

تاثیر افزایش تراکم نشانگرها بر صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی

- بهنام زرگریان*: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین
 - مهدی امین افشار: واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران صندوق پستی: 14155-4933
 - مهدی ساعتچی: پردیس کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، کرج صندوق پستی: 4111
 - علیرضا نوشتري: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کرج
- تاریخ دریافت: مهر 1388 تاریخ پذیرش: دی 1388

چکیده

در این مطالعه، ژنومی متشکل از 3 کروموزوم هریک به طول 100 سانتی مورگان شبیه‌سازی شده. تعداد متفاوت نشانگر روی هر کروموزوم با تراکم مختلف (100 نشانگر با فواصل 1 سانتی مورگان، 200 نشانگر با فواصل 0/5 سانتی مورگان، 1000 نشانگر با فواصل 0/1 سانتی مورگان و 2000 نشانگر با فواصل 0/05) در نظر گرفته شده. 30 مکان صفت کمی یا QTL که بطور تصادفی روی کروموزوم پراکنده شده بودند، شبیه‌سازی شدند. جمعیتی با اندازه موثر 100 فرد (50 نر و 50 ماده) شبیه‌سازی شدند. این ساختار جمعیتی برای 50 نسل با آمیزش تصادفی ادامه یافت تا عدم تعادل پیوستگی مورد نظر بین نشانگرها و QTLها بوجود آید. بعد از 50 نسل آمیزش تصادفی، اندازه جمعیت به تعداد 1000 فرد (500 نر و 500 ماده) در نسل 51 گسترش یافت. این اندازه جمعیت برای 8 نسل بعدی (تا نسل 58) ثابت ماند. برای افراد نسل 51 و 52 فنوتیپ با وراثت پذیری 0/5 و 0/1 شبیه‌سازی شده. از اطلاعات فنوتیپی این افراد جهت برآورد اثرات نشانگرها استفاده شد و صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی در افراد این دو نسل و نسل‌های بعدی محاسبه گردید. نتایج آزمایش اول نشان داد که برای صفات با وراثت‌پذیری بالا هرچه تراکم نشانگرها بیشتر باشد، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز بیشتر است. اما برای صفات با وراثت‌پذیری پایین افزایش تراکم نشانگری تا یک میزان مشخص (تراکم نشانگری با فواصل 0/1 سانتی مورگان) باعث افزایش صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی می‌شود و افزایش تراکم نشانگری بیش از آن سبب کاهش صحت برآوردها می‌شود. نتایج آزمایش دوم که در آن تنها از اطلاعات فنوتیپی نیمی از افراد نسل‌های 51 و 52 جهت برآورد اثرات نشانگرها استفاده شده بود، نشان داد که با کاهش تعداد افراد در این گروه صحت برآوردها نیز کاهش می‌یابد. در هر دو آزمایش، صحت برآوردها در صفات با وراثت‌پذیری بالا در تراکم نشانگری یکسان بیشتر از صفات با وراثت‌پذیری پایین بود. نتایج این مطالعه نشان داد که صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی پس از گذشت نسل‌ها از نسل‌هایی که آثار نشانگری در آنها برآورد شده است، بتدریج کاهش می‌یابد.

کلمات کلیدی: انتخاب ژنومی، ارزش اصلاحی ژنومی، صحت برآورد، تراکم نشانگری، وراثت‌پذیری

مقدمه

Meuwissen و همکاران در سال ۲۰۰۱ پیش‌بینی کردند که اگر زمانی تکنولوژی پیشرفت نماید و هزینه‌های ژنوتیپ کردن کاهش یابد، می‌توانند تعداد زیادی نشانگر که روی کل ژنوم پراکنده شده‌اند را بطور همزمان در حیوانات ژنوتیپ کرد و در نتیجه تمام جایگاههای موثر بر یک صفت را شناسایی و با برآورد اثرات هر یک از نشانگرها، ارزش اصلاحی حیوانات را تنها از روی اطلاعات نشانگری و بدون نیاز به اطلاعات فنوتیپی آنها برآورد نمود که آنرا ارزش اصلاحی ژنومی یا Genomic Estimated Breeding Value (GEBV) نامیدند. عبارت دیگر در انتخاب ژنومی مراحل زیر انجام می‌گیرد:

- ۱- شناسایی نشانگرهای مرتبط با صفت از میان تمام جایگاهها؛
- ۲- برآورد اثرات هر یک از این جایگاهها؛
- ۳- برآورد ارزش اصلاحی حیوانات بدون فنوتیپ تنها براساس اطلاعات نشانگری آنها.

این محققین با مطالعه شبیه‌سازی نشان دادند که صحت برآورد ارزش اصلاحی در این روش می‌تواند تا ۸۵ درصد باشد. Schaeffer در سال ۲۰۰۶ اشاره کرد که اگر انتخاب ژنومی قادر باشد ارزش اصلاحی یک حیوان را تنها براساس اطلاعات نشانگری آن با دقت ۸۰ درصد برآورد نماید، دیگر نیازی به آزمون نتاج در گاو شیری نبوده و هزینه پروف گاوهای نر تا ۹۲ درصد کاهش و سرعت پیشرفت ژنتیکی ۳ تا ۴ برابر افزایش خواهد یافت (زیرا ارزش اصلاحی گاو نر در همان بدو تولد مشخص خواهد شد). در حال حاضر تکنولوژی به این نقطه رسیده که قادر است ۵۴۰۰۰ جایگاه دربرگیرنده چندشکلی حاصل از تک نوکلئوتیدی Single Nucleotide Polymorphism (SNP) را با هزینه‌ای کمتر از ۳۰۰ دلار برای هر حیوان ژنوتیپ نماید. تحقیقات زیادی در این زمینه آغاز شده است و به نظر می‌رسد انقلاب جدیدی در اصلاح نژاد حیوانات در حال اتفاق افتادن است. مهمترین فاکتور در کاربرد انتخاب ژنومی صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی است. مطالعات مختلفی در ارتباط با عوامل موثر بر آن انجام گرفته است.

هدف از این تحقیق پاسخ به این سوال که افزایش تراکم نشانگری (حتی بیش از تراکم نشانگری موجود) تا چه حد می‌تواند صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی را افزایش دهد؟ از طرف دیگر در این پژوهش تاثیر میزان وراثت‌پذیری صفت و تعداد افراد بکار رفته در برآورد اثرات نشانگری بر صحت برآورد ارزش اصلاحی ژنومی در نسل‌های مختلف مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.

1- شبیه سازی جمعیت

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

مواد و روشها

عدم تعادل پیوستگی استفاده می‌شود. جمعیتی کوچک با اندازه موثر ۱۰۰ فرد (۵۰ نر و ۵۰ ماده) شبیه‌سازی شدند. این ساختار جمعیتی برای ۵۰ نسل با آمیزش تصادفی ادامه یافت تا عدم تعادل پیوستگی لازم بین نشانگرها و QTLها بوجود آید. هاپلوتایپ‌های پدری و مادری هر یک از افراد بطور تصادفی و براساس احتمال ایجاد نوترکیبی براساس فاصله نشانگرها تشکیل شدند. محدودیتی از لحاظ تعداد فرزند هر فرد در نظر گرفته نشد (بعبارت دیگر واریانس اندازه خانواده وجود داشت).

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 ۸ نسل بعدی (تا نسل ۵۸) ثابت ماند. در هر نسل، نرها و ماده‌ها بطور تصادفی با یکدیگر آمیزش داده شدند تا نسل‌های مجزایی را بوجود بیاورند. ژنوتیپ نشانگری برای تمام افراد ۱۳ نسل آخر ثبت شد. اما تنها افراد نسل ۵۱ و ۵۲ دارای رکورد فنوتیپی بودند و گروه مرجع (گروهی که از اطلاعات آنها جهت برآورد اثرات نشانگری استفاده می‌شود) را تشکیل می‌دادند و افراد سایر نسل‌ها فاقد اطلاعات فنوتیپی بودند و گروه تایید (گروهی که فاقد رکورد فنوتیپی بوده و ارزش اصلاحی ژنومی آنها تنها براساس اطلاعات ژنوتیپی برآورد می‌شود) را بوجود می‌آوردند.

2- شبیه سازی ژنوم

در این مطالعه، ژنومی متشکل از ۳ کروموزوم هر یک بطول ۱۰۰ سانتی مورگان شبیه‌سازی شد. جهت بررسی تاثیر افزایش تراکم نشانگری بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی، از تعداد متفاوت نشانگر با تراکم مختلف (۱۰۰ نشانگر با فواصل یکسان ۱ سانتی مورگان، ۲۰۰ نشانگر با فواصل یکسان ۰/۵ سانتی مورگان، ۱۰۰۰ نشانگر با فواصل یکسان ۰/۱ سانتی مورگان و ۲۰۰۰ نشانگر با فواصل یکسان ۰/۰۵ سانتی مورگان) شبیه‌سازی شد. ۳۰ مکان صفت کمی یا QTL که بطور تصادفی روی کروموزوم پراکنده شده بودند، شبیه‌سازی شد. هم نشانگرها و هم QTLها دو آللی با فراوانی اولیه ۵/۰ در نظر گرفته شدند (اگرچه فراوانی آللی آنها بعد از ۵۰ نسل آمیزش تصادفی در یک جمعیت کوچک تغییر کرد). از آنجا که هدف این مطالعه تاثیر تراکم نشانگری بر صحت برآورد ارزش‌های ژنومی بطور عام و کلی بوده و صفت خاصی مد نظر نبود، اثر جایگزینی ژنها برای هر یک از QTLها از یک توزیع نرمال با میانگین صفر و واریانس یک $a \sim N(0, 1)$ ، بطور تصادفی گرفته شد. سی QTL تمامی واریانس ژنتیکی صفت مورد نظر را در بر می‌گرفت. فراسنجه‌های شبیه‌سازی شده در این مطالعه بطور خلاصه در جدول ۱ آورده شده است.

جدول 1: فراسنجه‌های شبیه‌سازی شده در آزمایش اول و دوم

طول هریک از کروموزومها	100 سانتی مورگان
تعداد نشانگر SNP	100، 200، 1000 و 2000
فواصل نشانگرها	1، 0/5، 0/1 و 0/05 سانتی مورگان
تعداد QTL	30
آثار QTLها	توزیع نرمال
نوع نشانگر	SNP و دو آلی
تعداد نسل	58
تعداد افراد نسل 1 تا 50	50 نر، 50 ماده
تعداد افراد نسل 51 تا 58	500 نر، 500 ماده
گروه مرجع	افراد نسل 51 و 52
گروه تایید	افراد نسل 53 تا 58
وراثت پذیری	0/1 و 0/5

در آزمایش دوم نیمی از افراد دو نسل 51 و 52 (فقط یک جنس) در گروه مرجع استفاده شدند.

3- شبیه‌سازی ارزش‌های اصلاحی واقعی و فنوتیپ افراد

سی QTL شبیه‌سازی شده در این مطالعه تمامی واریانس ژنتیکی صفت مورد نظر را در برمی‌گرفتند. ارزش اصلاحی واقعی هر یک از افراد از مجموع آثار سی QTL با توجه به ژنوتیپ آنها محاسبه شد. تنها آثار افزایشی در نظر گرفته شد. جهت شبیه‌سازی فنوتیپ افراد گروه مرجع، به ارزش‌های اصلاحی واقعی افراد مقادیر باقیمانده با واریانس مشخص σ_e^2 اضافه شد.

$$P = TBV + e$$

میزان اثر عوامل محیطی برای هر یک از حیوانات با توجه به وراثت‌پذیری صفت بطور تصادفی از یک توزیع نرمال $e \sim N(0, \sigma_e^2)$ گرفته شد. واریانس اثرات باقیمانده با توجه به وراثت‌پذیری مورد نظر براساس رابطه زیر محاسبه شد:

$$\sigma_e^2 = \sigma_a^2 \times (1 - h^2) / h^2$$

واریانس افزایشی مجموع واریانس افزایشی هر یک از QTLها و از رابطه زیر محاسبه شد:

$$\sigma_a^2 = \sum_{q=1}^{nQTL} 2 \times p \times q \times \alpha^2$$

4- مدل آماری

از روش آماری بهترین پیش بینی ناریب خطی یا BLUP که توسط Meuwissen و همکاران (۲۰۰۱) پیشنهاد شده بود، جهت برآورد آثار نشانگرها استفاده شد. مدل مختلط مورد استفاده برابر بود با:

$$y = Xb + Zm + e$$

در این مدل: y بردار در برگرنده رکورد فنوتیپی افراد گروه مرجع، b بردار در برگرنده میانگین، m بردار در برگرنده آثار نشانگرها، X و Z .

ماتریس‌های ضرایب ارتباط دهنده مشاهدات به بردارهای مربوطه هستند. عناصر ماتریس Z شامل اعداد ۰، ۱ و ۲ که نشان‌دهنده تعداد آللهای خاص هر یک از مکانهای نشانگری با توجه به ژنوتیپ هر فرد است.

در این مدل آثار نشانگرها بطور تصادفی با واریانس یکسان در نظر گرفته می‌شود. واریانس آثار نشانگرها یا σ_m^2 از تقسیم واریانس ژنتیکی افزایشی یا σ_a^2 بر تعداد نشانگرها بدست می‌آید (بعبارت دیگر $\sigma_m^2 = \sigma_a^2 / n$).

معادلات مختلط هندرسون برای برآورد آثار نشانگرها بصورت

زیر تشکیل شد:

باشد، همبستگی فنوتیپ با ارزش ژنتیکی افراد پایین‌تر بوده و برآورد اثرات نشانگرها با دقت کمتری انجام می‌گیرد.

مقایسه نتایج جدول ۲ و ۳ نشان می‌دهد که در تراکم نشانگری یکسان، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی برای صفت با وراثت‌پذیری بالا، بیشتر از صفت با وراثت‌پذیری پایین است. این نتایج نشان می‌دهند که هرچه وراثت‌پذیری یک صفت بالاتر باشد، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز بالاتر است.

نتایج آزمایش نخست این مطالعه نشان داد که برای هر دو صفت با وراثت‌پذیری بالا و وراثت‌پذیری پایین و با هر تراکم نشانگری، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی با گذشت نسل‌ها از زمان برآورد اثرات نشانگری کاهش می‌یابد. دلیل این کاهش را می‌توان بدلیل تاثیر منفی نوترکیبی روی صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی دانست. Meuwissen و همکاران (۲۰۰۱) صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی در فرزندان بدون رکورد فنوتیپی (گروه تایید) افراد گروه مرجع را با استفاده از روش آماری بیزی در صفتی با وراثت‌پذیری ۰/۵ را برابر با ۰/۸۴۸ و در ۵ نسل متوالی آن بترتیب برابر با ۰/۸۰۴، ۰/۷۶۸، ۰/۷۵۸، ۰/۷۳۴ و ۰/۷۱۸ گزارش کردند. Muir (۲۰۰۷) نیز نشان داد که با گذشت چند نسل پس از برآورد آثار نشانگرها، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی کاهش یافته و آثار برآورد شده کارایی چندانی در برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نداشته و نیاز به برآورد مجدد آنها است.

هدف از اجرای آزمایش دوم بررسی تاثیر کاهش تعداد افراد گروه مرجع بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی در تراکمهای نشانگری متفاوت بود. تمام پارامترهای بکار رفته در این آزمایش همانند آزمایش نخست بود با این تفاوت که تنها از نیمی از افراد نسل ۵۱ و ۵۲ (یک جنس) در گروه مرجع استفاده شده بود. نتایج مربوط به کاهش تعداد افراد گروه مرجع بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی، برای صفتی با وراثت‌پذیری ۵/۰ در جدول ۴ و برای صفتی با وراثت‌پذیری ۱/۰ در جدول ۵ آورده شده است.

همانطور که در جدول ۴ و ۵ نشان داده شده است، در تمامی تراکم نشانگری مختلف و برای هر دو صفت با وراثت‌پذیری بالا و پایین، با کاهش تعداد افراد در گروه مرجع صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز کاهش می‌یابد. دلیل این مسئله را می‌توان به کاهش تعداد معلومات (تعداد رکورد فنوتیپی در گروه مرجع) در مقابل تعداد مجهولات (اثرات نشانگرها) مربوط دانست. هر چه تعداد مشاهدات در گروه مرجع بیشتر باشد، آثار نشانگرها بطور دقیق‌تری برآورد شده و در نهایت، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی بالاتر خواهد بود. این نتیجه با نتایج سایر محققین هماهنگی دارد.

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

همانطور که Meuwissen و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند، در این معادلات α برابر خواهد بود با σ_e^2/σ_m^2 . معادلات فوق به روش گوس-سیدل حل شد. معیار همگرایی برابر با ۰/۰۰۰۰۱ در نظر گرفته شد. پس از حل معادلات فوق و برآورد آثار هر یک از نشانگرها، ارزش اصلاحی ژنومی افراد گروه تایید از مجموع آثار نشانگرها و با توجه به ژنوتیپ آنها بصورت زیر محاسبه شد.

$$GEV_i = \mathbf{Z}_i \hat{\mathbf{m}}$$

صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی از همبستگی بین ارزش‌های اصلاحی واقعی و ارزش‌های اصلاحی ژنومی برآورد شده محاسبه شد. هر آزمایش ۱۰ بار تکرار شد و سپس میانگین و اشتباه معیار برآوردها گزارش شد.

نتایج

نتایج مربوط به تاثیر تراکم نشانگری بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی در گروه مرجع (نسل ۵۱ و ۵۲) و گروههای تایید (نسل ۵۳ تا ۵۸) برای صفتی با وراثت‌پذیری ۰/۵ در جدول ۲ و برای صفتی با وراثت‌پذیری ۰/۱ در جدول ۳ آورده شده است.

این نتایج نشان می‌دهد که برای صفت با وراثت‌پذیری بالا، در تمامی نسل‌ها با افزایش تراکم نشانگرها یا عبارت دیگر با کاهش فواصل نشانگری بین آنها، میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افزایش می‌یابد. دلیل این موضوع را می‌توان به افزایش میزان عدم تعادل پیوستگی بین نشانگرها و QTLها با افزایش تراکم نشانگری و بهتر شدن اثرات رسیده به نشانگرها مربوط دانست. این نتیجه با نتایج سایر محققین هماهنگی دارد.

نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد که برای صفت با وراثت‌پذیری پائین ($h^2 = 0.1$)، برای تمامی نسل‌ها افزایش تراکم نشانگری تا تعداد ۱۰۰۰ نشانگر روی هر کروموزوم با فواصل ۰/۱ سانتی مورگان، میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی را افزایش می‌دهد اما افزایش تراکم بیشتر از آن (تعداد ۲۰۰۰ نشانگر روی هر کروموزوم با فواصل ۰/۰۵ سانتی مورگان) نه تنها صحت را افزایش نداده بلکه باعث کاهش جزئی صحت نیز شده است. افزایش صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی با افزایش تراکم نشانگری تا فاصله ۰/۱ سانتی مورگان را همانند قبل می‌توان به بالا رفتن میزان عدم تعادل پیوستگی بین نشانگر و QTL مربوط دانست. اما کاهش میزان صحت با افزایش تراکم نشانگری ۲۰۰۰ نشانگر در هر کروموزوم با فواصل ۰/۰۵ سانتی مورگان را می‌توان بدلیل افزایش تعداد نشانگرها یا افزایش تراکم و افزایش تعداد مجهولات (اثرات نشانگرها) و عدم برآورد اثرات نشانگرها بطور دقیق برای صفات با وراثت‌پذیری پایین مربوط دانست. هرچه وراثت‌پذیری صفت پایین‌تر

جدول 2: میزان صحت برآورد ارزش های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع (نسل 51 و 52) و گروههای تایید (نسل 53 تا 58) در تراکم نشانگری متفاوت برای صفتی با وراثت پذیری $h^2 = 0/5$.

تعداد نشانگر در هر کروموزوم (فاصله به سانتی مورگان)	100 (1)	200 (0/5)	1000 (0/1)	2000 (0/05)
نسل 51 و 52 (گروه مرجع)	0/809988	0/867043	0/901698	0/906529
نسل 53	0/703359	0/784206	0/8461630	0/858409
نسل 54	0/648774	0/749022	0/822777	0/834816
نسل 55	0/610643	0/716354	0/801666	0/809500
نسل 56	0/573012	0/699826	0/786422	0/799116
نسل 57	0/540055	0/670254	0/783987	0/782516
نسل 58	0/514524	0/651907	0/764598	0/774335

جدول 3: میزان صحت برآورد ارزش های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع (نسل 51 و 52) و گروههای تایید (نسل 53 تا 58) در تراکم نشانگری متفاوت برای صفتی با وراثت پذیری $h^2 = 0/1$.

تعداد نشانگر در هر کروموزوم (فاصله به سانتی مورگان)	100 (1)	200 (0/5)	1000 (0/1)	2000 (0/05)
نسل 51 و 52 (گروه مرجع)	0/605709	0/645043	0/696851	0/683227
نسل 53	0/505672	0/570118	0/625055	0/607453
نسل 54	0/447005	0/545663	0/598701	0/575416
نسل 55	0/424847	0/508227	0/566845	0/563508
نسل 56	0/401849	0/471816	0/557340	0/533689
نسل 57	0/381265	0/432935	0/529555	0/524092
نسل 58	0/359472	0/431566	0/521070	0/514277

جدول 4: میزان صحت برآورد ارزش های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع (نیمی از افراد نسل 51 و 52) و گروههای تایید (نسل 53 تا 58) در تراکم نشانگری متفاوت برای صفتی با وراثت پذیری $h^2 = 0/5$.

تعداد نشانگر در هر کروموزوم (فاصله به سانتی مورگان)	100 (1)	200 (0/5)	1000 (0/1)	2000 (0/05)
نسل 51 و 52 (گروه مرجع)	0/385826	0/432448	0/455354	0/489909
نسل 53	0/279137	0/327336	0/360273	0/402667
نسل 54	0/245363	0/300936	0/346944	0/375662
نسل 55	0/226534	0/289273	0/325936	0/351467
نسل 56	0/215612	0/263565	0/325724	0/339629
نسل 57	0/199640	0/256032	0/316095	0/334677
نسل 58	0/189967	0/233650	0/311780	0/333961

جدول 5: میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع (نیمی از افراد نسل 51 و 52) و گروههای تایید (نسل 53 تا 58) در تراکم نشانگری متفاوت برای صفتی با وراثت‌پذیری $h^2 = 0.1$.

تعداد نشانگر در هر کروموزوم (فاصله به سانتی مورگان)	100 (1)	200 (0/5)	1000 (0/1)	2000 (0/05)
نسل 51 و 52 (گروه مرجع)	0/174919	0/190904	0/209537	0/183414
نسل 53	0/135107	0/205326	0/242090	0/216474
نسل 54	0/110382	0/177706	0/245853	0/183379
نسل 55	0/118842	0/172391	0/245417	0/185888
نسل 56	0/107148	0/163276	0/239329	0/150719
نسل 57	0/143565	0/147445	0/221184	0/161591
نسل 58	0/135437	0/142894	0/217202	0/148040

سایر نتایج بدست آمده در آزمایش دوم از قبیل تاثیر افزایش تراکم نشانگری بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی در صفات با وراثت‌پذیری‌های مختلف و همچنین تاثیر وراثت‌پذیری صفت بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی همانند آزمایش اول بود. نتایج مربوط به میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی با گذشت نسل‌های مختلف از زمان برآورد آثار نشانگرها در گروه مرجع با تراکم نشانگری متفاوت برای دو صفت با وراثت‌پذیری ۰/۵ و ۰/۱. همانند آزمایش نخست نشان داد پس از گذشت نسل‌ها از نسل‌هایی که آثار نشانگری در آنها برآورد شده است، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی کاهش می‌یابد. دلیل این کاهش را همانطور که قبلاً گفته شد می‌توان بدلیل تاثیر منفی نوترکیبی روی صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی دانست.

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که عواملی نظیر تراکم نشانگرها، تعداد افراد گروه مرجع و وراثت‌پذیری صفت بر میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی موثر هستند. نتایج نشان داد که برای صفات با وراثت‌پذیری بالا هر چه تراکم نشانگرها بیشتر و تعداد افراد گروه مرجع بیشتر باشد، میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز بیشتر است. اما برای صفات با وراثت‌پذیری پایین افزایش تراکم نشانگری تا یک میزان مشخص (تراکم نشانگری با فواصل ۰/۱ سانتی مورگان) باعث افزایش صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی می‌شود و افزایش تراکم نشانگری بیش از آن سبب کاهش صحت برآوردها می‌شود. تعداد افراد گروه مرجع نیز بر صحت برآوردها در صفات با وراثت‌پذیری پایین نیز موثر بوده بطوریکه با افزایش تعداد افراد در گروه مرجع صحت برآوردها نیز افزایش می‌یابد. بطور کلی، صحت برآوردها در صفات با وراثت‌پذیری بالا در تراکم نشانگری یکسان بیشتر از صفات با وراثت‌پذیری پایین است. نتایج این مطالعه نشان داد که صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی پس از گذشت نسل‌ها از

نسل‌هایی که آثار نشانگری در آنها برآورد شده است، کاهش می‌یابد.

در مطالعه‌ای که توسط Solberg و همکاران (۲۰۰۶) انجام گرفت، از سه تراکم نشانگری (نشانگرها با فواصل ۱cM، ۴cM و ۵cM) برای نشانگرهای میکروستلایت و دو تراکم نشانگری (نشانگرها با فواصل ۱cM و ۵cM) برای نشانگرهای SNP استفاده شد. نتایج نشان داد که در هر دو نوع نشانگر، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی با افزایش تراکم افزایش می‌یابد. Calus و همکاران (۲۰۰۸) نیز در یک مطالعه شبیه‌سازی از ۵ تراکم نشانگری مختلف (تعداد ۱۱۹ نشانگر تا ۲۳۴۳ نشانگر SNP در یک ژنوم ۳ سانتی مورگانی) استفاده کردند و نتایج نشان داد که در تمامی سناریوهای به کار رفته، هر چه تراکم نشانگری بالاتر باشد، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز بیشتر است.

Muir (۲۰۰۷) نیز اثر تراکم نشانگری را با ثابت نگه داشتن تعداد نشانگرها (۱۰۰ نشانگر) و تغییر اندازه ژنوم از طریق تغییر احتمال نوترکیبی بین نشانگرها (فاصله بین نشانگر) در یک مطالعه شبیه‌سازی بررسی کرد و او نیز اشاره کرد که هر چه تراکم نشانگری بیشتر باشد، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز بیشتر است.

چندین مطالعه نشان داده‌اند که افزایش تعداد نشانگرها (با ثابت بودن فاصله بین آنها) با افزایش تعداد مجهولات مسئله سبب کاهش صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی می‌شوند. Muir (۲۰۰۷) به منظور بررسی اثر تعداد نشانگرها بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی، در یک مطالعه شبیه‌سازی تراکم نشانگری را در مقدار ۱۰ نشانگر به ازای هر سانتی مورگان (یا با فواصل ۰/۱cM) ثابت نگه داشت و اندازه ژنوم را از ۱cM تا ۳۰۰cM (بعبارت دیگر ۱۰ نشانگر تا ۳۰۰۰ نشانگر) تغییر داد. تعداد QTL نیز در تمامی حالت‌ها برابر ۱۰۰ در نظر گرفته شد. نتایج نشان داد که بالاترین صحت برآورد ارزش اصلاحی ژنومی

کاهش صحت برآوردها می‌شود، توصیه می‌شود که پس از گذشت چند نسل اثرات نشانگری مجدداً برآورد شوند.

منابع

- 1-Calus, M.P.L. and Veerkamp, R.F., 2007. Accuracy of breeding values when using and ignoring the polygenic effect in genomic breeding value estimation with a marker density of one SNP per cM. *J. Anim. Breed. Genet.* 124:362-368.
- 2-Calus, M.P.L., Meuwissen, T.H.E., de Roos, A.P.W. and Veerkamp, R.F., 2008. Accuracy of genomic selection using different methods to define haplotypes. *Genetics*, 178:553-561.
- 3-Kolbehdari, D., Schaeffer, L.R. and Robinson, J.A.B., 2007. Estimation of genome-wide haplotype effects in half-sib designs. *J. Anim. Breed. Genet.* 124:356-361.
- 4-Meuwissen, T.H.E., Hayes, B.J. and Goddard, M.E., 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157:1819-1829.
- 5-Muir, W.M., 2007. Comparison of genomic and traditional BLUP-estimated breeding value accuracy and selection response under alternative trait and genomic parameters. *J. Anim. Breed. Genet.* 124:342-355.
- 6-Schaeffer, L.R., 2006. Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *J. Anim. Breed. Genet.* 123:218-223.
- 7-Solberg, T.R., Sonesson, A.K., Woolliams, J.A. and Meuwissen, T.H.E., 2008. Genomic selection using different marker types and densities. *J. Anim. Sci.* 86:2447-2454.
- 8-Villumsen, T.M., Janss, L. and Lund, M.S., 2009. The importance of haplotype length and heritability using genomic selection in dairy cattle. *J. Anim. Breed. Genet.* 126:3-13.

مربوط به حالتی است که تعداد نشانگرها برابر ۱۰۰۰ بود و افزایش تعداد نشانگر بدلیل ثابت بودن تعداد مشاهدات و ادغام آثار نشانگری سبب کاهش صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی می‌شود، البته این مطالعه نشان داد که پائین‌تر بودن تعداد نشانگرها از تعداد QTL سبب می‌شود که نشانگرها نتوانند تمامی واریانس ژنتیکی را پوشش دهند و در نتیجه صحت برآوردها پایین خواهد بود.

در این شرایط، فنوتیپ فرد نماینده بهتری از ژنوتیپ آن خواهد بود و هرچه وراثت‌پذیری صفت بیشتر باشد نشانگرها بطور دقیق‌تری برآورد خواهند شد. این نتیجه با نتایج سایر محققین مطابقت دارد. در یک مطالعه شبیه‌سازی که توسط Villumsen و همکاران (۲۰۰۹) انجام شد، از میانگین یکصد رکورد فنوتیپی دختران گاوهای نر برای صفاتی با وراثت‌پذیری ۰/۲۰ و ۰/۳۰ استفاده شد. نتایج نشان داد که صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی برای صفات با وراثت‌پذیری بالا بیشتر است. Kolbehdari و همکاران (۲۰۰۷) نیز در یک مطالعه شبیه‌سازی نشان دادند که صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی برای صفات با وراثت‌پذیری بالا بیشتر است.

در مطالعه‌ای که توسط Meuwissen و همکاران (۲۰۰۱) صورت گرفت، تأثیر تعداد رکورد فنوتیپی روی صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی در سه روش آماری مختلف بررسی شد. نتایج نشان داد در تمامی این روش‌های آماری، با افزایش تعداد مشاهدات صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افزایش می‌یابد. در مطالعه‌ای که توسط Muir (۲۰۰۷) انجام شد، نیز در تمامی استراتژی‌های بکار رفته، با افزایش تعداد رکورد فنوتیپی، صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی نیز افزایش یافت. در مطالعه‌ای دیگر که توسط Veerkamp و Calus (۲۰۰۷) انجام گرفت، در ۵ تجزیه مختلف بترتیب از ۱۰۰، ۱۰۵۰، ۱۰۰۰، ۵۵۰ و ۵۰ رکورد فنوتیپی در گروه مرجع استفاده شد. نتایج مربوط به دو وراثت‌پذیری مختلف (۰/۱ و ۰/۰۵) نشان داد که با کاهش تعداد مشاهدات صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی کاهش می‌یابد.

با توجه به این نتایج می‌توان پیشنهاد نمود که قبل از مشخص کردن تراکم نشانگری به عواملی نظیر وراثت‌پذیری صفت و تعداد افراد گروه مرجع توجه کرد و تراکم نشانگری مناسب جهت آنالیز داده‌ها را با توجه به این عوامل و هزینه‌های ژنوتیپ کردن انتخاب کرد. از آنجا که گذشت نسل‌ها سبب

Effect of increasing the density of the markers on the accuracy of predicted breeding values genomic

- **Behnam Zargarian***: Islamic Azad University, Varamin Branch
- **Mehdi Amin Afshar**: Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, P.O.Box: 14155-4933 Tehran, Iran
- **Mehdi Saatchi**: Faculty of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, P.O.Box: 4111 Karaj, Iran
- **Alireza Noushtari**: Islamic Azad University, Karaj Branch

Received: October 2009

Accepted: January 2010

Keywords: Genomic selection, GEBV, Accuracy, Marker density, Heritability

Abstract

In this study, the genome consists of 3 chromosomes, each 100cM with different marker density (100 markers with 1cM space, 200 markers with 0.5cM space, 1000 markers with 0.1cM space and 2000 markers with 0.05cM space) and 30 random distributed QTL were simulated. After 50 generations of random mating in a finite population ($N_e=100$) to create sufficient linkage disequilibrium, population size were expanded by 1000 (500 males and 500 females). This structure was conserved until generation 58. Two heritability ($h^2=0.1$ and $h^2=0.5$) were considered. Individuals of generation 51 and 52 have phenotype records and then used to estimate marker effects. Accuracy of genomic estimated breeding value (GEBV) was calculated for individuals of generations 51-58. Results of first trial showed that accuracy of GEBV will increase by increasing in marker density for high heritability traits, but it increase to some extent (markers with 0.1cM space) for low heritability traits and it decrease by more dense markers. Results in second trial which used half of individuals of generation 51 and 52 for marker effect estimation, showed that accuracy of GEBV will decrease by decreasing in number of individual. In both trials, accuracy of GEBV for high heritability traits was higher than low heritability traits in same marker density. Finally, results of this study showed that accuracy of GEBV will decrease by passing generations after generations used for marker effect estimation.