحقیق حاضر بر اساس فاصله نشانگری به کار رفته در این مطالعه (۱۱) و تعداد رکورد فنوتیپی در گروه مرجع با نتایج بدست آمده توسط سایر محققین هماهنگی دارد همچنین صحت بدست آمده و افزایش صحت با افزایش وراثت پذیری‌های مختلف در گروه مرجع با نتایج سایر محققین هماهنگی دارد (گودارد و همکاران، ۲۰۰۹).

این تحقیق همانند سایر تحقیقات دیگر نشان داد که صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی صفات با وراثت

پذیری بالا نسبت به وراثت پذیری پایین بیشتر است (ویلومسن و جانس، ۲۰۰۹) و (گودارد و همکاران، ۲۰۰۹). دلیل این مسئله واضح است زیرا هر چه وراثت پذیری صفت بیشتر باشد فنوتیپ فرد به ارزش ژنتیکی فرد نزدیک تر بوده و در نتیجه آثار نشانگرها و به دنبال آن ارزش اصلاحی ژنومی افراد به طور صحیح تر برآورد می‌شود. همچنین بر اساس فرمولی که گودارد (۲۰۰۹) در پیش بینی صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی بر اساس عوامل مختلف ارائه کرد نشان داد که برای رسیدن به یک میزان مشخص از صحت ارزیابی ژنومی صفاتی که وراثت پذیری پایین تری دارند به تعداد رکورد فنوتیپی بیشتری در گروه مرجع نیاز دارند ولی این روند خطی نیست. برای مثال نشان داده شده که تاثیری که دو برابر کردن تعداد رکوردهای فنوتیپی برای صفات با وراثت پذیری پایین دارد بیشتر از تاثیر دو برابر کردن تعداد رکورد فنوتیپی برای صفات با وراثت پذیری بالا است. در این تحقیق از روش آماری BLUP جهت برآورد آثار نشانگرها استفاده شد. هابیر (۲۰۰۷) نشان داد که روش BLUP نسبت به روش‌های بیزی بیشتر تحت تاثیر روابط خویشاوندی بین افراد قرار می‌گیرد. در جمعیت‌های گاوهای شیری به دلیل استفاده گسترده از تکنیک تلقیح مصنوعی، معمولاً روابط خویشاوندی بین افراد نسبتاً بالا است، بنابراین به نظر می‌رسد که روش BLUP می‌تواند به طور موثری در جمعیت‌های گاوهای شیری مورد استفاده قرار گیرد.

ویلومسن و همکاران (۲۰۰۹) در یک مطالعه شبیه سازی نشان دادند که میزان کاهش قابلیت اطمینان ارزش‌های اصلاحی ژنومی با گذشت ۷ نسل از زمان برآورد آثار نشانگری به مقدار کم و در حدود ۱ تا ۳ درصد در هر نسل است در حالیکه در همین مطالعه نشان داده شده است که تاثیر وراثت پذیری صفت بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی زیاد است. نتایج مشابه توسط مویر (۲۰۰۷) نیز گزارش شده است.

منابع

- 1-Goddard, M .E ., A .C .Chamberlain and B .J .Hayes .2009 .Can the same markers be used in multiple breeds? Proc 8th World Congr .Genetic Applied Livestock .Belo Horizonte, Brasil.
- 2-Goddard , M. E. and B. G. Hayes. 2007. Genomic selection. Journal of Animal Breeding and Genetics. 124:323-330
- 3-Habier, D ., R.L .Fernando and J.C .M .Dekkers .2007 .The impact of genetic relationship information on genome-assisted breeding values .Genetics 177:2389-2397.
- 4-Hayes, B. J. 2007. QTL mapping , MAS and genomic selection. A short course organized by Anim. Breed. and Gent. Sci. , Department of Animal Sci. , Iowa State University , June 4-8.
- 5-Henderson, C, R. 1984. Application of linear models in animal breeding university Guelphpres, Guelph, Canada.
- 6-Meuwissen, T. H. E. and M. E. Goddrad. 2001. Prediction of identity by descent probabilities from marker –haplotypes. Genetics Selection Evolution. 33:605-634
- 7-Meuwissen ,T. H. E. , B. J. Hayes, and M. E. Goddard. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. Genetic:157:1819-1829
- 8-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.
- 9-Schaeffer, L. R. 2006. Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. Journal of Animal Breeding and Genetics. 123:218-223.
- 10-Solberg, T. R., A. K. Sonesson, J. A. Woolliamas and T. H. E. Meuwissen. 2008. Genomic selection using different marker types and densities. Journal of Animal Science. 86:2447-2454.
- 11-Villumsen, T. M. and L. janss. 2009. Bayesian genomic selection:the effect of haplotype length and priors. BMC Proc 3 Suppl 1:S 11. (38)
- 12-Villumsen,T. M., L Janss,. and M. S. Lund. 2009. The importance of haplotype length and heritability using genomic selection in dairy cattle. Journal of Animal Breeding and Genetics. 126:3-13.
- 13-VanRaden, P .M ., C .P .Van Tassell, G .R .Wiggans, T .S .Sonstegard, R .D .Schnabel, J .F .Taylor and F .S .Schenkel .2009 .Invited review :Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls .Journal of Dairy Science.92:16-24 .

Effects of QTL variance on the accuracy of genomic selectionR. Nadery^{1*}, A. Noshary¹ and M. Aminafshar²

Received Date: 15/12/2012

Accepted Date: 28/02/2013

Abstract

A study was conducted in randomized computer simulation form, using Visual Basic programming language, in order to study effects of QTL variance with different heritability on the accuracy of the genomic selection. In the beginning, base population was simulated. For this purpose, a population as many as 100 persons (50 males and 50 females) was simulated and this population structure was continued for 50 generations with the random mix, so that necessary linkage disequilibrium was created between markers and QTL. Linkage disequilibrium was created using smallness factor of the population and buoyancy to. Paternal and maternal haplotypes of each individual was formed randomly and based on the probability of recombination and due to the distance of markers and any limitation was not considered in terms of number of children of each individual. After 50 generations of random mix, number of population was developed as many as 1,000 persons (500 males and 500 females) in 51st generation. The number of population remained unchanged for the next 15 generations (i.e. up to 65th generation). In each generation, both males and females were mixed randomly with one another in order to generate the next generations. Only the individuals in generation from 51 to 55 were found with phenotypic record and formed the reference group (in which, phenotypic data was used to predict the effects of markers.) The approved group, lacking phenotypic record, created generation from 56 to 65 which their genomic modification was merely predicted based on their genotypic data. Generally, nine strategies (each in 10 repeats) were tested in this research to study the effect of QTLs variance on the accuracy of prediction of genomic modified values, based on which, different heritability were simulated and calculated with 0.05, 28 and 0.8 values and each in different number of 10, 30 and 90 QTL. The results of this study showed that the more reference population is lengthened; accuracy of estimation of genomic modified values is reduced

1- Department of Animal Science, Karaj Branch, Islamic azad university, Karaj, Iran.

2- Department of Animal Science, Science and Research Branch, Islamic azad university, Tehran, Iran.

from 55th to 65th generations but the value of accuracy has remarkably been improved with high number of QTL (90) than the state of 10 and 30 QTL with similar heritability. Also, the value of this accuracy with high heritability (8%) is higher than moderate heritability (28) and low heritability (0.05) in number of similar QTL in generations from 56 to 59. Generally speaking, according to the results obtained in this study, it can be concluded that the more number of QTL is increased, the accuracy of estimation of corrective genomic values should also be increased but the value of such increase strictly depends on the heritability.

Key words: Accuracy of genomic selection, QTL, heritability, Variance, reference population.