

مقایسه صحت پیش‌بینی ژنومی صفاتی با وراثت‌پذیری پایین در گاوهای شیری تحت روش‌های تک‌مرحله‌ای و چند مرحله‌ای با استفاده از داده‌های شبیه‌سازی

- یحیی محمدی (نویسنده مسئول)
استادیار و عضو هیات علمی گروه علوم دامی دانشگاه ایلام
- مرتضی ستایی مختاری
استادیار و عضو هیات علمی گروه علوم دامی دانشگاه جیرفت

تاریخ دریافت: مهر ۱۳۹۷ تاریخ پذیرش: بهمن ۱۳۹۷

شماره تماس نویسنده مسئول: ۰۹۱۸۳۴۲۱۴۶۴

Email: Mohamadi_yahya@yahoo.com

شناسه دیجیتال (DOI): 10.22092/asj.2019.123627.1788

چکیده

صفات تولیدمثلی بدلیل تاثیر زیاد بر سودآوری، در صنعت پرورش گاوهای شیری جزء صفات عملکردی محسوب می‌شوند. اگرچه این صفات به شدت تحت تاثیر محیط قرار دارند اما شواهدی برای تغییرات ژنتیکی این گونه صفات وجود داشته که امکان انتخاب را فراهم می‌کند. انتخاب ژنومی، یک روش مؤثر برای افزایش پیشرفت ژنتیکی این گونه صفات می‌باشد. صحت انتخاب ژنومی به عوامل زیادی از جمله، وراثت‌پذیری صفات، روش آماری محاسبه اثرات نشانگر تک نوکلئوتیدی در جمعیت مرجع و تعداد افراد جمعیت مرجع بستگی دارد. لذا هدف از پژوهش کنونی، مقایسه صحت و اریب پیش‌بینی‌های ژنومی برای این صفات با استفاده از روش‌های تک مرحله‌ای و چند مرحله‌ای GBLUP تحت راهبردهای مختلف به کمک داده شبیه‌سازی شده بود. بدین منظور، ژنومی با یک کروموزوم حاوی ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۵۰۰۰ نشانگر تک نوکلئوتیدی دو آللی به طول یک سانتی مورگان شبیه‌سازی گردید. در سه راهبرد متفاوت تعداد افراد جمعیت مرجع به ترتیب ۱۰۰۰، ۱۵۰۰ و ۲۰۰۰ در نظر گرفته شد. میزان وراثت‌پذیری صفت ۰/۰۵ تعیین گردید. میانگین‌های صحت انتخاب تحت روش‌های MS-GBLUP و SS-GBLUP به ترتیب ۰/۲۴۴±۰/۰۱۴ و ۰/۳۹۹±۰/۰۱۲ برآورد گردیدند. با افزایش تعداد افراد جمعیت مرجع از ۱۰۰۰ به ۲۰۰۰ حیوان میانگین صحت پیش‌بینی ژنومی در روش MS-GBLUP به ترتیب از ۰/۲۰۹ به ۰/۲۹۴ و در روش SS-GBLUP به ترتیب از ۰/۳۴۸ به ۰/۴۶۰ افزایش یافت. متوسط ضریب رگرسیون برای روش‌های فوق به ترتیب ۱/۱۲ و ۰/۹۴ برآورد گردید. به‌طور کلی، نتایج به دست آمده در پژوهش کنونی نشان دادند که روش تک‌مرحله‌ای GBLUP به همراه افزایش تعداد افراد جمعیت مرجع به عنوان روش مناسبی برای افزایش صحت پیش‌بینی ژنومی در صفاتی با وراثت‌پذیری پایین می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: ارزیابی ژنومی، جمعیت مرجع، روش تک مرحله‌ای، صحت انتخاب، صفات با وراثت‌پذیری پایین

Animal Science Journal (Pajouhesh & Sazandegi) No 125 pp: 155-166

The comparison of the accuracy of genomic predictions for low heritability traits under single-step and multi-step GBLUP methods applying simulated dataBy: Yahya Mohammadi^{1*}, Morteza Sattaei Mokhtari²

1: Assistant Professor- Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Ilam University, Ilam, Iran

2: Assistant Professor- Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Jiroft, Jiroft, Iran

Received: October 2018**Accepted: February 2019**

Reproductive traits are considered as functional characteristics in dairy breeding industry due to their great impact on profitability. Although reproductive traits are strongly influenced by the environment, there is evidence for genotypic variation providing opportunity for selection. Therefore, genomic selection may be considered as an effective method for increasing genetic improvement for these traits. The accuracy of genomic selection depends on the several factors such as the heritability of the traits, the statistical method considered for calculating SNP marker effects in the reference population and the numbers of individuals in the reference population. Therefore, the present study was conducted to compare the accuracy and bias of genomic predictions for low heritability traits using single step (SS-GBLUP) and multi-step (MS-GBLUP) methods under different strategies applying simulated data. Accordingly, a genome containing 1000, 2000 and 5000 single-nucleotide polymorphism with two alleles (SNP) and the length of one *centimorgan* was simulated. The numbers of the individuals in the reference population were considered to be 1000, 1500 and 2000, respectively. The heritability traits was 0.05. The average accuracies were estimated as 0.244 ± 0.014 and 0.399 ± 0.012 under SS-GBLUP and MS-GBLUP, respectively. Also, by increasing the numbers of individual in the reference population, from 1000 to 2000 the average accuracy of genomic prediction increased from 0.209 to 0.294 under SS-GBLUP and from 0.348 to 0.460 under MS-GBLUP methods. The averages for regression coefficient under were computed as 1.2 and 0.94 under SS-GBLUP and MS-GBLUP methods, respectively. Generally, the obtained results revealed that SS-GBLUP method accompanied with an increase in the numbers of individuals in reference population may be an appropriate method for increasing the accuracy of selection for low-heritability traits.

Key words: Genomic evaluation, Low-heritability traits, Reference population, Selection accuracy, Single step method.**مقدمه**

رکوردها برای این گونه صفات می‌باشد که این امر افزایش هزینه‌های اصلاحی را در پی دارد (Beerda و Veerkamp، ۲۰۰۷). بنابراین یک راهکار مؤثر برای افزایش پیشرفت ژنتیکی برای این گونه صفات که از نظر اقتصادی نیز بصره باشد، استفاده از انتخاب ژنومی^۱ می‌باشد. انتخاب ژنومی از اطلاعات ژنتیکی حیوان برای برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی و طبقه‌بندی کاندیداهای انتخاب براساس شایستگی ژنتیکی در برنامه‌های

بهبود صفات باروری در گاوهای شیری بدلیل تأثیر زیاد بر سودآوری صنعت گاو شیری در سراسر جهان اهمیت زیادی دارد (Ismael و همکاران، ۲۰۱۷). پیشرفت ژنتیکی صفات مربوط به باروری بدلیل ماهیت وراثت‌پذیری پایین این صفات، از بین رفتن رکوردهای مربوط به این صفات و دخالت تولیدکنندگان به تأخیر افتاده است (Ismael و همکاران، ۲۰۱۷). یک عامل مؤثر برای افزایش پیشرفت ژنتیکی برای این گونه صفات، افزایش تعداد

¹- Genomic selection

برای محاسبه ارزش‌های اصلاحی ژنومی برای حیوانات ژنوتیپ شده ۴- ترکیب تخمین‌های ژنومی با ارزش‌های اصلاحی تخمینی یا متوسط والدین^۵ می‌باشد (Miształ و همکاران، ۲۰۰۹). از دست دادن اطلاعات در مرحله دوم این روش باعث اریب و خطا در ارزیابی‌ها می‌گردد (Legarra و همکاران، ۲۰۱۴). با اینحال اطلاعات حیوانات ژنوتیپ شده مستقیماً در ارزیابی‌ها استفاده می‌گردد. ولی در این روش به دلیل تعداد کم حیوانات ژنوتیپ شده مقداری اریب در ارزیابی‌ها وارد می‌شود. برای غلبه بر این مشکل روش تک مرحله‌ای که به طور همزمان از اطلاعات افراد ژنوتیپ شده و نشده برای برآورد ارزش اصلاحی ژنومی استفاده می‌شود، ابداع گردید. در این روش ماتریس خویشاوندی شجره‌ای و ماتریس خویشاوندی نشانگری بطور همزمان در یک ماتریس خویشاوندی جمع می‌شوند (Christensen و Lund، ۲۰۱۰؛ Aguilar و همکاران، ۲۰۱۰؛ Miształ و همکاران، ۲۰۰۹). در این روش علاوه بر حذف چند مرحله ارزیابی، ارزیابی‌های ژنومی با صحت بالا و اریب پایین برآورد می‌گردند. در مطالعه‌ای که بر روی صفات تولیدمثل تعداد خوکچه‌های زنده متولد شده و تعداد کل خوکچه‌ها انجام گردید، زمانی که از روش SS-GBLUP برای برآورد اثرات نشانگر استفاده گردید، متوسط صحت برای این دو صفت بترتیب ۰/۵۶ و ۰/۵۵ و در روش MS-GBLUP این مقدار برای هر دو صفت ۰/۱۸ بدست آمد (Song و همکاران، ۲۰۱۷). لذا هدف مطالعه حاضر، مقایسه صحت و اریب پیش‌بینی‌های ژنومی برای صفات با وراثت‌پذیری پایین به کمک روش‌های تک مرحله‌ای و- چند مرحله‌ای GBLUP تحت راهبردهای مختلف به کمک بسته شبیه‌سازی بود.

مواد و روش‌ها

از نرم‌افزار QMSim برای ایجاد یک جمعیت گاو شیری در طول زمان استفاده گردید (Sargolzaei و Schenkel، ۲۰۰۹). در ابتدا ۱۰۰۰ نسل مجزا با ۱۰۰۰ فرد شبیه‌سازی گردید. در ادامه برای ایجاد LD، از نسل ۱۰۰۰ به نسل ۱۰۲۰ تعداد جمعیت به ۲۰۰ حیوان کاهش یافت. در جمعیت‌های واقعی گاو شیری در طی

اصلاحی گاوهای شیری استفاده می‌کند (Meuwissen و همکاران، ۲۰۰۱). صحت انتخاب ژنومی وابسته به فاکتورهای زیادی از جمله، وراثت‌پذیری صفات، روش آماری محاسبه اثرات نشانگر SNP در جمعیت مرجع و تعداد افراد جمعیت مرجع می‌باشد (Hoze و همکاران، ۲۰۱۴؛ Goddard، ۲۰۰۹). برای رسیدن به حداکثر صحت برای کاندیداهای انتخاب نیاز به جمعیت مرجع بزرگ می‌باشد (Goddard و Hayes، ۲۰۰۹). از طرف دیگر تشکیل جمعیت مرجع بزرگ برای صفاتی که وراثت‌پذیری پایینی دارند (نظیر صفات تولیدمثل) به آسانی امکان‌پذیر نبوده و یک چالش محسوب می‌شود. یک راهکار سودمند برای افزایش صحت پیش‌بینی ژنومی برای این گونه صفات افزودن اطلاعات ژنوتیپی گاوهای ماده به جمعیت مرجع می‌باشد (Ma و همکاران، ۲۰۱۵؛ Wiggins و همکاران، ۲۰۱۱). راهکار دیگر برای افزایش صحت پیش‌بینی ژنومی، انتخاب روش آماری مناسب برای برآورد اثرات نشانگر بویژه برای صفات با وراثت‌پذیری پایین می‌باشد. تا سال ۲۰۰۹ ارزیابی‌های بسیاری از صفات از طریق روش چند مرحله‌ای ژنومی در گاوهای هلشتاین انجام گردیده و موفقیت آمیز بوده است (Miształ و همکاران، ۲۰۰۹). این روش شامل مراحل: ۱- ارزیابی سنتی به کمک یک مدل حیوانی ۲- محاسبه فنوتیپ کاذب^۲ نظیر ارزش‌های اصلاحی برآورد معکوس رگرسیون^۳ یا انحراف دختران^۴ ۳- برآورد اثرات نشانگر

1- de-regressed estimated breeding value (DEBV)

2- Daughter deviation

3- Parent averages (PA)

۰/۴ در نظر گرفته شد. با توجه به هدف پژوهش، میزان وراثت‌پذیری صفت پایین و ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. واریانس فنوتیپی صفت ۱ در نظر گرفته شد. ارزش‌های اصلاحی تخمینی به کمک نرم‌افزار BLUPF90 برآورد گردیدند (Misztal و همکاران، ۲۰۰۲). ارزش‌های اصلاحی واقعی^۱ افراد برابر با مجموع اثرات افزایشی QTLها بود.

نسل‌ها به کمک انتخاب تعداد افراد جمعیت موثر کاهش پیدا نموده و لذا مقدار LD افزایش پیدا کرده است به همین خاطر در داده شبیه‌سازی برای این منظور نیز تعداد افراد را بین نسل‌های مختلف کاهش دادیم تا LD ایجاد گردد. تعداد افراد هر جنس در این مراحل با هم برابر بوده (تعداد ۲۰۰ نفر) و سیستم تلاقی براساس جفت‌شدن تصادفی گامت‌های که نمونه‌های تصادفی از ژنگاه گامت‌های نر و ماده بودند، طراحی گردید (مرحله اول). برای ایجاد و بسط جمعیت، تعداد ۱۰۰ حیوان نر و ۱۰۰ حیوان ماده از نسل آخر جمعیت پایه ایجاد گردید (مرحله دوم). به منظور افزایش اندازه جمعیت، ۸ نسل با تعداد ۵ نتاج برای هر ماده شبیه‌سازی گردید (مرحله سوم). تلاقی‌ها براساس انتخاب تصادفی گامتها و عدم انتخاب انجام گردید. در مرحله بعد از نسل آخر (نسل هشتم) تعداد ۶۴۰ نر و ۳۲۰۰۰ ماده (میزان یک نر به ازای ۵۰ ماده) برای تخمین اثرات نشانگر شبیه‌سازی گردید (مرحله چهارم). تعداد افراد جمعیت مرجع در سه راهبرد متفاوت به تعداد ۱۰۰۰، ۱۵۰۰ و ۲۰۰۰ نفر برای برآورد اثرات نشانگر در نظر گرفته شدند. در مرحله بعدی برای دو نسل تلاقی با تعداد ۱۰۰ حیوان با ۱۰ نتاج برای هر ماده شبیه‌سازی گردیدند و افراد نسل دهم (از افراد نسل نهم بدلیل ایجاد فاصله ژنتیکی بین جمعیت مرجع و جمعیت تأیید استفاده نگردید) برای جمعیت تأیید برای ارزیابی صحت پیش‌بینی ژنومی بررسی شدند. این فرایند برای ایجاد ۵ جمعیت مستقل برای ۵ تکرار انجام شد.

ژنوم و فنوتیپ‌های صفات

ژنومی با یک کروموزوم یک مورگانی شبیه‌سازی گردید. سه راهبرد متفاوت به ترتیب برای نشانگرها ۱۰۰۰، ۲۰۰۰ و ۵۰۰۰ و تعداد QTLها ۲۰۰ عدد برای هر سه راهبرد طراحی گردید. توزیع QTLها و نشانگرها بصورت تصادفی و بصورت مساوی و منظم^۲ بر روی سطح کروموزوم در نظر گرفته شد. به دلیل زمان محاسبه کوتاهتر و احتیاج به حجم حافظه پایین‌تر در بیشتر مطالعات با داده شبیه‌سازی از یک کروموزوم استفاده می‌گردد. اثرات افزایشی آلل‌ها نمونه تصادفی از توزیع گاما با پارامتر شکل^۳

¹- Evenly distributed

²- Shape parameter

³- True breeding value

جدول ۱. ساختار جمعیت و پارامترهای شبیه‌سازی شده در پژوهش حاضر

| ساختار جمعیت | مقدار | ژنوم |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------------|
| جمعیت پایه (مرحله اول) | | ۱ |
| تعداد نسل‌ها (اندازه) | ۱۰۰۰ (۱۰۰۰) | تعداد کروموزوم |
| تعداد نسل‌ها برای ایجاد LD (اندازه) | ۲۰ (۲۰۰) | تعداد نشانگرها در طول ژنوم |
| تعداد نسل‌ها برای افزایش تعداد نسل‌ها | ۸ | توزیع اثرات نشانگرها |
| جمعیت مرجع (نسل) | ۱۰۲۸ | تعداد QTL ها (عدد) |
| جمعیت هدف (نسل) | ۱۰۲۹ | توزیع اثر QTL ها |
| تعداد افراد جمعیت مرجع | ۱۰۰۰، ۱۵۰۰ و ۲۰۰۰ | نرخ جهش |
| وراثت پذیرصفت | ۰/۰۵ | طول ژنوم (سانتی مورگان) |

مدل‌های آماری

روش چندمرحله‌ای GBLUP (Multi-step GBLUP Model):

این روش بترتیب شامل ۱- تخمین ارزش‌های اصلاحی به کمک BLUP سنتی ۲- ارزش‌های اصلاحی تخمینی به کمک برآورد معکوس ۳- پیش‌بینی ارزش‌های ژنومی مستقیم^۱ ۴- ترکیب DGV با ارزش‌های اصلاحی تخمینی

مدل آماری آن: رابطه (۱)

$$y = 1\mu + Zg + e$$

Y: بردار متغیر پاسخ (n×1)

μ: اثر میانگین کلی

1: برداری شامل عدد یک برای احتساب اثر میانگین کلی

Z: ماتریس طرح ارتباط دهنده رکوردها به ارزش‌های اصلاحی ژنومی (n×p)

g: بردار ارزش‌های اصلاحی ژنومی برآورد شده با فرض $g \sim N(0, G\sigma_g^2)$ که σ_g^2 واریانس ژنتیکی افزایشی بود (n×1).

e: بردار باقیمانده‌ها با فرض $e \sim N(0, R\sigma_e^2)$ که σ_e^2 واریانس باقیمانده و R یک ماتریس قطری شامل مقادیر قابلیت اعتماد ارزش‌های اصلاحی بودند (n×1).

روش تک‌مرحله‌ای GBLUP (Single-step GBLUP Model):

در این روش به طور همزمان از اطلاعات افراد تعیین ژنوتیپ شده و نشده بوسیله ترکیب ماتریس خویشاوندی ژنومی (G) و ماتریس

خویشاوندی شجره‌ای (A) استفاده می‌شود. معادلات مختلط متناظر به شکل زیر هستند:

رابطه (۲)

$$\begin{bmatrix} 1'1 & 1'Z \\ Z'1 & Z'Z + G^{-1}\alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1'y \\ Z'y \end{bmatrix}$$

معادله کلی در روش تک مرحله‌ای شبیه معادله آورده شده بود جز اینکه بردار y شامل تمام حیوانات تعیین ژنوتیپ شده و نشده است و ساختار ماتریس کوواریانس با H جایگزین می‌شود. همچنین اکنون بردار g شامل ارزش اصلاحی برآورد شده برای هر دو گروه حیوان تعیین ژنوتیپ شده و نشده است (Leggare و همکاران، ۲۰۱۴). معادلات مختلط متناظر به شکل زیر هستند:

$$\begin{bmatrix} 1'1 & 1'Z \\ Z'1 & Z'Z + H^{-1}\alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\mu} \\ \hat{g} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1'y \\ Z'y \end{bmatrix}$$

که در آن H دارای ساختار زیر است:

$$H = A + \begin{bmatrix} A_{12}A_{22}^{-1}(G - A_{22})A_{22}^{-1}A_{21} & A_{12}A_{22}^{-1}(G - A_{22}) \\ (G - A_{22})A_{22}^{-1}A_{21} & G - A_{22} \end{bmatrix}$$

زیر نویس‌های ۱ و ۲ به ترتیب اشاره به حیوانات تعیین ژنوتیپ نشده و شده دارند و G نیز ماتریس روابط خویشاوندی ژنومی است. معکوس این ماتریس بصورت معکوس ماتریس A به علاوه ماتریسی دیگر برای احتساب اطلاعات ژنومی به صورت زیر است:

¹- Direct Genomic Value (DGV)

هلستاین Nordic استفاده گردید نشان داده شد که روش‌های تک مرحله‌ای GBLUP اریب کمتر و صحت بیشتر را برای پیش‌بینی‌های ژنومی برآورد می‌کنند. در مطالعه Guarini و همکاران (۲۰۱۸) که بر روی صفات تولیدمثلی (سن اولین تلقیح، نرخ ۵۶ روز بدون بازگشت، تعداد سرویس‌ها، آسان‌زایی، طول دوره آبستنی، سرعت دوشش، فاصله بین اولین تلقیح تا آبستنی) با وراثت‌پذیری بین ۰/۰۳ تا ۰/۱۲ بر روی حدود ۱۷ هزار گاو هلستاین دارای ژنوتیپ انجام گردید، نشان داده شد که استفاده از روش SS-GBLUP نسبت به روش سنتی BLUP باعث افزایش صحت به میزان ۷ درصد گردید. که نتایج مطالعه حاضر با وراثت‌پذیری صفت با این نتایج در مطابقت بود. در مطالعه Koivula و همکاران (۲۰۱۲)، تفاوت صحت پیش‌بینی ژنومی با سه روش G-BLUP، SNP-BLUP و SS-BLUP بررسی، نتایج آنها نشان داد که صحت پیش‌بینی ژنومی در روش SS-BLUP نسبت به دو روش دیگر اندکی بالاتر می‌باشد.

با افزایش تعداد افراد جمعیت مرجع، در تمام راهبردها برای هر دو روش آماری صحت پیش‌بینی ژنومی افزایش یافت (جدول ۲). با افزایش تعداد افراد جمعیت مرجع از ۱۰۰۰، ۱۵۰۰ و به ۲۰۰۰ حیوان متوسط‌های صحت پیش‌بینی ژنومی برای روش MS-GBLUP به ترتیب ۰/۲۹۹±۰/۱۳، ۰/۲۰۹±۰/۱۵ و ۰/۲۹۴±۰/۱۲ و برای روش SS-GBLUP به ترتیب ۰/۳۴۸±۰/۱۲، ۰/۳۸۹±۰/۱۱ و ۰/۴۶۰±۰/۱۲ برآورد گردید. در تحقیقی گزارش داده شده است که برای صفات باروری و سلامتی دام که از وراثت‌پذیری پایینی دارند برای افزایش صحت انتخاب، باید تعداد افراد جمعیت مرجع را افزایش داد که با نتیجه حاصل در پژوهش کنونی مطابقت داشت (Hayes و همکاران، ۲۰۰۹). در تحقیق Guarini و همکاران (۲۰۱۸) که بر روی صفات باروری انجام شد نتایج حاصل نشان دادند که با افزایش تعداد افراد جمعیت مرجع صحت پیش‌بینی ژنومی به کمک روش‌های آماری تک مرحله‌ای و چند مرحله‌ای افزایش می‌یابد و شیب افزایش صحت برای روش تک مرحله‌ای یا SS-GBLUP بیشتر است. با افزایش تعداد افراد جمعیت مرجع، اندازه نمونه

$$H^{-1} = A^{-1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & G^{-1} - A_{22}^{-1} \end{bmatrix}$$

تخمین صحت ارزیابی ژنومی

توانایی پیش‌بینی مدل‌ها با استفاده از دو معیار صحت و اریب بررسی شد. صحت پیش‌بینی ژنومی از طریق همبستگی پیرسون بین ارزش‌های اصلاحی ژنومی حاصل از هر یک از روش‌ها با ارزش‌های اصلاحی حقیقی^۱ صفت (VTBV, GEBV) به کمک نرم‌افزار SAS بدست آمد. ضریب رگرسیون پیش‌بینی ژنومی که از ضریب رگرسیون ارزش اصلاحی تخمینی بر ارزش اصلاحی ژنومی (h_{GEBV, GEBV}) برآورد گردید. انتظار می‌رود که این ضریب نزدیک به یک باشد که در این حالت نشان می‌دهد مقیاس ارزش اصلاحی ژنومی مشابه ارزش اصلاحی برآورد شده است و اریبی آن کمتر می‌باشد (Momen و همکاران، ۲۰۱۶).

نتایج و بحث

مطابق جدول ۲ متوسط صحت انتخاب برای روش MS-GBLUP و GBLUP به ترتیب ۰/۲۴۴±۰/۰۱۴ و ۰/۳۹۹±۰/۰۱۲ برآورد گردید. همانطور که دیده می‌شود صحت پیش‌بینی ژنومی در روش SS-GBLUP نسبت به روش MS-GBLUP، ۰/۱۶ بیشتر برآورد گردید. یک دلیل احتمالی این افزایش صحت، می‌توان به استفاده همزمان تعداد زیاد اطلاعات شجره و فنوتیپی به همراه استفاده از اطلاعات ژنوتیپی حیوانات ژنوتیپ نشده در مدل SS-GBLUP مرتبط دانست. از طرف دیگر استفاده همزمان از تمام اطلاعات در مدل SS-GBLUP این مدل قادر می‌گردد تا اندازه‌ای اریب پیش از انتخاب را برآورد نموده و باعث کاهش اریب در پیش‌بینی‌های ژنومی گردد (Leggara و همکاران، ۲۰۱۴). در مطالعه Gao و همکاران (۲۰۱۲) که از سه روش GBLUP (GBLUP) ساده، GBLUP با یک اثر پلی ژنیک و GBLUP تصحیح شده با یک اثر پلی ژنیک و دو روش تک مرحله‌ای GBLUP برای برآورد صحت انتخاب ژنومی در گله‌های گاو شیری

1- True breeding value

برای رسیدن به صحت مطلوب انتخاب ژنومی در گاوهای هلشتاین ایران باید تعداد گاوهای جمعیت مرجع ۱۰۰۰ راس باشند (Azizian و همکاران، ۲۰۱۶). محمدی و همکاران (۱۳۹۶) در مطالعه‌ای برای صفات تولیدی در گاوهای هلشتاین ایران، روش ارزیابی ژنومی تک‌مرحله‌ای را برای افزایش صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی به‌منظور بهره‌مندی از مزایای انتخاب ژنومی توصیه نمودند. تا آنجایی که در این تحقیق بررسی منابع شده است مطالعه‌ای در ارتباط با انتخاب ژنومی برای صفات با وراثت‌پذیری پایین در شرایط ایران صورت نگرفته است.

افزایش یافته و خطا کاهش می‌یابد. متعاقب آن واریانس تخمین اثرات نشانگر کاهش یافته و اثرات نشانگر با صحت بیشتری برآورد می‌گردد (de los Campos و همکاران، ۲۰۱۳؛ Liu و همکاران، ۲۰۱۱). براساس نتایج این مطالعه، با افزایش تعداد افراد جمعیت مرجع افزایش بیشتر صحت پیش‌بینی‌ها دیده شد. در شرایط ایران با توجه به مشکل تامین هزینه تعیین ژنوتیپ و در نتیجه نداشتن تعداد زیاد گاو تعیین ژنوتیپ شده و متعاقباً کاهش تعداد حیوانات در جمعیت مرجع استفاده از انتخاب ژنومی در سالیان اخیر با محدودیت مواجه بوده است. گزارش شده است که

جدول ۲- صحت انتخاب پیش‌بینی ژنومی به کمک راهبردهای متفاوت

| روش‌های آماری | تعداد افراد جمعیت مرجع | تعداد نشانگرها | صحت انتخاب ژنومی |
|---------------|------------------------|----------------|-------------------|
| | | ۱۰۰۰ | 0.196 ± 0.013 |
| | ۱۰۰۰ | ۲۰۰۰ | 0.211 ± 0.014 |
| | | ۵۰۰۰ | 0.196 ± 0.014 |
| | | ۱۰۰۰ | 0.198 ± 0.016 |
| MS-GBLUP | ۱۵۰۰ | ۲۰۰۰ | 0.236 ± 0.016 |
| | | ۵۰۰۰ | 0.254 ± 0.015 |
| | | ۱۰۰۰ | 0.278 ± 0.014 |
| | ۲۰۰۰ | ۲۰۰۰ | 0.293 ± 0.013 |
| | | ۵۰۰۰ | 0.311 ± 0.011 |
| | | ۱۰۰۰ | 0.322 ± 0.014 |
| | ۱۰۰۰ | ۲۰۰۰ | 0.354 ± 0.012 |
| | | ۵۰۰۰ | 0.367 ± 0.013 |
| SS-GBLUP | | ۱۰۰۰ | 0.196 ± 0.012 |
| | ۱۵۰۰ | ۲۰۰۰ | 0.387 ± 0.011 |
| | | ۵۰۰۰ | 0.411 ± 0.012 |
| | | ۱۰۰۰ | 0.432 ± 0.011 |
| | ۲۰۰۰ | ۲۰۰۰ | 0.456 ± 0.012 |
| | | ۵۰۰۰ | 0.493 ± 0.012 |

تولیدمثل نسبت به صفات رشد گردید (Song و همکاران، ۲۰۱۷). یکی از عوامل دیگر تأثیرگذار بر صحت پیش‌بینی‌های ژنومی، پوشش نشانگرهای استفاده شده در سطح ژنوم می‌باشد.

در مطالعه دیگر که بر روی صفات رشد و صفات تولیدمثل صورت گردید، نتایج آنها نشان داد که افزایش تعداد افراد جمعیت مرجع باعث افزایش صحت بیشتر و اریب کمتر در صفات

بیشتری از واریانس ژنتیکی برای این صفات قابل توجه بوده و صحت انتخاب ژنومی افزایش می‌یابد (de los Campos و همکاران، ۲۰۱۳).

برای صفات با وراثت‌پذیری پایین بدلیل کاهش تعداد ژنگاه‌های تأثیرگذار بر این صفات، لذا با افزایش تعداد نشانگرها احتمالاً این ژنگاه‌ها با نشانگرها با احتمال بیشتر در حالت عدم تعادل پیوستگی (LD) قرار گرفته و لذا قابل شناسایی بوده و متعاقب آن قسمت

جدول ۳- ضریب رگرسیون پیش‌بینی ژنومی به کمک راهبردهای متفاوت

| ضریب رگرسیون | تعداد نشانگرها | تعداد افراد جمعیت مرجع | روش‌های آماری |
|--------------|----------------|------------------------|---------------|
| ۰/۹۳±۰/۱۲ | ۱۰۰۰ | | |
| ۰/۹۸±۰/۱۳ | ۲۰۰۰ | ۱۰۰۰ | |
| ۱/۱۲±۰/۱۶ | ۵۰۰۰ | | |
| ۰/۹۹±۰/۱۳ | ۱۰۰۰ | | |
| ۱/۱۲±۰/۲۰ | ۲۰۰۰ | ۱۵۰۰ | MS-GBLUP |
| ۱/۲۱±۰/۲۱ | ۵۰۰۰ | | |
| ۰/۹۷±۰/۱۳ | ۱۰۰۰ | | |
| ۱/۳۲±۰/۲۶ | ۲۰۰۰ | ۲۰۰۰ | |
| ۱/۴۴±۰/۲۷ | ۵۰۰۰ | | |
| ۰/۸۲±۰/۱۰ | ۱۰۰۰ | | |
| ۰/۸۵±۰/۱۱ | ۲۰۰۰ | ۱۰۰۰ | |
| ۰/۹۲±۰/۱۳ | ۵۰۰۰ | | |
| ۰/۹۱±۰/۱۲ | ۱۰۰۰ | | |
| ۰/۹۵±۰/۱۳ | ۲۰۰۰ | ۱۵۰۰ | SS-GBLUP |
| ۰/۹۷±۰/۱۲ | ۵۰۰۰ | | |
| ۰/۹۸±۰/۱۲ | ۱۰۰۰ | | |
| ۰/۹۸±۰/۱۳ | ۲۰۰۰ | ۲۰۰۰ | |
| ۱/۱۰±۰/۲۰ | ۵۰۰۰ | | |

دیگر با داده شبیه‌سازی نشان داده شد که افزایش تعداد نشانگرها از یک به هشت عدد SNP در هر سانتی‌مورگان صحت پیش‌بینی‌ها ۲۵ درصد افزایش یافت (Solberg و همکاران، ۲۰۰۸). صحت انتخاب ژنومی با افزایش تعداد افراد جمعیت مرجع و افزایش پوشش نشانگرهای سطح ژنوم، افزایش پیدا می‌کند (Alillo و همکاران، ۲۰۱۸).

در پژوهش کنونی برای تمام راهبردها، با افزایش تعداد نشانگرهای SNP از ۱۰۰۰ به ۵۰۰۰ صحت پیش‌بینی ژنومی افزایش نموده است. دامنه صحت از ۰/۱۹۶ تا ۰/۴۹۳ متغیر برآورد گردید. در مطالعه‌ای Chang و همکاران (۲۰۱۸) که با داده شبیه‌سازی انجام شد، نشان داده شد که با افزایش تعداد نشانگرها از ۲۰۰ به ۴۰۰ هزار، صحت پیش‌بینی ژنومی افزایش یافت و دلیل آن به LD بین نشانگرها و جهش‌های علی نسبت داده شد. در مطالعه

۰/۰۹ کاهش پیدا نمود (Guarini و همکاران، ۲۰۱۸). در پژوهش کنونی نیز با افزایش تعداد افراد جمعیت مرجع در تمام راهبردها کاهش انحراف از عدد یک دیده شد که در تأیید نتایج این محققین بود. همچنین در مطالعه دیگری که برای بررسی کاهش اریب در نتیجه ضریب رگرسیون پیش‌بینی ژنومی در گاوهای جرسی انجام شد چنین نتیجه گرفتند که روش‌های تک‌مرحله‌ای SS-BLUP نسبت به روش G-BLUP اریب کمتری دارند (Ma و همکاران، ۲۰۱۵). در مطالعه دیگر ضریب رگرسیون پیش‌بینی ژنومی برای دو روش SS-BLUP و ts-BLUP به کمک داده شبیه‌سازی بر روی گوساله‌های گوشتی انجام شد و نتایج نشان داده شد که انحراف از این ضریب برای هر دو روش مشاهده نگردید (Piccoli و همکاران، ۲۰۱۸).

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان گفت که با افزایش تعداد افراد جمعیت مرجع و افزایش تعداد نشانگرها در سطح ژنوم صحت پیش‌بینی ژنومی افزایش پیدا نمود. برای صفات با وراثت‌پذیری پایین شیب افزایش صحت پیش‌بینی ژنومی در روش SS-BLUP نسبت به روش MS-BLUP بیشتر بود. در شرایط ایران با توجه به کم بودن اندازه جمعیت مرجع گاو شیری و همچنین اثر بیشتر عوامل محیطی بویژه برای اینگونه صفات و از طرف دیگر کم بودن تعداد دام تعیین ژنوتیپ شده در دسترس، برای بهره‌مندی از مزایای انتخاب ژنومی در صنعت گاو شیری، استفاده از روش ارزیابی ژنومی تک‌مرحله‌ای با ترکیب هر دو اطلاعات شجره‌ای و ژنومی برای افزایش صحت ارزیابی‌های ژنومی در صفات با وراثت‌پذیری پایین توصیه می‌شود.

ضریب رگرسیون پیش‌بینی ژنومی برای تمام راهبردهای در جدول ۳ ارائه گردیده است. متوسط ضریب رگرسیون پیش‌بینی ژنومی برای روش‌های MS-GBLUP و SS-GBLUP بترتیب ۱/۱۲ و ۰/۹۴ برآورد گردید. دامنه این ضریب برای راهبردهای متفاوت در روش MS-GBLUP از ۰/۹۳ تا ۱/۴۴ و برای روش SS-GBLUP از ۰/۸۲ تا ۱/۱ متفاوت بدست آمد. ضریب رگرسیون هر چه که عدد آن به یک نزدیکتر باشد بیانگر این موضوع است که یک واحد تغییر در ارزیابی ژنومی نتیجه آن تغییر یک واحد در صفت بوده و بنابراین آنها هم واحد می‌باشند (Sullivan و همکاران، ۲۰۰۹). ضریب رگرسیون کمتر از یک نشان‌دهنده بیش‌برآورد پیش‌بینی ژنومی و بزرگتر از عدد یک نشانه کم‌برآورد پیش‌بینی ژنومی می‌باشد (Neves و همکاران، ۲۰۱۴). با توجه به مقادیر برآورد شده، می‌توان گفت که روش SS-GBLUP نسبت به دیگر روش ناریب‌تر بوده است زیرا که ضریب رگرسیون آن به عدد یک نزدیکتر می‌باشد. دلیل این امر احتمالاً این موضوع باشد که در این روش تمام اطلاعات در دسترس برای حیوان (شجره، فنوتیپ و ژنوتیپ) در معادلات پیش‌بینی ژنومی بطور همزمان استفاده گردیده و بنابراین اریب آن کمتر بوده است. اما در روش MS-GBLUP احتمالاً نشانگرها در LD کامل با ژنهای عامل برای صفات با وراثت‌پذیری پایین نبوده و لذا واریانس ژنتیکی کل بطور کامل محاسبه نگشته و خطای پیش‌بینی آن بیشتر بوده است (Guarini و همکاران، ۲۰۱۸). در مطالعه‌ای نشان داده شد که اگر جمعیت مرجع فقط شامل گاوهای نر تست شده باشد، انحراف از ضریب رگرسیون پیش‌بینی ژنومی برای روش MS-GBLUP برای صفات تولیدمثل، ۰/۲۲ و برای روش SS-GBLUP برای همین صفات ۰/۱۳ گزارش گردید. اما اگر به جمعیت مرجع گاوهای شیری اضافه گردد این انحراف برای این دو روش به ترتیب به ۰/۲۰ و

منابع

- De los Campos, G., Hickey, J.M., Pong-Wong, R., Daetwyler, H.D. and Calus M.P.L. (2013). Whole-genome regression and prediction methods applied to plant and animal breeding. *Genetics*. 193: 327–345.
- Gao, H., Christensen, O.F., Madsen, P., Nielsen, U.S., Zhang, Y., Lund, M.S. and Su, G. (2012). Comparison on genomic predictions using three GBLUP methods and two single-step blending methods in the Nordic Holstein population. *Genetic Selection Evolution*. 44:8.
- Goddard, M.E. (2009). Genomic selection: Prediction of accuracy and maximization of long term response. *Genetica*, 136:245–257.
- Goddard, M.E. and Hayes, B.J. (2009). Mapping gene for complex traits' in domestic animal and their use in breeding programmes. *Nature Reviews Genetic*. 10:381–391.
- Guarini, A.R., Lourenco, D.A.L., Brito, L.F., Sargolzaei, M., Baes, C., Miglior, F., Misztal, I. and Schenkel, F.S. (2018). Comparison of genomic predictions for lowly heritable traits using multi-step and single-step genomic best linear unbiased predictor in Holstein cattle. *Journal of Dairy Science*. 101:1–11.
- Hayes, B., Bowman, P., Chamberlain, A and Goddard, M. (2009). Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *Journal of Dairy Science*. 92:433–443.
- Hoze, C., Fritz, S. Phocas, F. Boichard, D. Ducrocq, V. and Croiseau, P. (2014). Efficiency of multi-breed genomic selection for dairy cattle breeds with different sizes of reference population. *Journal of Dairy Science*. 97:3918–3929.
- محمدی، ی.، ستایی مختاری، م. و رزم کبیر، م. (۱۳۹۶). مطالعه روش‌های پیش‌بینی ارزش اصلاحی ژنومی - مقایسه روش‌های BLUP سنتی، G- BLUP و روش تک‌مرحله‌ای SS-BLUP. فصلنامه ژنتیک نوین. دوره ۱۲، شماره ۲. صص ۱۷۳-۱۶۷.
- Aguilar, I., Misztal, I., Legarra, A. and Tsuruta, S. (2010). Efficient computation of the genomic relationship matrix and other matrices used in single-step evaluation. *Journal Animal Breeding and Genetics*. 128:422–428.
- Aliloo, H., Mrode, R., Okeyo, A.M., Ni, G., Goddard, M.E. and Gibson, J.P. (2018). The feasibility of using low-density marker panels for genotype imputation and genomic prediction of crossbred dairy cattle of East Africa. *Journal of Dairy Science*. 10: 9108-9127.
- Azizian, S., Shadparvar A.A., Ghavi Hossein-Zadeh, N., and Shekalgorabi, S. (2016). Effect of increasing accuracy of genomic evaluations on economic efficiency of dairy cattle breeding programmes. *Italian Journal of Animal Science*. 15: 379-385.
- Chang, L.Y., Toghiani, S., Ling, A., Aggrey, S.E. and Rekaya, R. (2018). High density marker panels, SNPs prioritizing and accuracy of genomic selection. *BMC Genetics*. 19: 4.
- Christensen, O.F. and Lund, M.S. (2010). Genomic prediction when some animals are not genotyped. *Genetic Selection Evolution*. 42:2.

- Ismael, A., Lovendhal, P., Fogh, A., Lund, M.S., and Su, G. (2017). Improving genetic evaluation using a multitrait single-step genomic model for ability to resume cycling after calving, measured by activity tags in Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 10: 8188-8196.
- Koivula, M., Strandén, I., Su, G., and Mäntysaari, E.A. (2012). Different methods to calculate genomic predictions—Comparisons of BLUP at the single nucleotide polymorphism level, BLUP at the individual level (G-BLUP), and the one-step approach (H-BLUP). *Journal of Dairy Science*. 95:4065–4073.
- Legarra, A., Christensen, O.F., Aguilar, I. and Misztal, I. (2014). Single Step, a general approach for genomic selection. *Livestock Science*. 166: 54–65.
- Liu, Z., Seefried, F. R., Reinhardt, F., Rensing, S., Thaller, G., and Reents, R. (2011). Impacts of both reference population size and inclusion of a residual polygenic effect on the accuracy of genomic prediction. *Genetic Selection Evolution*. 43:19.
- Ma, P., Lund, M. S., Nielsen, U. S., Aamand, G. P., and Su, G. (2015). Single-step genomic model improved reliability and reduced the bias of genomic predictions in Danish Jersey. *Journal of Dairy Science*. 98:9026–9034.
- Misztal, I., Legarra, A. and Aguilar, I. (2009). Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information. *Journal of Dairy Science*. 92:4648–4655.
- Misztal, I., Tsuruta, S., Strabel, T., Auvray, B., Druet T., and Lee, D. (2002). BLUPF90 and related programs (BGF90). Communication No. 28–07 in Proc. 7th World Congr. *Genetics Applied to Livestock Production*. Montpellier, France.
- 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.
- Momen, M., Mehrgardi, A.A., Sheikhy, A., Esmailizadeh, A.K., and Assadi Fozzi, M. (2016). Predictive Ability of Statistical Genomic Prediction Methods When Underlying Genetic Architecture of Trait Is Purely Additive. *Iranian Journal of Applied Animal Science*. 6: 815-822.
- Neves, H.H.R., Carneiro, R., O'Brien, A. M., Utsunomiya, Y.T., do Carmo, A.S., Schenkel, F.S., Sölkner, J., McEwan, J.C., Van Tassell, C.P., Cole, J.B., and da Silva, M.V. Queiroz, S. A. (2014). Accuracy of genomic predictions in *Bos indicus* (Nelore) cattle. *Genetics Selection Evolution*. 46:17.
- Piccoli, M.L., Brito, L.F., Braccini, J., Brito, F.V., Cardoso, F.F., Cobuci, J.A., Sargolzaei, M. and Schenkel, F.S. (2018). A comprehensive comparison between single- and two-step GBLUP methods in a simulated beef cattle population. *Canadian Journal of Animal Science*. 98: 565–575.
- Sargolzaei, M., and Schenkel, F.S. (2009). QMSim: a large-scale genome simulator for livestock. *Bioinformatics*. 25: 680–1.
- Song, H., Zhang, J., Jiang, Y., Gao, H., Tang, S., Mi, S., Yu, F., Meng, Q., Xiao, W. and Ding, X. (2017). Genomic prediction for growth and reproduction traits in pig using an admixed reference population. *Journal of Animal Science*. 95: 3415-3424.

Sullivan, P. G. (2009). Options for combining direct genomic and progeny test results. Report to the Genetic Evaluation Board of CDN. *Canadian Dairy Network (CDN)*, Guelph, Ontario, Canada.

Veerkamp, R.F., and Beerda, B. (2007). Genetics and genomics to improve fertility in high producing dairy cows. *Therlogenology*. 68: 266- 273.

Wiggans, G.R., VanRaden, P.M., and Cooper, T.A. (2011). The genomic evaluation system in the United States: Past, present, future. *Journal of Dairy Science*. 94:3202–3211