

ارزیابی روش‌های انتخاب سنتی و ژنومیک برای انتقال یک ژن عمده در گوسفند بوسیله شبیه‌سازی

- **میشم لطیفی**
دانشجوی دکتری ژنتیک و اصلاح نژاد دام دانشگاه کردستان
- **امیر رشیدی** (نویسنده مسئول)
استاد گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه کردستان
- **رستم عبدالهی آرپناهی**
استادیار گروه علوم دامی، پردیس ابوریحان، دانشگاه تهران
- **محمد رزم کبیر**
استادیار گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه کردستان

تاریخ دریافت: آبان ۱۳۹۷ تاریخ پذیرش: آذر ۱۳۹۷

شماره تماس نویسنده مسئول: ۰۹۱۸۸۷۱۰۳۴۲

Email: arashidi@uok.ac.ir

شناسه دیجیتال (DOI): 10.22092/asj.2018.123964.1798

چکیده

هدف از این مطالعه ارزیابی انتقال یک ژن عمده با روش‌های سنتی (Classical)، ژنومیک (Genomic)، انتخاب سنتی به کمک ژن (GasClassical) و انتخاب ژنومیک به کمک ژن (GasGenomic) برای بهبود صفت چندقلو زایی با استفاده از شبیه‌سازی رایانه‌ای در یک جمعیت گوسفند بود. بدین منظور صفتی با وراثت پذیری ۰/۱ شامل دو کروموزوم که هر یک به طول ۱۰۰ سانتی مورگان بود، شبیه‌سازی شد. بر روی هر کروموزوم ۱۰۰۰۰ SNP و ۱۰۰ QTL به صورت تصادفی شبیه‌سازی شد. در کروموزوم اول یک QTL به عنوان ژن عمده در موقعیت ۲۵/۷ سانتی مورگان شبیه‌سازی شد که ۴۰ درصد از واریانس ژنتیکی افزایشی کل را به خود اختصاص داد. اثر ال‌های مطلوب و نامطلوب برای QTL مورد نظر پس از هفت نسل به ترتیب در دو نژاد A و B تثبیت شد. بعد از انتقال ال مطلوب از نژاد A به نژاد B تا پنج نسل تلاقی برگشتی (BC) انجام شد و پس از آن میزان پیشرفت ژنتیکی، صحت ارزیابی، فراوانی ال مطلوب و میزان همخونی برآورد گردید. پیشرفت ژنتیکی در روش GasGenomic و Genomic نسبت به روش Classical و GasClassical به ترتیب ۲۶ و ۶۲ درصد بیشتر بود. فراوانی ال مطلوب، پس از پنج نسل در روش Classical، Genomic، GasClassical و GasGenomic در BCها به ترتیب ۰/۳۸۷، ۰/۷۷۸، ۰/۹۶۵ و ۰/۹۷۵ بود. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد، اگر هدف وارد کردن یک ژن عمده به نژادهای بومی باشد انتخاب سنتی به کمک ژن می‌تواند فراوانی ژن عمده را به اندازه انتخاب ژنومیک به کمک ژن افزایش دهد.

واژه‌های کلیدی: چندقلو زایی، ژن عمده، انتقال ژن، شبیه‌سازی

Animal Science Journal (Pajouhesh & Sazandegi) No 124 pp: 171-182

Assessment of classical and genomic selection methods for introgression a major gene in sheep using simulationBy: Latifi¹, Rashidi*², Abdollahi³, Razmkabir⁴^{1,2,4} Ph.D Student, Professor and Assistant Professor, Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.³. Assistant Professor, Department of Animal science, Aburaihan Campus, University of Tehran, Iran**Received: November 2018****Accepted: December 2018**

The purpose of this study was to evaluate Classical, Genomic, gene-assisted classical selection (GasClassical) and gene-assisted genomic selection (GasGenomic) methods for introgression a major gene in sheep population to improve the litter size trait using a computer simulation. In this regard, the litter size trait with heritability of 0.1, including two chromosomes each with a length of 100 cM, was simulated. On each chromosome, 10000 SNPs and 100 QTLs were randomly simulated. On chromosome 1, a single QTL as the major gene was generated that accounted for 40% of the total genetic variance. This QTL was located in the position of 25.7 cM. After seven generations, the favorable and unfavorable allele effects for the QTL were fixed for breed A and B, respectively. Using the gene introgression approach, the favorable allele in breed A was transferred to breed B and after five generations backcrossing, genetic gain, accuracy of evaluation, frequencies of favorable allele and inbreeding rate were evaluated. Genetic gain in GasGenomic and Genomic were 26 and 62 percent more than those of GasClassical and Classical methods, respectively. The frequency of favorable allele after five generations in Classical, Genomic, GasClassical and GasGenomic methods were 0.387, 0.778, 0.965 and 0.975, respectively. The results of this study showed that if the goal is only introgression a major gene to an indigenous breed, using gene-assisted classical selection can increase the frequency of the major gene as much as the gene-assisted genomic selection.

Key words: Litter Size, Major Gene, Introgression, Simulation.**مقدمه**

(افزایش مقدار پروتئین شیر) در بز اشاره کرد (Elsen و همکاران، ۱۹۹۹؛ Leroux و همکاران، ۱۹۹۰؛ Davis، ۲۰۰۴). انتقال ژن می‌تواند به عنوان ابزاری مناسب برای معرفی الل‌های جدید و افزایش پیشرفت ژنتیکی در یک جمعیت باشد (Hospital و همکاران، ۱۹۹۲). انتقال ژن شامل مجموعه تلاقی-های برگشتی بین نژاد اهداء کننده الل‌های مطلوب و نژاد دریافت کننده می‌باشد که منجر به افزایش افراد هتروزیگوت می‌شود، و در نهایت تلاقی بین افراد هتروزیگوت منجر به ایجاد افراد هموزیگوت برای تثبیت الل‌های مطلوب می‌باشد (Koudande و همکاران، ۲۰۰۰).

چندقلو زایی یکی از مهمترین صفات مؤثر بر عملکرد تولیدمثلی می‌باشد (Olsen و همکاران، ۱۹۹۵). وراثت پذیری این صفت در بیشتر مطالعات کم گزارش شده است (Hanford و همکاران، ۲۰۰۵؛ Mokhtari و همکاران، ۲۰۱۰). نتایج پژوهش‌ها نشان داده است نرخ تخمک‌ریزی و چندقلو زایی در نژاد برولا مرینو تحت تاثیر یک ژن عمده (FecB) می‌باشد (Piper و همکاران، ۱۹۸۵). ژن عمده ژنی است که بخش زیادی از تنوع ژنتیکی داخل جمعیت را تحت کنترل دارد (عباسی و علیچانی، ۱۳۹۴). از نمونه ژن‌های عمده می‌توان به ژن Prp (مقاومت به بیماری Scrapie) و ژن FecB (افزایش چندقلو زایی) در گوسفند و ژن کازنین

انتخاب طبیعی و انتخاب مصنوعی می‌باشند. شبیه‌سازی رایانه‌ای ابزار عالی برای درک عملکرد این فرآیندهای پیچیده است (Hoban و همکاران، ۲۰۱۲). هدف از این تحقیق مقایسه‌ی روش‌های سنتی (Classical)، ژنومیک (Genomic)، انتخاب سنتی به کمک ژن^۲ (GasClassical) و انتخاب ژنومیک به کمک ژن^۳ (GasGenomic) در بهبود صفت چندقلوزایی با استفاده از شبیه‌سازی رایانه‌ای به منظور انتقال ژن در یک جمعیت گوسفند می‌باشد.

مواد و روش‌ها

ایجاد جمعیت و ساختار ژنوم

به منظور ایجاد فنوتیپ، ژنوتیپ و ارزش اصلاحی حقیقی افراد و ایجاد یک جمعیت گوسفند از نرم‌افزار QMSim (Sargolzaei و Schenkel، ۲۰۰۹) استفاده شد. ابتدا جمعیت تاریخی با اندازه موثر ۱۰۰۰ حیوان (۵۰۰ ماده و ۵۰۰ نر) جهت ایجاد عدم تعادل پیوستگی بین نشانگرها به مدت ۱۰۰۰ نسل به صورت تصادفی با هم آمیزش داده شدند. همچنین یک صفت محدود به جنس (چندقلوزایی) با وراثت‌پذیری ۰/۱ و ژنومی متشکل از دو کروموزوم، هریک به طول ۱۰۰ سانتی مورگان شبیه‌سازی شد. بر روی هر کروموزوم ۱۰۰۰۰ نشانگر دو اللی و ۱۰۰ QTL به صورت تصادفی قرار داده شد. نرخ جهش برای نشانگر و $QTL^{-4} \times 10^{-5} \times 2/5$ در نظر گرفته شد. در کروموزوم اول یک QTL به عنوان ژن عمده در موقعیت ۲۵/۷ سانتی مورگان شبیه‌سازی شد که ۴۰ درصد از واریانس ژنتیکی افزایشی کل را به خود اختصاص داد. واریانس اختصاص داده شده به QTL شبیه‌سازی شده بر اساس واریانس ژن Fecl در گوسفند نژاد لاکون در نظر گرفته شد (Bodin و همکاران، ۲۰۱۴). اثرات QTL ها از توزیع گاما با پارامتر شکل ۰/۴ شبیه‌سازی شد. در ادامه به منظور ایجاد دو نژاد، از نسل ۱۰۰۰ دو نمونه تصادفی هر کدام شامل ۳۳۰ حیوان (۳۰ نر و ۳۰۰ ماده) انتخاب شدند. این دو زیر جمعیت به عنوان نژاد A و B به مدت ۷ نسل به ترتیب برای تثبیت الل‌های مطلوب و نامطلوب ژن عمده به صورت تصادفی بر اساس اثر الل-

پیشرفت‌های فن آوری در ژنتیک مولکولی فرصت‌های جدیدی را برای انتقال ژن‌های مطلوب از جمعیت‌های اهداء کننده با استفاده از اطلاعات نشانگرهای مولکولی فراهم کرده است (Visscher و Haley، ۱۹۹۹؛ Wall و همکاران، ۲۰۰۵). ترکیب کردن طرح‌های انتقال ژن عمده با انتخاب ژنومیک، می‌تواند روش انعطاف‌پذیرتری برای انتقال ژن‌های مطلوب از نژادهای دهنده به نژادهای گیرنده باشد، بنابراین می‌تواند بدون انجام انتخاب بین جمعیت سنتز شده یا اجرای یک طرح انتقال ژن، با حداقل کردن Linkage drag، ژنوم جمعیت‌های مزرعه‌ای در آینده را بهینه سازد (Odegard و همکاران، ۲۰۰۹b). انتخاب ژنومیک می‌تواند از طریق کاهش فاصله نسل، سبب پیشرفت ژنتیکی بیشتر در مقایسه با روش BLUP^۱ شود (Gaspa و همکاران، ۲۰۱۵). در انتخاب ژنومیک نشانگرها در کل ژنوم پراکنده هستند، به گونه‌ای که کل واریانس ژنتیکی توسط نشانگرها کنترل می‌شود. انتخاب ژنومیک هزینه‌های ارزیابی ژنتیکی را کاهش و پیشرفت ژنتیکی را با کاهش فاصله‌ی نسل و افزایش صحت انتخاب افزایش می‌دهد (Hayes و همکاران، ۲۰۰۹).

در سال‌های اخیر استفاده از تلاقی بین نژادی به منظور انتقال ژن عمده به نژادهای بومی (تلاقی نژاد برولا مرینو با نژاد افشاری و تلاقی نژاد رومانف با شال) در برنامه‌های اصلاح نژادی کشور به منظور افزایش میانگین صفت چندقلوزایی در دستور کار قرار گرفته است. با توجه به اینکه ژن‌های عمده موثر بر صفت چندقلوزایی در برخی نژادهای ایرانی اصلاً وجود ندارد یا فراوانی خیلی کمی دارند (Moradband و همکاران، ۲۰۱۱؛ Asadpour و همکاران، ۲۰۱۲)، با نژادهای وارداتی که ژن عمده در آن تثبیت شده است تلاقی داده می‌شوند. لذا ارزیابی برنامه‌های اصلاح نژادی به صورت شبیه‌سازی شده می‌تواند به پیشبرد طرح‌های اصلاحی در انتقال ژن به نژادهای بومی کمک نماید و بینش اصلاح‌گران را در طراحی برنامه‌های اصلاح نژاد بهبود بخشد. در برنامه‌های تکاملی، پیش‌بینی عملکرد سیستم‌ها یعنی افراد، جمعیت‌ها و گونه‌ها تحت فرآیندهای چندگانه با تعاملات پیچیده دشوار است. این فرآیندها شامل، جهش، بیماری،

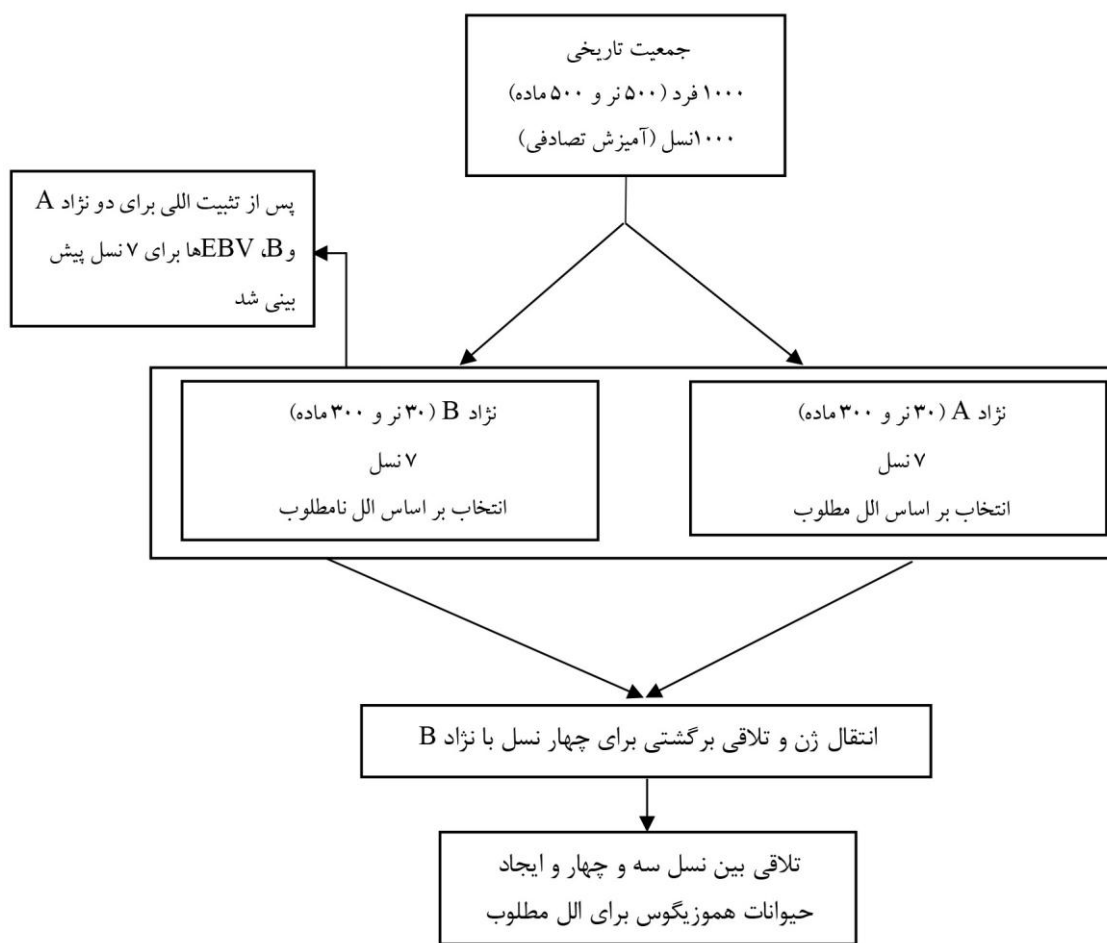
Best linear unbiased prediction^۱

Gene-assisted Classical selection^۲

Gene-assisted Genomic selection^۳

ماده از نژاد B (حامل الل نامطلوب) بر اساس ارزش اصلاحی‌های برتر از نسل ۷ انتخاب شد. به منظور انتقال الل مطلوب از نژاد A به نژاد B تلاقی ($A \times B$) انجام شد تا نسل F1 ایجاد شود. سپس ماده‌های نسل F1 (نسل اول) با نرهای نژاد B آمیزش داده شدند تا تلاقی‌های برگشتی BC1، BC2 و BC3 (به ترتیب نسل دوم، سوم و چهارم) ایجاد شوند و نژاد B تقریباً ۹۰٪ از ژنوم اولیه خود را باز یابد. در ادامه از نسل سوم، ۳۰ حیوان نر با ۳۰۰ حیوان ماده از نسل چهارم تلاقی داده شدند تا حیوانات هموزیگوس برای آلل مطلوب در نسل پنجم ایجاد شوند (شکل ۱).

های مطلوب و نامطلوب تلاقی داده شدند. تعداد کل افراد در دو نژاد A و B پس از هفت نسل ۱۰۸۳۰ نفر بود. پس از تثبیت الل-های مورد نظر در هر دو نژاد A و B به منظور ایجاد فنوتیپ‌های آستانه‌ای صفت چندقلوزایی، به ترتیب ۲۰ درصد از فنوتیپ‌های بالا دو و ۸۰ درصد باقی‌مانده یک در نظر گرفته شد. به منظور برآورد ارزش اصلاحی در دو نژاد A و B از پکیج MCMCglmm (Nakagawa و Hadfield، ۲۰۱۰) استفاده شد و با مدل آستانه‌ای، ارزش‌های اصلاحی با استفاده از اطلاعات ۷ نسل در هر دو نژاد پیش بینی شد. پس از پیش بینی ارزش



شکل ۱- شمایی کلی از طرح آمیزشی

نسل مقایسه شود. در نژاد A، B و تلاقی برگشتی (BC) به ازای هر آمیزش ۵ فرزند ایجاد شد. به طور کلی در نسل پایه ۳۳۰ فرد و از نسل یک تا پنج به ازای هر نسل ۱۵۰۰ فرد ایجاد شد. همچنین

به طور کلی طرح آمیزشی توصیف شده برای چهار روش سنتی، ژنومیک، GasClassical و GasGenomic انجام شد تا پیشرفت ژنتیکی، میزان همخونی و فراوانی اللی مطلوب برای ۵

پارامترها و ژنوم شبیه سازی شده در جدول ۱ ارائه شده است

نرخ جایگزینی به ترتیب برای نرها و ماده ها ۰/۴ و ۰/۲ در نظر گرفته شد. نسبت جنسیت برای فرزندان نیز ۰/۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱- پارامترها و ژنوم شبیه سازی شده

۱۰۰۰ حیوان (۱۰۰۰)			تعداد افراد در جمعیت تاریخی (نسل)
BC	B	A	نژاد و تلاقی برگشتی
۵	۷	۷	تعداد نسل انتخابی در هر نژاد
EBV بالا/سن	الل نامطلوب/سن	الل مطلوب/سن	معیار انتخاب/حذف
	۳۰ (۳۰۰)		تعداد نرها (ماده ها) در جمعیت پایه در هر نژاد
	۵		تعداد فرزندان به ازای هر مادر در جمعیت پایه در هر نژاد
	حداقل همخوانی		سیستم آمیزشی در BC
	۰/۴ (۰/۲)		نرخ جایگزینی نرها (ماده ها)
	۰/۵		نسبت جنسیت برای فرزندان در هر نژاد
	۲		ژنوم
	۲۰۰		تعداد کروموزوم
	۲۰۰۰۰		طول ژنوم (cM)
	۲۰۰		تعداد کل SNP
	۴۰		تعداد کل QTL
	۲۵/۷		واریانس QTL با اثر بزرگ (%)
	$2/5 \times 10^{-4}$		موقعیت QTL بزرگ اثر بر روی کروموزوم یک (cM)
	تصادفی		نرخ جهش برای SNP و QTL
	۰/۱		موقعیت نشانگر و QTL بر روی کروموزوم
			وراثت پذیری صفت

پیش بینی ارزش اصلاحی

به منظور پیش بینی ارزش اصلاحی حیوانات و انتخاب حیوانات برتر به عنوان والد برای نسل بعد، از انتخاب Classical، Genomic، GasClassical و GasGenomic استفاده شد. در روش سنتی بر اساس روابط خویشاوندی شجره و در روش ژنومیک بر اساس روابط خویشاوندی ژنومی ارزش های اصلاحی هر حیوان در هر نسل مجدداً پیش بینی شد. با توجه به اینکه صفت چندقلو زایی صفی آستانه ای است، یک آستانه و دو دسته (یک قلو و دو قلو) در نظر گرفته شد.

روش سنتی

به منظور برآورد پیش بینی ارزش های اصلاحی با روش سنتی از معادله زیر استفاده شد:

$$l = 1_n \mu + Z a + e \quad (1)$$

در این مدل l بردار متغیر پنهان برای صفت چندقلو زایی (یک آستانه و دو دسته)، μ میانگین کل، 1_n بردار یک، a بردار تصادفی اثرات ژنتیکی افزایشی، Z ماتریس طرح که اثرات ژنتیکی افزایشی حیوانات را به مشاهدات ارتباط می دهد و e بردار اثرات تصادفی باقیمانده می باشد.

نمونه برداری گیس با ۳۰۰۰۰ دور تشکیل شد که ۳۰۰۰ دوری اول به عنوان دوری سوخته در نظر گرفته شد. برای مستقل بودن نمونه‌های گرفته شده فاصله‌ی نمونه‌برداری نیز ۱۰ در نظر گرفته شد.

انتخاب به کمک ژن

در نرم افزار QMSim حیوانات بر اساس فنوتیپ، ارزش اصلاحی پیش‌بینی شده و یا ارزش اصلاحی حقیقی برای نسل بعد انتخاب می‌شوند. در انتخاب سنتی و ژنومیک که انتخاب به کمک ژن انجام نمی‌شد، پس از برآورد ارزش‌های اصلاحی، ارزش‌های اصلاحی برآورد شده به نرم افزار QMSim معرفی شده و حیوانات براساس معیارهای مذکور در جدول (۱) به عنوان والد برای نسل بعد انتخاب و تلاقی‌های برگشتی انجام شد. اما در سناریوی انتخاب به کمک ژن (GasClassical) و (GasGenomic) حیوانات حامل الل مطلوب برای نسل بعد مطابق با روش زیر انتخاب شدند:

(۱) ارزش‌های اصلاحی هر حیوان با روش سنتی و ژنومیک پیش‌بینی شد.

(۲) حیوانات بر اساس وجود یا عدم وجود الل مطلوب ژنوتایپ شدند (هموزیگوس یا هتروزیگوس بودن هر حیوان برای الل مطلوب مشخص شد).

(۳) سپس مطابق با معادله زیر به ارزش‌های اصلاحی پیش‌بینی شده هر حیوان وزن داده شد:

$$EBV_W = EBV_p + NFA^4 \quad (4)$$

در این معادله EBV_W : ارزش اصلاحی‌های وزن داده شده، EBV_p : ارزش اصلاحی‌های پیش‌بینی شده و NFA : تعداد الل‌های مطلوب در هر حیوان می‌باشد، که برای حیوانات هموزیگوس الل مطلوب عدد ۲، حیوانات هتروزیگوس عدد ۱ و حیوانات هموزیگوس الل نامطلوب عدد صفر می‌باشد. در ادامه ارزش اصلاحی‌های وزن داده شده به نرم‌افزار QMSim معرفی شدند و حیوانات مجدداً براساس معیارهای مذکور در جدول (۱) به عنوان والد برای نسل بعد انتخاب و تلاقی‌های برگشتی انجام شد. ارزش

همچنین ساختار ماتریس کو(واریانس) به شرح زیر بود:

$$[a] = \begin{bmatrix} A\sigma_a^2 & 0 \\ 0 & I\sigma_e^2 \end{bmatrix}$$

در این معادله A و I به ترتیب ماتریس روابط خویشاوندی و ماتریس همبستگی σ_a^2 و σ_e^2 نیز به ترتیب واریانس ژنتیکی افزایشی و واریانس باقیمانده می‌باشند. به منظور پیش‌بینی ارزش اصلاحی از رویکرد آماری بیزی، بسته (MCMCglmm) (Hadfield و Nakagawa، ۲۰۱۰) نرم افزار R استفاده شد. یک زنجیره‌ی نمونه‌برداری گیس با ۳۰۰۰۰ دور تشکیل شد، که ۳۰۰۰ دوری اول به عنوان دوری سوخته در نظر گرفته شد. برای مستقل بودن نمونه‌های گرفته شده فاصله‌ی نمونه‌برداری نیز ۱۰۰ منظور شد.

روش ژنومیک

ارزش‌های های پیش‌بینی شده با روش ژنومیک با استفاده از رویکرد آماری بیز B انجام شد. در روش بیز B فرض می‌شود که SNP ها به ترتیب با احتمال π و $1-\pi$ داری اثر صفر و غیر صفر باشند. همچنین در این روش هر SNP واریانس متفاوتی دارد و π نیز به عنوان یک پارامتر شناخته شده در نظر گرفته می‌شود (Wang و همکاران، ۲۰۱۳). مدل آماری استفاده شده در روش بیز B به صورت زیر بود:

$$l = \mathbf{1}_n\mu + \sum_{i=m}^n x_{ij}B_j + e \quad (2)$$

در این مدل l بردار متغیر پنهان برای صفت چندقلوژیایی (یک آستانه و دو دسته)، μ میانگین کل، $\mathbf{1}_n$ بردار یکه، B_j اثرات نشانگری، x_{ij} ماتریس طرح ژنوتیپ‌های نشانگر (به صورت ۰، ۱ و ۲ کد گذاری شد) و e بردار اثرات تصادفی باقیمانده می‌باشد. در هر نسل اثرات نشانگرها با استفاده از فنوتیپ حیوانات ماده برآورد شد. سپس ارزش اصلاحی حیوانات ماده و نر از ضرب ماتریس طرح ژنوتیپ‌های نشانگر در بردار اثرات نشانگرها پیش‌بینی شد:

$$GEBV_i = \sum_{i=m}^n x_{ij}\hat{B}_j \quad (3)$$

بدین منظور از رویکرد آماری بیزی، بسته (BGLR) (Perez و dos Campos، ۲۰۱۴) نرم افزار R استفاده شد. یک زنجیره‌ی

هر نسل با روش های GasClassic، Genomic، Classic و GasGenomic در جدول (۲) ارائه شده است. همچنین میانگین ارزش های اصلاحی حقیقی و فراوانی الل مطلوب با روش سنتی و ژنومیک با در نظر نگرفتن انتخاب به کمک ژن (Genomical و Classical) و انتخاب به کمک ژن (GasGenomical و GasClassical) در شکل (۲) نشان داده شده است.

اصلاحی واقعی از جمع اثر QTL ها حاصل شد. همبستگی بین ارزش اصلاحی پیش بینی شده و واقعی به عنوان معیار صحت ارزیابی برای مقایسه دو روش سنتی و ژنومیک قرار گرفت. برنامه شبیه سازی ده مرتبه تکرار شد و از نتایج ۱۰ تکرار میانگین گیری به عمل آمد.

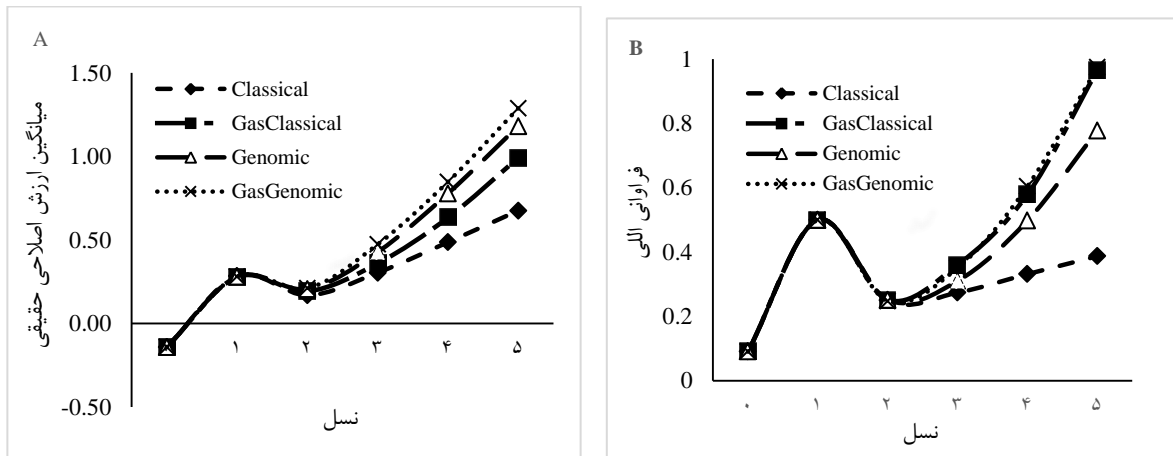
نتایج و بحث

میانگین ارزش اصلاحی حقیقی، همبستگی بین ارزش اصلاحی پیش بینی شده و حقیقی، فراوانی اللی مطلوب و میزان همخوانی در

جدول ۲- نتایج حاصل از روش سنتی، ژنومیک، سنتی با انتخاب به کمک ژن و ژنومیک با انتخاب به کمک ژن

Inbreeding	Frequency	r (EBV,TBV)	Mean TBV	نسل	روش
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰۹۱ ± ۰/۰	۰/۱۵۰ ± ۰/۰۴۴	-۰/۱۴۲ ± ۰/۱۵۱	۰	Classical
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۵۰ ± ۰/۰	۰/۲۷۶ ± ۰/۰۵۹	۰/۲۸۳ ± ۰/۱۵۴	۱	
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۲۵ ± ۰/۰۰۵	۰/۲۶۹ ± ۰/۰۳۰	۰/۱۶۹ ± ۰/۱۵۳	۲	
۰/۰۰۳ ± ۰/۰۰۱	۰/۲۷۴ ± ۰/۰۱۳	۰/۳۵۷ ± ۰/۰۵۹	۰/۳۰۴ ± ۰/۱۵۶	۳	
۰/۰۰۵ ± ۰/۰۰۲	۰/۳۳۲ ± ۰/۰۲۷	۰/۳۵۹ ± ۰/۰۸۹	۰/۴۸۷ ± ۰/۱۵۳	۴	
۰/۰۴۹ ± ۰/۰۱۲	۰/۳۸۷ ± ۰/۰۷۲	۰/۳۶۲ ± ۰/۰۷۳	۰/۶۷۶ ± ۰/۱۶۳	۵	
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰۹۱ ± ۰/۰	۰/۵۷۳ ± ۰/۰۸۳	-۰/۱۴۲ ± ۰/۱۵۱	۰	Genomical
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۵۰ ± ۰/۰	۰/۵۸۸ ± ۰/۰۸۶	۰/۲۸۰ ± ۰/۱۵۳	۱	
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۲۵۲ ± ۰/۰۰۵	۰/۶۷۲ ± ۰/۰۶۴	۰/۲۰۶ ± ۰/۱۳۹	۲	
۰/۰۰۱ ± ۰/۰۰۱	۰/۳۱۱ ± ۰/۰۲۱	۰/۷۴۵ ± ۰/۰۳۹	۰/۴۲۸ ± ۰/۱۴۱	۳	
۰/۰۰۳ ± ۰/۰۰۱	۰/۴۹۸ ± ۰/۰۴۳	۰/۷۹۵ ± ۰/۰۴۷	۰/۷۷۹ ± ۰/۱۶۹	۴	
۰/۰۲۴ ± ۰/۰۰۹	۰/۷۷۸ ± ۰/۰۷۱	۰/۷۱۵ ± ۰/۰۶۹	۱/۱۸۲ ± ۰/۲۰۸	۵	
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰۹۱ ± ۰/۰	۰/۱۳۱ ± ۰/۰۶۳	-۰/۱۴۲ ± ۰/۱۵۱	۰	GasClassical
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۵۰ ± ۰/۰	۰/۲۶۷ ± ۰/۰۷۳	۰/۲۷۹ ± ۰/۱۵۲	۱	
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۲۵۲ ± ۰/۰۱۳	۰/۲۵۵ ± ۰/۰۶۳	۰/۱۹۳ ± ۰/۱۵۲	۲	
۰/۰۰۲ ± ۰/۰	۰/۳۶۰ ± ۰/۰۳۹	۰/۳۷۲ ± ۰/۰۸۲	۰/۳۶۰ ± ۰/۱۷۱	۳	
۰/۰۰۵ ± ۰/۰۰۲	۰/۵۷۹ ± ۰/۰۵	۰/۴۵۲ ± ۰/۰۴۳	۰/۶۳۴ ± ۰/۱۹۸	۴	
۰/۰۳۷ ± ۰/۰۰۶	۰/۹۶۵ ± ۰/۰۱۲	۰/۳۴۲ ± ۰/۰۶۳	۰/۹۹۳ ± ۰/۲۵۱	۵	
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۰۹۱ ± ۰/۰	۰/۵۷۹ ± ۰/۰۷۹	-۰/۱۴۲ ± ۰/۱۵۱	۰	GasGenomica;
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۵۰ ± ۰/۰	۰/۶۳۱ ± ۰/۰۸۹	۰/۲۸۱ ± ۰/۱۵۱	۱	
۰/۰ ± ۰/۰	۰/۲۴۸ ± ۰/۰۰۶	۰/۶۴۶ ± ۰/۰۵۸	۰/۲۱۱ ± ۰/۱۵۱	۲	
۰/۰۰۱ ± ۰/۰	۰/۳۵۱ ± ۰/۰۱۰	۰/۷۲۹ ± ۰/۰۴۸	۰/۴۷۴ ± ۰/۱۵۷	۳	
۰/۰۰۳ ± ۰/۰۰۱	۰/۶۰۵ ± ۰/۰۰۷	۰/۷۵۳ ± ۰/۰۵۶	۰/۸۴۸ ± ۰/۱۶۵	۴	
۰/۰۲۷ ± ۰/۰۰۴	۰/۹۷۵ ± ۰/۰۰۴	۰/۶۸۳ ± ۰/۰۷۰	۱/۲۸۹ ± ۰/۱۷۸	۵	

Mean TBV: میانگین ارزش اصلاحی حقیقی، r (EBV,TBV): همبستگی بین ارزش اصلاحی پیش بینی شده و حقیقی، Frequency: فراوانی الل مطلوب، Inbreeding: میزان همخوانی



شکل ۲- میانگین ارزش اصلاحی حقیقی (A) و فراوانی الل مطلوب (B) با روش سنتی (Classical و GasClassical) و ژنومیک (Genomic و GasGenomic)

ژنومیک در مقایسه با روش سنتی بیشتر بود (جدول ۲). کمترین و بیشترین مقدار همبستگی بین ارزش اصلاحی برآورد شده و حقیقی در روش سنتی به ترتیب در نسل صفر (۰/۱۳۱) و نسل پنچ (۰/۴۵۲) حاصل شد. در روش ژنومیک نیز کمترین و بیشترین مقدار همبستگی بین ارزش اصلاحی برآورد شده و حقیقی به ترتیب در نسل صفر (۰/۵۷۳) و نسل چهار (۰/۷۹۵) بود. صحت ارزیابی در این مطالعه از نسل صفر تا چهار در روش سنتی (Classical و GasClassical) و ژنومیک (Genomic و GasGenomic) روند افزایشی داشت و در نسل پنج کاهش یافت. علت افزایش صحت ارزیابی می‌تواند به علت افزایش تعداد رکورد، افزایش تعداد حیوانات ژنوتایپ شده و برآورد کردن مجدد اثرات مارکرها باشد. کاهش صحت ارزیابی با افزایش نسل احتمالاً به علت ایجاد نوترکیبی است (Muir, ۲۰۰۷).

فراوانی الل مطلوب در نسل پایه (صفر) با مقدار اولیه ۰/۰۹۱ شروع شد و با افزایش تلاقی‌های برگشتی و تلاقی داخل نژادی (بین نسل سه و چهار) افزایش یافت. افزایش فراوانی الل مطلوب از نسل صفر به یک به این دلیل می‌باشد که تمامی افراد در نسل ۱ هتروزیگوت بودند. همچنین کاهش فراوانی اللی از نسل یک به دو به دلیل تلاقی برگشتی با نژاد B به منظور انتقال الل مطلوب و افزایش آن می‌باشد. فراوانی الل مطلوب، پس از پنج نسل در

همینطور که در جدول ۲ نشان داده شده است پیشرفت ژنتیکی در روش‌های سنتی (Classical و GasClassical) و ژنومیک (Genomic و GasGenomic) در هر نسل افزایش یافته و از الگوی یکسانی تبعیت می‌کنند. بیشترین پیشرفت ژنتیکی با روش GasGenomic و کمترین پیشرفت ژنتیکی با روش Classical حاصل شده است.

پیشرفت ژنتیکی در روش GasGenomic و Genomic نسبت به روش Classical و GasClassical به ترتیب ۲۶ و ۶۲ درصد بیشتر بود. علت بالا بودن پیشرفت ژنتیکی در روش ژنومیک نسبت به روش سنتی می‌تواند به علت بالا بودن صحت ارزیابی در روش ژنومیک باشد. صحت ارزیابی بالا در روش ژنومیک نسبت به روش سنتی به دلیل در نظر گرفتن نمونه‌برداری مندلی است (Meuwissen و همکاران، ۲۰۰۱؛ Daetwyler و همکاران، ۲۰۰۷). پیشرفت ژنتیکی در روش GasGenomic و GasClassical نیز نسبت به روش Classical و Genomic به ترتیب ۸ و ۲۶ درصد بالاتر بود. این نتایج می‌تواند بیانگر این باشد، در صورتیکه ژن عمده بخش زیادی از واریانس ژنتیکی را کنترل کند ترکیب روش‌های سنتی و ژنومیک با انتخاب به کمک ژن منجر به پیشرفت ژنتیکی بیشتری می‌شود (شکل ۲- A). همبستگی بین ارزش اصلاحی پیش‌بینی شده و حقیقی با روش

حداقل باشد (Sargolzaei و Schenkel، ۲۰۰۹). در مطالعه‌ی حاضر نرخ همخوانی در روش‌های ژنومیک نسبت به روش‌های سنتی کمتر بود. پایین بودن نرخ همخوانی در روش‌های ژنومیک نسبت به روش‌های سنتی می‌تواند به علت تخمین بهتر نمونه‌گیری مندلی باشد. تخمین بهتر نمونه‌گیری مندلی منجر به شناسایی تفاوت در افراد داخل یک خانواده می‌شود، در نتیجه منجر به کاهش تعداد افراد انتخابی در داخل یک خانواده شده و به تبع آن همخوانی کاهش می‌یابد (Daetwyler و همکاران، ۲۰۰۷). اگرچه در این مطالعه به کمک شبیه‌سازی برتری انتخاب ژنومیک با کمک ژن و یا بدون کمک ژن نسبت به انتخاب سنتی آشکار بود ولی باید توجه کرد که پیاده‌سازی انتخاب ژنومیک در دام سبک مانند گوسفند و بز جای بحث دارد زیرا که: (۱) هزینه‌های تعیین ژنوتیپ برای ژنوتیپ اینگونه دام‌ها هنوز بالاست. (۲) به دلیل اینکه ساختار اصلاح نژادی دام سبک مانند گاو چندان سازمان یافته نیست برگشت سرمایه در بکارگیری فن‌آوری‌های نوین مانند انتخاب ژنومیک از بحث‌های روز برای سرمایه‌گذاری در این راستا است. (۳) صفاتی مانند گوشت و پشم که در اصلاح نژاد گوسفند و بز اهمیت دارند در سنین اولیه قابل اندازه‌گیری هستند، لذا افزایش صحت ارزیابی و کاهش فاصله نسل برای بهبود صفات تولیدی با بکارگیری انتخاب ژنومیک در گوسفند و بز هنوز نیاز به تحقیقات بیشتر دارد، زیرا صفات تولیدی با استفاده از انتخاب کلاسیک با صحت قابل قبولی قابل ارزیابی هستند. با این وجود از مزایای انتخاب ژنومیک برای دام سبک می‌توان بهبود صفات تولید مثلی مانند چندقلوزایی، نرخ آبستنی و همچنین راندمان مصرف خوراک که وراثت‌پذیری کمی دارند و یا به سختی قابل اندازه‌گیری هستند را نام برد. از طرفی نرخ خطای بالا و ناقص بودن شجره یکی از چالش‌های عمده در به کارگیری ارزیابی سنتی در دام سبک است و با استفاده از انتخاب ژنومیک می‌توان چنین نقایصی را برطرف کرد (Rupp و همکاران، ۲۰۱۶).

روش Classical، Genomic، GasClassical و GasGenomic در BCها به ترتیب ۰/۳۸۷، ۰/۷۷۸، ۰/۹۶۵ و ۰/۹۷۵ بود. روش Genomic در مقایسه با روش Classical بدون هیچ شناختی از جایگاه الل مطلوب در حفظ الل هدف مؤثرتر عمل کرد. نتایج حاصل از این مطالعه با مطالعات Odegard و همکاران (۲۰۰۹a) مطابقت دارد. در روش GasGenomic و GasClassical فراوانی اللی پس از پنج نسل در هر دو روش یکسان بود. این نتایج بیانگر این است، در صورتی که انتخاب به کمک ژن صورت گیرد فراوانی الل مطلوب در هر دو روش یکسان خواهد بود، اما میزان پیشرفت ژنتیکی در روش GasGenomic نسبت به روش GasClassical بیشتر می‌باشد (۲۶ درصد). انتخاب به کمک ژن برای روش سنتی و ژنومیک نیاز به شناخت جایگاه ژن دارد که برای بسیاری از ژن‌های مؤثر بر چندقلوزایی مانند FecB و FecL این امکان موجود است. Odegard و همکاران (۲۰۰۹a) بیان کردند در صورت شناخت جایگاه ژن، انتخاب ژنومیک به کمک ژن نسبت به روش‌های ژنومیک و سنتی ارجحیت دارد.

میزان برآورد ضریب همخوانی حاصل از این پژوهش در روش‌های سنتی (Classical و GasClassical) و ژنومیک (Genomic و GasGenomic) با افزایش نسل روند افزایشی داشت (جدول ۲). میانگین ضریب همخوانی کل در جمعیت نیز در روش Classical، Genomic، GasClassical و GasGenomic به ترتیب ۰/۰۱، ۰/۰۰۵، ۰/۰۰۸ و ۰/۰۰۶ بود (در جدول نشان داده نشده است). میزان همخوانی در این مطالعه چه در روش ژنومیک و چه در روش سنتی نسبت به مطالعات سایر محققین به میزان قابل توجهی کمتر بود (Odegardb و همکاران، ۲۰۰۹؛ Gaspa و همکاران، ۲۰۱۵؛ Scheper و همکاران، ۲۰۱۶). علت کم بودن میزان همخوانی برآورد شده در این تحقیق در مقایسه با مطالعات ذکر شده استفاده از طرح آمیزش بهینه^۵ و وجود تداخل نسل می‌باشد. در طرح آمیزش بهینه، جفت‌ها جهت آمیزش طوری انتخاب می‌شوند که همخوانی در نسل بعد

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد انتقال ژن با روش‌های ژنومیک (Genomic و GasGenomic) در مقایسه با روش‌های سنتی (Classical و GasClassical) باعث افزایش پیشرفت ژنتیکی، افزایش فراوانی الی مطلوب و کاهش مقدار همخونی در صفت چندقلوزایی می‌شود. ترکیب روش‌های سنتی و ژنومیک با انتخاب به کمک ژن منجر به افزایش فراوانی الی و تثبیت الی مطلوب پس از پنج نسل تلاقی برگشتی می‌شود. لذا پیشنهاد می‌شود اگر هدف فقط وارد کردن یک ژن عمده به داخل نژادهای بومی می‌باشد، به منظور کاهش هزینه‌های ژنوتایپینگ با استفاده از روش GasClassical می‌توان فراوانی ژن عمده را به اندازه روش GasGenomic افزایش داد و در نژادهای بومی ژن عمده را تثبیت نمود.

تقدیر و تشکر

از راهنمایی‌های ارزنده دکتر مهدی بهلولی، دکتر محمد حسین یزدی و دکتر هادی اسفندیاری تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

عباسی، م.ا. و علیجانی، ص. (۱۳۹۴). ردیابی ژن‌های عمده مؤثر بر صفات عملکردی مرغان بومی فارس با استفاده از روش تفرق بیزی. مجله نشریه علوم دامی (پژوهش و سازندگی)، شماره ۱۰۷، ص ص ۲۱۸-۲۱۱.

Asadpour, R., Jafari-Joozani, R., Alijani, S. and Mahmodi, H. (2012). Detection of polymorphism in booroola gene (FecB) and its association with litter size in Zel sheep breed in Iran. *Slovak Journal of Animal Science*. 45: 63-66.

Bodin, L., Martin, P.M. and Raoul, J. (2014). Effects of the FecL Major Gene on Mean and Variance of Litter Size in the Lacaune Meat Sheep Population. *Proceedings, 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production, Canada*.

Daetwyler, H.D., Villanueva, B., Bijma, P. and Woolliams, J.A. (2007). Inbreeding in genome-wide selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 124: 369-376.

Davis, G.H. (2004). Fecundity genes in sheep. *Animal Reproduction Science*. 82: 247-253.

Elsen, J.M., Amigues, Y. Amigues, Schelcher, F., Ducrocq, V., Andreoletti, O., Eychenne, F., Tien Khang, J.V., Poivey, P., Lantier, F. and Laplanche, J.-L. (1999). Genetic susceptibility and transmission factors in scrapie: Detailed analysis of an epidemic in a closed flock of Romanov. *Archives of Virology*. 144(3):431-445.

Gaspa, G., Veerkamp, R.F., Calu, M.P.L. and Windig, J.J. (2015). Assessment of genomic selection for introgression of polledness into Holstein Friesian cattle by simulation. *Livestock Science*. 179: 86-95.

Hadfield, J.D. and Nakagawa, S. (2010). General quantitative genetic methods for comparative biology: phylogenies, taxonomies and multi-trait models for continuous and categorical characters. *Journal of Evolutionary Biology*. 23(3): 494-508.

Hanford, K.J., Van Vleck, L.D and Snowden, G.D. (2005). Estimates of genetic parameters and genetic change for reproduction, weight, and wool characteristics of Rambouillet sheep. *Small ruminant research*. 57: 175-186.

Hayes, B.J., Bowman, P.J., Chamberlain, A.J. and Goddard, M.E. (2009). Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *Journal of Dairy Science*. 92: 433-443.

Hoban, S., Bertorelle, G. and Gaggiotti, O.E. (2012). Computer simulations: tools for population and evolutionary genetics. *Nature Reviews Genetics*. 13: 110-122.

- Hospital, F., Chevalet, C. and Mulsant, P. (1992). Using markers in gene introgression breeding Programs. *Genetics*. 132: 1199–1210.
- Koudande, O.D., Iraqi, F., Thomson, P. C, Teale, A.J. and Van Arendonk, J.A.M. (2000) Strategies to optimize marker assisted introgression of multiple QTL. *Mammalian Genome*. 11: 145–150.
- Leroux, C., Martin, P., Mahé, M.-F. Levéziel, H. and Mercier, J.-C. (1990). Restriction fragment length polymorphism identification of goat alpha s1-casein alleles: A potential tool I selection of individuals carrying alleles associated with a high level protein synthesis. *Animal Genetics*. 21(4):341–351.
- Meuwissen, T.H., Hayes, B.J. and Goddard, M.E. (2001). Prediction of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps. *Genetics*. 157: 1819-1829.
- Mokhtari, M.S., Rashidi, A. and Mohamadi, Y. (2010). Estimation of genetic parameters for post-weaning traits of Kermani sheep. *Journal of Animal Science*. 80: 22-27.
- Moradband, F., Rahimi, G. and Gholizadeh, M. (2011). Association of polymorphisms in fecundity genes of GDF9, BMP15 and BMP15-1B with litter size in Iranian Baluchi sheep. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 24: 1179-1183.
- 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.
- Odegard, J., Sonesson, A.K., Yazdi, M.H. and Meuwissen., T.H.E. (2009a). Introgression of a major QTL from an inferior into a superior population using genomic selection. *Genetics Selection Evolution*. 41(38): 1-10.
- Odegard, J., Yazdi, M.H., Sonesson, A.K. and Meuwissen, T.H.E. (2009b). Incorporating Desirable Genetic Characteristics from an Inferior Into a Superior Population Using Genomic Selection. *Genetics Society of America*. 181:737-745.
- Olesen, I., Svendsen, M., Klemetsdal, G. and Steine, T. (1995). Application of a multiple-trait animal model for genetic evaluation of maternal and lamb traits in Norwegian sheep. *Animal Science*. 60: 457–469.
- Perez, P. and de los Campos, G. (2014). Genome-wide regression and prediction with the BGLR statistical package. *Genetics*. 198: 483–495.
- Piper, L.R., Bindon, B.M. and Davis, G.H. (1985). The single gene inheritance of the high litter size of the Booroola Merino. pp. 115-125. In: Land, R.B. and Robinson, D.B. (Eds). *Genetics of reproduction in sheep*. 1st edn. Butterworths, 427 P.
- Rupp, R., Mucha, S., Larroque, H., McEwan, L. and Conington, J. (2016). Genomic application in sheep and goat breeding. *Animal Frontiers*. 6(1): 39-44.
- Sargolzaei, M. and Schenkel, F.S. (2009). QMSim: a large scale genome simulator for livestock. *Bioinformatics*. 25(5): 680-681.
- Scheper, C., Wensch-Dorendorf, M., Yin, T., Dressel, H., Swalve, H. and König, S. (2016). Evaluation of breeding strategies for polledness in dairy cattle using a newly developed simulation framework for quantitative and Mendelian traits. *Genetics Selection Evolution*. 48(50): 1-11.
- Visscher, P.M. and Haley, C.S. (1999). On the efficiency of marker-assisted introgression. *Animal Science*. 68: 59–68.
- Wall, E., Visscher, P.M., Hospital, F. and Wolliams, J.M. (2005). Genomic Contribution in Livestock gene introgression programmes. *Genetics Selection Evolution*. 37: 291-313.

