

حساسیت صحت پیش‌بینی‌های ژنومی تک‌صفتی و چندصفتی به معماری ژنتیکی صفات

Sensitivity of genomic single and multi-trait prediction accuracy to genetic architecture of the traits

صاحب فروتنی‌فر^{۱*}

۱- استادیار، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه رازی، کرمانشاه

Foroutanifar S^{*1}

1- Assistant Professor, University College of Agriculture and Natural Resources,
Razi University, Kermanshah

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: s.foroutanifar@razi.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۹۴/۱/۱۵ - تاریخ پذیرش: ۹۵/۳/۱۸)

چکیده

در تحقیق حاضر صحت پیش‌بینی‌های ژنومی تک‌صفتی و چندصفتی در حالت وجود ۱۰، ۵۰، ۱۵۰ و ۵۰۰ جایگاه کنترل‌کننده صفات کمی (QTL) مؤثر بر دو صفت با توارث پذیری ۰/۱ و ۰/۶ و در حالت وجود پنج توزیع آماری نرمال، یکنواخت، t ، گاما و لاپلاس برای آثار QTLها با استفاده از شبیه‌سازی تصادفی مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور ژنومی به طول ۱۰ مورگان شبیه‌سازی شد و ۱۰۰۰۰ نشانگر با فواصل یکسان بر روی آن قرار گرفت. در هر سناریو QTLها به صورت تصادفی بر روی ژنوم پخش شدند و اثر جایگزینی آن‌ها از یکی از پنج توزیع مذکور گرفته شد. برای ایجاد عدم تعادل پیوستگی بین نشانگرها و QTLها به مدت ۵۰ نسل از رانش ژنتیکی استفاده شد. سپس در نسل ۵۱ که جمعیت مرجع نام دارد تعداد حیوانات به ۱۰۰۰ حیوان افزایش یافت و برای این حیوانات یک ارزش فنوتیپی شبیه‌سازی شد. اثر نشانگرها در این جمعیت با استفاده از روش بهترین پیش‌بینی ناریب خطی (BLUP) و تجزیه‌های تک‌صفتی و چندصفتی برآورد شد. با استفاده از این اثرات برآوردی و ژنوتیپ نشانگرها برای افراد جوان نسل ۵۲ که جمعیت تایید نام دارد و فاقد فنوتیپ بود، ارزش‌های اصلاحی ژنومی حیوانات محاسبه شده و صحت این ارزش‌های اصلاحی مبنای مقایسه سناریوهای مختلف این تحقیق بود. نتایج این تحقیق نشان داد که در همه سناریوهای مورد بررسی صحت ارزش‌های اصلاحی صفت با توارث پذیری بالا بیش‌تر از صفت با توارث‌پذیری پایین بود. همچنین ارزیابی‌های چندصفتی وقتی که همبستگی ژنتیکی بین صفات ۰/۶ بود، باعث افزایش ده درصدی صحت ارزش‌های اصلاحی صفت با توارث‌پذیری پایین شد، ولی تأثیری بر صحت ارزش‌های اصلاحی صفت با توارث‌پذیری بالا نداشت. در همه سناریوهای مورد بررسی تغییر در تعداد QTLهای کنترل‌کننده صفات و همچنین تفاوت توزیع آثار QTLها تأثیری بر صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی توسط روش BLUP نداشت. در نتیجه تجزیه‌های چندصفتی روش BLUP بدون هیچ‌گونه حساسیتی به معماری صفت می‌توانند در ارزیابی ژنتیکی صفات با توارث‌پذیری پایین مورد استفاده قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی

تجزیه تک‌صفتی

تجزیه چندصفتی

تعداد QTL

توزیع آثار QTL

شبیه‌سازی

در حالت چندصفتی بررسی کرده‌اند (Calus and Veerkamp 2011; Jia and Jannink 2012; Foroutanifar et al. 2013). بیشتر صفات در حیوانات اهلی دارای همبستگی ژنتیکی هستند و این صفات توارث پذیری‌های متفاوتی دارند. نتایج تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که همانند ارزیابی‌های ژنتیکی مرسوم، ارزیابی‌های ژنومی چندصفتی در مقایسه با ارزیابی‌های تک صفتی باعث افزایش صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی می‌شوند. مزیت ارزیابی‌های ژنومی چندصفتی بیشتر برای صفاتی است که یا توارث‌پذیری پایین و یا تعداد رکورد فوتیپی اندکی دارند. یکی از عوامل کلیدی در برتری ارزیابی‌های چندصفتی نسبت به تک صفتی برای این صفات میزان همبستگی ژنتیکی بین صفات مورد ارزیابی است که هر چه میزان این همبستگی بیشتر باشد افزایش صحت ارزیابی‌ها هم بیشتر می‌شود. (Calus and Veerkamp 2011; Jia and Jannink 2012; Foroutanifar et al. 2013). هرچند صحت ارزش‌های اصلاحی در حالت تک‌صفتی و چند-صفتی مورد مطالعه قرار گرفته اما مطالعه جامعی در رابطه با تأثیر معماری صفت بر صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی چندصفتی گزارش نشده است. نظر به اینکه معماری صفت بر صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی در حالت تک‌صفتی مؤثر است، هدف ما در این مطالعه بررسی صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی تک-صفتی و چندصفتی برای صفات با توارث‌پذیری بالا و پایین در حالت متفاوت بودن تعداد QTLها و هم‌چنین توزیع آثار QTLها بود.

مواد و روش‌ها

در تحقیق حاضر صحت ارزیابی‌های تک‌صفتی و چندصفتی در حالت وجود ۱۰، ۵۰، ۱۵۰ و ۵۰۰ QTL مؤثر بر صفات و در حالت وجود پنج توزیع آماری نرمال، یکنواخت، t ، گاما و لاپلاس برای اثر QTLها با استفاده از شبیه‌سازی تصادفی مورد بررسی قرار گرفت. هم‌چنین در این تحقیق دو صفت با توارث‌پذیری ۰/۶ و ۰/۲ فرض شد و سه همبستگی ژنتیکی صفر، ۰/۲ و ۰/۶ بین آنها در نظر گرفته شد. در مجموع در این مطالعه ۱۲۰ سناریوی مختلف شبیه‌سازی و نتایج آنها با هم مقایسه شد. باتوجه به این‌که شبیه‌سازی به‌صورت مدل تصادفی بود هر سناریو

در دسترس بودن نشانگرهای ملکولی با تراکم بالا که کل سطح ژنوم را پوشش می‌دهند مسیر جدیدی پیش روی اصلاح گران دام و گیاه برای پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی برپایه نشانگرهای ملکولی با استفاده یا بدون استفاده از اطلاعات شجره قرار داده است. ارزش‌های اصلاحی ژنومی برآورد شده را می‌توان برای هر دو جنس و در مراحل اولیه زندگی حیوان محاسبه کرد. بنابراین، انتخاب ژنومی سودآوری را با کاهش هزینه‌ها و افزایش پیشرفت ژنتیکی ناشی از کاهش فاصله نسل و افزایش صحت انتخاب افزایش می‌دهد. به گونه‌ای که در خیلی از کشورها مراکز اصلاح نژاد گاو شیری حیوانات برتر را ژنوتیپ کرده و ارزیابی‌های ژنتیکی بر پایه نشانگرهای چندشکلی تک نوکلئوتیدی (SNP^۱) متداول شده‌است و همین رویه برای طیور و گاو گوشتی هم در حال وقوع است (Foroutanifar 2015). یکی از عوامل مؤثر بر صحت ارزش‌های ژنومی واریانس انفرادی جایگاه‌های کنترل‌کننده صفات کمی (QTL^۲) است و بنابراین توانایی تشخیص یک QTL بستگی به اندازه آن QTL دارد. اندازه یک QTL که به‌صورت بخشی از واریانس ژنتیکی توصیف شده توسط آن QTL تعریف می‌شود، بستگی به واریانس QTL و واریانس ژنتیکی دارد. از طرف دیگر واریانس ژنتیکی هم تابعی از تعداد QTLها و واریانس انفرادی QTLهاست (Coster et al. 2010). تحقیقات انجام شده در گذشته منجر به شناسایی QTLهای متعددی در گونه‌های مختلف حیوانات اهلی شد (Dekkers 2014; Jabbari Ori et al. 2014; Moradian et al. 2014). در پژوهشی (Hayes and Goddard 2001) توزیع گاما را برای توصیف اثر QTLها در حیوانات اهلی گزارش کردند و این توزیع در بیش‌تر مطالعات شبیه‌سازی برای مدل کردن آثار QTL-ها استفاده شده‌است (Hayes and Goddard 2001). با این حال معماری صفات مختلف که بستگی به تعداد و توزیع آثار QTLها دارد با هم بسیار متفاوت است.

تاکنون بیشتر مطالعات انجام شده در زمینه انتخاب ژنومی بر پایه تجزیه‌های تک صفتی بوده و مطالعات محدودی انتخاب ژنومی را

¹ Single Nucleotide polymorphism

² Quantitative trait loci

یکی از پنج توزیع نرمال، یکنواخت، t ، گاما و لاپلاس با میانگین صفر و واریانس یک گرفته شد. فرض شد که QTL‌های در نظر گرفته شده تمام واریانس ژنتیکی صفت را در بر می‌گیرند و ارزش‌های اصلاحی واقعی افراد از مجموع آثار این QTL‌ها با توجه به ژنوتیپ آن‌ها محاسبه شد. در این مطالعه اثر غیر افزایشی در نظر گرفته نشد و واریانس ژنتیکی کل برابر با واریانس ژنتیکی افزایشی بود.

برای محاسبه ارزش اصلاحی واقعی حیوانات از فرمول زیر

$$TBV_i = \sum_{j=1}^n x_{ij} b_j$$

استفاده شد.

در این فرمول TBV_i ارزش اصلاحی حیوان i ام، n تعداد QTL-های موثر بر صفت، X_{ij} تعداد آل‌های یک که فرد i در لوکوس j حمل می‌کند (صفر، یک یا دو) و b_j اثر جایگزینی j امین QTL می‌باشد. برای شبیه‌سازی فنوتیپ از فرمول $y_i = TBV_i + e_i$ استفاده شد. که y_i فنوتیپ فرد i بوده و e_i از توزیع نرمال با میانگین صفر و واریانس باقی‌مانده گرفته شد. واریانس‌های باقی‌مانده برای هر یک از صفات به‌گونه‌ای محاسبه شد که توارث‌پذیری مورد نظر برای هر یک از صفات حاصل شود.

اثر نشانگرها در جمعیت مرجع با استفاده از مدل حیوانی چند متغیره برآورد شد. مدل آماری مورد استفاده به‌صورت زیر بود:

$$\begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{1}_n & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{1}_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{b}_1 \\ \mathbf{b}_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \mathbf{Z}_1 & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{Z}_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{m}_1 \\ \mathbf{m}_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \mathbf{e}_1 \\ \mathbf{e}_2 \end{bmatrix}$$

که بردارهای y_1 و y_2 رکوردهای فنوتیپی صفات یک و دو، \mathbf{b}_1 و \mathbf{b}_2 میانگین صفات اول و دوم، \mathbf{m}_1 و \mathbf{m}_2 بردارهای آثار نشانگرها برای صفات یک و دو، \mathbf{e}_1 و \mathbf{e}_2 بردار آثار باقی‌مانده، \mathbf{Z}_1 و \mathbf{Z}_2 ماتریس‌های ضرایب ارتباط دهنده مشاهدات به بردارهای مربوطه هستند. عناصر ماتریس \mathbf{Z} اعداد صفر، یک و دو بوده و نشان دهنده تعداد آل‌های یک (مطلوب) هر یک از نشانگرها با توجه به ژنوتیپ فرد است. برای سادگی محاسبات با استفاده از تبدیل کانونی تجزیه‌های چندصفتی به تک صفتی تبدیل شد و از معادلات مختلط هندرسون به‌صورت زیر برای به دست آوردن ارزش‌های اصلاحی حیوانات استفاده شد.

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{Z} + \mathbf{I}\alpha_i \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{b}}_i^* \\ \hat{\mathbf{m}}_i^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{y}_i^* \\ \mathbf{Z}'\mathbf{y}_i^* \end{bmatrix}$$

۴۰ بار تکرار و میانگین آن‌ها به‌عنوان نتایج گزارش شد. شبیه سازی‌ها و تجزیه‌های آماری در محیط نرم‌افزار آماری R نسخه ۳.۱.۱ انجام گرفت.

اندازه مؤثر جمعیت نسل پایه ۱۰۰ حیوان (۵۰ نر و ۵۰ ماده) غیرخویشاوند بود که جهت ایجاد عدم تعادل پیوستگی بین جایگاه‌ها، ۵۰ نسل به‌صورت کاملاً تصادفی با هم آمیزش داشتند. در همه نسل‌ها تعداد حیوانات ثابت بود و محدودیتی در تعداد فرزند به ازای هر جفت والد در نظر گرفته نشد، اما تعداد حیوانات نر و ماده مساوی بود. در نسل ۵۱ برای ایجاد جمعیت مرجع، تعداد نتاج تولید شده به ۱۰۰۰ حیوان افزایش یافت و از آمیزش تصادفی افراد جمعیت مرجع (نسل ۵۲) که جمعیت تأیید بود ایجاد شد. برای همه حیوانات جمعیت مرجع یک ارزش فنوتیپی شبیه‌سازی شد و در نتیجه این حیوانات هم دارای ارزش فنوتیپی بودند و هم اطلاعات ژنومی آن‌ها در دسترس بود. اثر نشانگرها در جمعیت مرجع با استفاده از اطلاعات فنوتیپی این افراد محاسبه شد. در جمعیت تأیید نسل ۵۲ برای حیوانات جوان فاقد فنوتیپ، ارزش اصلاحی ژنومی افراد با استفاده از اطلاعات ژنوتیپی نشانگرها و آثار برآوردی نشانگرها در جمعیت مرجع محاسبه شد.

ژنومی با طول ۱۰ مورگان و تعداد ۱۰ کروموزوم با طول یکسان (یک مورگان) شبیه‌سازی شد. به‌منظور ایجاد تراکم نشانگری cM ۰/۱ تعداد ۱۰۰۰ نشانگر SNP در فواصل مساوی بر روی هر کروموزوم قرار گرفت (در مجموع ۱۰۰۰۰ عدد SNP در کل ژنوم). پنج حالت مختلف ۱۰، ۵۰، ۱۵۰ و ۵۰۰ برای تعداد QTL-ها در نظر گرفته شد و در هر سناریو QTL‌ها به‌صورت تصادفی بر روی کل سطح ژنوم قرار گرفتند. در زمان تشکیل گامت‌ها برای ایجاد نسل بعد شانس رخداد یک نوترکیبی بین دو جایگاه مجاور بر روی یک کروموزوم با استفاده از تابع نوترکیبی هالدین و فاصله بین آن‌ها محاسبه شد (Haldane, 1919). در نسل ۵۰ نشانگرهای با حداقل فراوانی آلی کوچک‌تر از ۰/۰۵ از تجزیه‌ها حذف شدند.

در این مطالعه دو صفت با توارث پذیری‌های ۰/۶ و ۰/۱ در نظر گرفته شد و سه همبستگی ژنتیکی صفر، ۰/۲ و ۰/۶ بین صفات اعمال شد. اثر جایگزینی QTL‌ها بسته به سناریوی مورد مطالعه از

Lund et al. (2009) تا ۰/۲۱ بود که با نتیجه این تحقیق مطابقت دارند (Lund et al. 2009; Villumsen et al. 2009; Foroutanifar et al. 2013). در جدول ۱ میانگین و انحراف معیار صحت ارزش های اصلاحی برآورد شده ژنومی تک صفتی (همبستگی صفر بین صفات) و چند صفتی در تعداد مختلف QTLها و توزیع متفاوت اثر QTLها برای صفت با توارث پذیری پایین و بالا آمده است. همانطور که در جداول ۱ تا ۳ مشخص است، صحت ارزش های اصلاحی ژنومی برای صفت با توارث پذیری بالا در همه حالات بیش تر از صفت با توارث پذیری پایین بود. دلیل کاهش صحت ارزش های اصلاحی ژنومی در توارث پذیری های پایین، افزایش واریانس نمونه گیری برآورد آثار نشانگر به واسطه افزایش واریانس محیطی است (Lund et al. 2009). بالاتر بودن صحت ارزش های اصلاحی ژنومی صفات با توارث پذیری بالا در مطالعات شبیه سازی و داده های واقعی دیگر نیز گزارش شده است (Calus et al. 2008; Solberg et al. 2008; Luan et al. 2009; Meuwissen et al. 2009; Foroutanifar et al. 2013; VanRaden et al. 2014). این مطالعه فقط از رانش ژنتیکی برای رسیدن به عدم تعادل پیوستگی استفاده شده و این منجر به کمتر بودن عدم تعادل پیوستگی در مقایسه با سایر تحقیقات شده که از جهش و رانش ژنتیکی برای رسیدن به عدم تعادل استفاده کرده اند (Meuwissen et al. 2001; Calus et al. 2008). علاوه بر توارث پذیری صفات و عدم تعادل پیوستگی بین نشانگرها از دیگر عوامل مؤثر بر صحت ارزش های اصلاحی می توان به تعداد افراد موجود در جمعیت مرجع، درجه ارتباط خویشاوندی بین افراد جمعیت مرجع و افراد جمعیت تایید و روش برآورد اثر نشانگرها اشاره کرد (Foroutanifar 2015). به همین دلایل مقدار عددی صحت ارزش های اصلاحی محاسبه شده در این تحقیق با نتایج محققان دیگر هر چند روند مشابهی دارد ولی از نظر مقادیر عددی اندکی متفاوت است (Meuwissen et al. 2001; Calus et al. 2008; Solberg et al. 2008; Saatchi et al. 2010; Foroutanifar et al. 2013).

برای صفت با توارث پذیری بالا صحت پیش بینی های ارزیابی های ژنومی تک صفتی و چند صفتی در حالت های مختلف همبستگی بین صفات یکسان بود (۰/۷۴-۰/۷۳). در عوض برای صفت با توارث پذیری پایین صحت ارزش های اصلاحی ژنومی چند صفتی

در این مدل واریانس آثار نشانگرها یکسان در نظر گرفته شد. بدین منظور واریانس ژنتیکی افزایشی صفات بر تعداد SNPها تقسیم شد ($\sigma_{m_i}^2 = \sigma_{a_i}^2 / nSNP$) و در معادلات مختلط برای برآورد آثار نشانگرها از $\alpha_i = \sigma_{e_i}^2 / \sigma_{m_i}^2$ استفاده شد. در این جا \mathbf{y}_i^* بردار مشاهدات تبدیل شده برای i امین صفت تبدیل شده، $\hat{\mathbf{b}}_i^*$ بردار عوامل ثابت برای i امین متغیر تبدیل شده و $\hat{\mathbf{m}}_i^*$ بردار آثار تصادفی حیوان برای i امین صفت تبدیل شده می باشد. \mathbf{y}^* با ضرب کردن بردار \mathbf{y} در ماتریس تبدیل \mathbf{Q} بدست می آید و مشاهدات آن غیر همبسته هستند. برای حل معادلات از روش تکرار گوس-سیدل استفاده شد و معیار همگرایی برابر با 10^{-9} در نظر گرفته شد. پس از حل معادلات مختلط برای متغیرهای $\hat{\mathbf{b}}_i^*$ و $\hat{\mathbf{m}}_i^*$ ، نتایج حاصل با استفاده از فرمول های زیر دوباره به مقیاس اصلی تبدیل شدند:

$$\hat{\mathbf{b}}_i = \mathbf{Q}^{-1} \hat{\mathbf{b}}_i^*$$

$$\hat{\mathbf{m}}_i = \mathbf{Q}^{-1} \hat{\mathbf{m}}_i^*$$

پس از حل معادلات فوق و برآورد اثر نشانگرها برای هر یک از صفات، ارزش اصلاحی ژنومی هر یک از صفات برای افراد گروه تایید که فاقد فنوتیپ هستند از مجموع آثار نشانگرها و با توجه به ژنوتیپ آنها به صورت $GEBV_{ij} = \mathbf{Z}_i \hat{\mathbf{m}}_j$ محاسبه شد. در این فرمول $GEBV_{ij}$ ارزش اصلاحی ژنومی حیوان i برای صفت j ، \mathbf{Z}_i ردیف مربوط به حیوان i در ماتریس \mathbf{Z} و $\hat{\mathbf{m}}_j$ اثر نشانگرها برای صفت j است. در نهایت سناریوهای مختلف با استفاده از صحت ارزش های اصلاحی ژنومی که همبستگی بین ارزش اصلاحی ژنومی برآورد شده و ارزش اصلاحی واقعی حیوانات است، با هم مقایسه شدند.

نتایج و بحث

با آمیزش تصادفی افراد نسل پایه به مدت ۵۰ نسل به دلیل اندازه موثر کوچک جمعیت در هر نسل (۱۰۰ حیوان) و تحت تأثیر رانش ژنتیکی عدم تعادل پیوستگی بین نشانگرها و QTLها ایجاد شد. در نسل پایه نشانگرها در تعادل پیوستگی بودند و بعد از ۵۰ نسل میزان عدم تعادل (آماره F^2) به ۰/۲۱ رسید. در تحقیقات مختلف میزان F^2 پس از ۵۰ نسل آمیزش تصادفی در تراکم بین

در جدول ۱ صحت پیش‌بینی‌ها در حالت‌های وجود توزیع‌های متفاوت برای اثر QTLها، اختلاف معنی‌داری برای صفات مختلف و هم‌چنین برای تجزیه‌های تک‌صفتی و چندصفتی نداشت. هم‌چنین مقایسه میانگین صحت ارزش‌های اصلاحی پیش‌بینی شده با استفاده از روش BLUP در حالت وجود تعداد متفاوت QTLها برای صفات با توارث‌پذیری بالا و پایین و هم‌چنین وجود همبستگی متفاوت بین صفات حاکی از عدم تاثیر تعداد QTLها بر صحت ارزش‌های اصلاحی در حالت تک‌صفتی و چندصفتی می‌باشد. (Daetwyler et al. 2010) با مقایسه روش‌های بیزی B و BLUP در حالت تک‌صفتی مشاهده کردند که صحت ارزش‌های اصلاحی در روش BLUP در تعداد متفاوت QTL ثابت است ولی روش بیزی B در حالتی که تعداد اندکی QTL صفت را تحت تاثیر قرار می‌دهند نسبت به BLUP صحت‌های بالاتری داشت و در تعداد بالای QTL صحت ارزش‌های اصلاحی روش GBLUP اندکی بهتر از بیزی B بود. آن‌ها هم‌چنین با مقایسه توزیع‌های لاپلاس و نرمال برای اثر QTLها، گزارش کردند که صحت ارزش‌های اصلاحی GBLUP برای هر دو توزیع یکسان بود. (Meuwissen 2009) نیز با مقایسه توزیع نمایی و نرمال برای اثر QTLها مشاهده کردند که پیش‌بینی‌های روش GBLUP در هر دو روش یکسان بودند و در این مطالعه که از تعداد زیادی QTL استفاده کرده بودند روش بیزی B صحت پایین‌تری نسبت به روش BLUP داشت. (Habier et al. 2007) نیز با مقایسه توزیع‌های نرمال و گاما عدم تاثیر توزیع آثار QTLها بر صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی را گزارش کردند. (Coster et al. 2010) با مقایسه سه روش بیزی B، تابعیت با گوشه کمینه^۱ و تابعیت حداقل مربعات جزئی^۲ گزارش کردند که در حالت وجود تعداد محدودی QTL روش بیزی B پیش‌بینی‌های بهتر و با افزایش تعداد QTLها به متوسط و زیاد صحت ارزش‌های اصلاحی محاسبه شده با تابعیت با گوشه کمینه و بیزی B کاهش یافت.

نسبت به تک‌صفتی با افزایش همبستگی ژنتیکی بین صفات به ۰/۶ از ۰/۴۶-۰/۴۵ به ۰/۵۵-۰/۵۴ افزایش یافت. در ارزیابی‌های مرسوم حیوانات اهلی بر اساس داده‌های فنوتیپی استفاده از ارزیابی‌های چندصفتی به جای تک‌صفتی علاوه بر افزایش صحت ارزش‌های اصلاحی به‌خصوص برای صفات با توارث‌پذیری پایین اریبی ناشی از حذف را هم از بین می‌برد. در تجزیه‌های چندصفتی میزان افزایش در صحت ارزش‌های اصلاحی بستگی به قدر مطلق تفاوت بین همبستگی ژنتیکی و باقی‌مانده بین صفات دارد (Mrode 2005). در مطالعات نقشه‌یابی QTL چند صفتی با استفاده از داده‌های واقعی مشخص شده‌است که همبستگی ژنتیکی بین صفات قدرت آماری تشخیص QTLهای کنترل‌کننده صفات مورد نظر را نسبت به حالت تک‌صفتی بهبود می‌بخشد. هرچند مدل بهینه برای نقشه‌یابی QTL با مدل بهینه برای پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی متفاوت است اما انتظار می‌رود افزایش قدرت تشخیص QTLها منجر به افزایش صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی در حالت چندصفتی شود (Calus and Veerkamp 2011). مطالعات دیگر هم افزایش صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی چندصفتی نسبت به تک‌صفتی را گزارش کرده‌اند (Calus and Veerkamp 2011; Jia and Jannink 2012; Foroutanifar et al. 2013). نتایج این مطالعه هم نشان داد که در حالت وجود همبستگی بالا، صفت با توارث‌پذیری پایین از اطلاعات مربوط به صفت با توارث‌پذیری بالا استفاده کرده و در نتیجه منجر به صحت پیش‌بینی‌های بیش‌تری نسبت به تجزیه‌های تک‌صفتی برای این صفت می‌شود. با این حال این افزایش صحت برای صفات با توارث‌پذیری بالا مشاهده نشد. بنابراین استفاده از تجزیه‌های چندصفتی در اصلاح دام که با تعداد زیادی صفت با توارث‌پذیری پایین سروکار داریم می‌تواند برای بهبود این صفات بسیار مفید باشد. در مطالعه‌ای که با استفاده از داده‌های واقعی و تجزیه‌های ژنومی تک‌صفتی و چندصفتی روی نرخ آبستنی گاوهای هلشتاین که دارای توارث‌پذیری پایینی است انجام شد، مشخص شده‌است که استفاده از تجزیه‌های چندصفتی منجر به افزایش صحت ارزش‌های اصلاحی این صفت می‌شود (Aguilar et al. 2011).

¹ Least Angle Regression

² Partial Least Square regression

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار صحت ارزش های اصلاحی ژنومی پیش بینی شده با استفاده از تجزیه های چندصفتی برای تعداد و توزیع های مختلف آثار QTL ها درحالت وجود همبستگی های صفر، ۰/۲ و ۰/۶ بین صفات

توزیع صفت					تعداد QTL	توارث پذیری	همبستگی
لاپلاس	t- student	یکنواخت	گاما	نرمال			
۰/۴۶±۰/۰۵	۰/۴۶±۰/۰۶	۰/۴۵±۰/۰۶	۰/۴۶±۰/۰۵	۰/۴۵±۰/۰۶	۱۰		
۰/۴۶±۰/۰۶	۰/۴۶±۰/۰۶	۰/۴۶±۰/۰۵	۰/۴۵±۰/۰۵	۰/۴۶±۰/۰۵	۵۰	۰/۱	
۰/۴۶±۰/۰۶	۰/۴۶±۰/۰۵	۰/۴۵±۰/۰۶	۰/۴۵±۰/۰۵	۰/۴۵±۰/۰۶	۱۵۰		
۰/۴۵±۰/۰۶	۰/۴۴±۰/۰۷	۰/۴۴±۰/۰۶	۰/۴۶±۰/۰۶	۰/۴۵±۰/۰۶	۵۰۰		
۰/۷۳±۰/۰۴	۰/۷۳±۰/۰۳	۰/۷۳±۰/۰۳	۰/۷۳±۰/۰۴	۰/۷۳±۰/۰۳	۱۰		
۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۳±۰/۰۲	۰/۷۳±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۵۰	۰/۶	
۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۳±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۲	۰/۷۴±۰/۰۳	۱۵۰		
۰/۷۴±۰/۰۲	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۲	۰/۷۴±۰/۰۳	۵۰۰		
۰/۴۶±۰/۰۸	۰/۴۶±۰/۰۸	۰/۴۶±۰/۰۸	۰/۴۶±۰/۰۸	۰/۴۸±۰/۰۷	۱۰		
۰/۴۸±۰/۰۵	۰/۴۷±۰/۰۵	۰/۴۶±۰/۰۷	۰/۴۶±۰/۰۵	۰/۴۶±۰/۰۷	۵۰	۰/۱	
۰/۴۷±۰/۰۶	۰/۴۶±۰/۰۶	۰/۴۷±۰/۰۷	۰/۴۷±۰/۰۶	۰/۴۸±۰/۰۷	۱۵۰		
۰/۴۷±۰/۰۷	۰/۴۷±۰/۰۶	۰/۴۶±۰/۰۶	۰/۴۸±۰/۰۷	۰/۴۶±۰/۰۶	۵۰۰		۰/۲
۰/۷۳±۰/۰۳	۰/۷۳±۰/۰۴	۰/۷۳±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۴	۰/۷۴±۰/۰۳	۱۰		
۰/۷۳±۰/۰۳	۰/۷۳±۰/۰۲	۰/۷۴±۰/۰۲	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۵۰	۰/۶	
۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۲	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۲	۱۵۰		
۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۳±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۵۰۰		
۰/۵۵±۰/۰۹	۰/۵۴±۰/۰۸	۰/۵۵±۰/۰۹	۰/۵۴±۰/۰۱	۰/۵۵±۰/۰۸	۱۰		
۰/۵۵±۰/۰۶	۰/۵۴±۰/۰۶	۰/۵۵±۰/۰۵	۰/۵۴±۰/۰۶	۰/۵۵±۰/۰۴	۵۰	۰/۱	
۰/۵۵±۰/۰۵	۰/۵۵±۰/۰۵	۰/۵۵±۰/۰۴	۰/۵۵±۰/۰۶	۰/۵۵±۰/۰۵	۱۵۰		
۰/۵۵±۰/۰۴	۰/۵۴±۰/۰۴	۰/۵۴±۰/۰۵	۰/۵۴±۰/۰۶	۰/۵۵±۰/۰۶	۵۰۰		۰/۶
۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۳±۰/۰۴	۰/۷۳±۰/۰۴	۰/۷۳±۰/۰۴	۰/۷۳±۰/۰۴	۱۰		
۰/۷۴±۰/۰۴	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۳±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۵۰	۰/۶	
۰/۷۴±۰/۰۲	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۲	۱۵۰		
۰/۷۴±۰/۰۳	۰/۷۴±۰/۰۲	۰/۷۴±۰/۰۲	۰/۷۴±۰/۰۲	۰/۷۴±۰/۰۳	۵۰۰		

یکنواخت مشاهده کردند که روش BLUP تحت تاثیر تعداد و توزیع آثار QTL ها قرار نگرفت ولی روش بیزی C در حالت وجود پنج QTL و توزیع گاما برای اثر QTL ها صحت بالاتری داشتند. با ترکیب نتایج سایر محققان با تحقیق حاضر می توان نتیجه گرفت که تعداد و توزیع اثر QTL ها در حالت استفاده از روش BLUP چه به صورت تک صفتی و چه به صورت چندصفتی برای پیش بینی ارزش های اصلاحی تأثیری بر صحت پیش بینی ها ندارد ولی برای روش های دیگر برآورد اثر نشانگرها مانند روش های بیزی تأثیرگذار است. به نظر می رسد یکی از دلایل بهتر بودن روش های بیزی نسبت به روش BLUP در مطالعات شبیه سازی (Meuwissen et al. 2001; Calus et al. 2008; Solberg et al. 2008) در نظر گرفتن تعداد محدود QTL در این مطالعات است.

وقتی واریانس QTL های مؤثر بر صفات نامساوی بود و ۱۰ درصد QTL ها ۹۰ درصد واریانس صفت را توجیه می کردند، روش های بیزی B و تابعیت با گوشه کمینه صحت بالاتری نسبت به حالت واریانس یکسان برای QTL ها داشتند. در این مطالعه صحت ارزش های اصلاحی محاسبه شده با روش تابعیت حداقل مربعات جزئی تحت تأثیر تعداد QTL ها و توزیع آثار QTL ها قرار نگرفت. (Goddard (2009 با مقایسه صحت ارزش های اصلاحی روش بیزی با استفاده از دو توزیع نرمال و گاما برای QTL ها مشاهده کردند که در حالت استفاده از توزیع گاما صحت پیش بینی های روش بیزی بهتر از توزیع نرمال بود. (2015) Shirali et al. با مقایسه روش BLUP و روش بیزی C تحت شرایط تعداد متفاوت QTL و وجود سه توزیع نرمال، گاما و

برآوردهای قابل اعتمادی ارائه می دهد. در نتیجه می توان تجزیه های چندصفتی ژنومی را بدون هیچ گونه حساسیتی به معماری صفات برای ارزیابی ژنتیکی صفات با توارث پذیری پایین استفاده نمود و با افزایش صحت ارزش های اصلاحی در این صفات به پیشرفت ژنتیکی بیش تر این صفات کمک کرد.

سپاسگزاری

نویسنده مقاله از دانشگاه رازی به خاطر حمایت مالی از این پژوهش در قالب طرح شماره ۱۱۱۳، تشکر و قدردانی می نماید.

هرچند تعداد و توزیع آثار QTL ها در عمل ناشناخته است، اما نتایج ارزیابی ژنومی حاصل از داده های واقعی حاکی از یکسان بودن و گاهی برتر بودن روش BLUP در بسیاری از صفات است که بیانگر این موضوع است که این صفات تحت تأثیر تعداد زیادی QTL با اثر کوچک هستند. در صفاتی که تعدادی QTL با اثر عمده وجود دارند، مانند ژن های عمده DGAT1 و SCD برای صفت چربی شیر، برآوردهای روش های بیزی بهتر از روش BLUP بودند. بنابراین همانطور که در این تحقیق هم مشخص شد، مزیت روش BLUP نسبت به سایر روش ها در این است که بدون اینکه تحت تأثیر تعداد و توزیع اثر QTL ها قرار گیرد،

منابع

- Aguilar I, Misztal I, Tsuruta S, Wiggans GR, Lawlor TJ (2011) Multiple trait genomic evaluation of conception rate in Holsteins. *Journal Of Dairy Science* 94:2621-2624.
- Calus M, De Roos A, Veerkamp R (2008) Accuracy of genomic selection using different methods to define haplotypes. *Genetics* 178:553-561.
- Calus MP, Veerkamp RF (2011) Accuracy of multi-trait genomic selection using different methods. *Genetics Selection Evolution* 43:26.
- Coster A, Bastiaansen JW, Calus MP, van Arendonk JA, Bovenhuis H (2010) Sensitivity of methods for estimating breeding values using genetic markers to the number of QTL and distribution of QTL variance. *Genetics Selection Evolution* 42.
- Daetwyler HD, Pong-Wong R, Villanueva B, Woolliams JA (2010) The impact of genetic architecture on genome-wide evaluation methods. *Genetics* 185:1021-1031.
- Dekkers JC (2004) Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: strategies and lessons. *Journal of Animal Science* 82 (E. Suppl.): E313-E328.
- Foroutanifar S (2015) Genomic selection. *Genetics in the 3rd Millennium* 12:3680-3691. (In Farsi).
- Foroutanifar S, Mehrbani Yeganeh H, Moradi Shahrabak M (2013) Comparison of the accuracy of the estimated traditional and genomic breeding values using single and multi-trait analyses. *Iranian Journal Of Animal Science* 43:497-504. (In Farsi).
- Goddard M (2009) Genomic selection: prediction of accuracy and maximisation of long term response. *Genetica* 136:245-257.
- Habier D, Fernando RL, Dekkers JC (2007) The impact of genetic relationship information on genome-assisted breeding values. *Genetics* 177:2389-2397.
- Haldane JBS (1919) The combination of linkage values and the calculation of distance between linked factors. *Journal of Genetics* 8: 299-309
- Hayes B, Goddard ME (2001) The distribution of the effects of genes affecting quantitative traits in livestock. *Genetics Selection Evolution* 33:209-229.
- Jabbari Ori J, Esmailizadeh AK, Charati H, Mohammadabadi MR, Sohrabi SS (2014) Identification of QTL for live weight and growth rate using DNA markers on chromosome 3 in an F2 population of Japanese quail. *Molecular Biology Reports* 41:1049-57.
- Jia Y, Jannink J-L (2012) Multiple-trait genomic selection methods increase genetic value prediction accuracy. *Genetics* 192:1513-1522.
- Luan T, Woolliams JA, Lien S, Kent M, Svendsen M, Meuwissen TH (2009) The accuracy of genomic selection in norwegian red cattle assessed by cross-validation. *Genetics* 183:1119-1126.
- Lund MS, Sahana G, de Koning DJ, Su G, Carlborg O (2009) Comparison of analyses of the QTLMAS XII common dataset. I: Genomic selection. *BMC proceedings* 3 Suppl 1:S1.
- Meuwissen TH (2009) Accuracy of breeding values of 'unrelated' individuals predicted by dense SNP genotyping. *Genetics Selection Evolution* 41:35.
- Meuwissen TH, Hayes B, Goddard M (2001) Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157:1819-1829.
- Moradian H, Esmailizadeh AK, Sohrabi SS, Nasirifar E, Askari N, Mohammadabadi MR, Baghizadeh A (2014) Genetic analysis of an F2 intercross between two strains of Japanese quail provided evidence for quantitative trait loci affecting carcass composition and internal organs. *Molecular Biology Reports* 41:4455-62.
- Mrode RA (2005) Linear models for the prediction of animal breeding values. 2nd edn, Cabi publishing.
- Saatchi M, Miraei-Ashtiani S, Nejati-Javaremi A, Mehrbani-Yeghaneh H (2010) The impact of information quantity and strength of relationship between training set

and validation set on accuracy of genomic estimated breeding values. African Journal of Biotechnology 9.
Shirali M, Miraei-Ashtiani SR, Pakdel A, Haley C, Navarro P, Pong-Wong R (2015) A Comparison of the Sensitivity of the BayesC and Genomic best linear unbiased prediction (GBLUP) methods of estimating genomic breeding values under different quantitative trait locus (QTL) model assumptions. Iranian Journal of Applied Animal Science 5.

Solberg T, Sonesson A, Woolliams J, Meuwissen T (2008) Genomic selection using different marker types and densities. Journal of Animal Science 86:2447-2454.
VanRaden PM, Tooker ME, Wright JR, Sun C, Hutchison JL (2014) Comparison of single-trait to multi-trait national evaluations for yield, health, and fertility. Journal Of Dairy Science 97:7952-7962.
Villumsen TM, Janss L, Lund MS (2009) The importance of haplotype length and heritability using genomic selection in dairy cattle. Journal Of Animal Breeding And Genetics 126:3-13.

Sensitivity of genomic single and multi-trait prediction accuracy to genetic architecture of the traits

Foroutanifar S*¹

1. Assistant Professor, University College of Agriculture and Natural Resources, Razi University, Kermanshah

* Corresponding Author, Email: s.foroutanifar@razi.ac.ir

ABSTRACT

Current research was carried out to study accuracy of single and multi-trait genomic prediction for two traits with 0.1 and 0.6 heritability; four 10, 50, 150 and 500 underlying QTL numbers for each trait and five normal, uniform, t, gamma and Laplace distributions for QTL effects using stochastic simulation. A genome with 10 Morgan lengths was simulated and 10000 markers were evenly spaced within it. In each scenario QTLs was randomly distributed on genome and their substitution effects was drawn from one of mentioned distributions. In order to create linkage disequilibrium between markers and QTLs genetic drift was used for 50 generations. In generation 51, called reference population, number of individuals increased to 1000 animals and phenotype of each of these animals was simulated. Marker effects were estimated in reference population using single and multi-trait best linear unbiased prediction (BLUP) methods. By using these estimated markers effects and genotype of markers for juvenile animals in generation 52, called validation population, genomic breeding values were predicted and different scenarios of this study were compared using accuracy of the predictions. Results of this study showed that in all scenarios high heritable trait had higher accuracy than low heritable trait. As well as, multi-trait BLUP increased nearly 10 percent accuracy of breeding values for low heritable trait, when genetic correlation between traits was 0.6. In all studied scenarios accuracies of genomic breeding values not affected by changes in number of QTLs and different distribution for QTLs effects. Therefore, multi-trait BLUP method without sensitivity to genetic architecture of traits can be used for genetic evaluation of low heritable traits.

Key Words

distribution of QTL effects, multi-trait analysis, number of QTLs, simulation, single trait analysis