

برآورد ارزش اقتصادی نشانگرهای بسیار متراکم در ارزیابی ژنومیک چند صفتیعباس جهان بخشی^{*}، فاطمه اسکندریگروه علوم دامی، واحد ورامین-پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (^{*} نویسنده مسئول: ajb@iauvaramin.ac.ir)**چکیده**

جمعیتی با اندازه موثر ۲۰۰ برای ژنومی ۵ کروموزومی با ۵۰۰۰ جایگاه نشانگر، به کمک شبیه سازی تصادفی تشکیل شده و با آمیزشهای تصادفی طی نسلهای پی در پی، متوسط عدم تعادل پیوستگی $0/2$ در جامعه ایجاد شد. سپس به روش تصادفی، تعداد ۲۰۰ جایگاه به عنوان جهش تاثیرگذار موثر بر دو صفت تعیین شده و اثرات آنها به روشی از توزیع نرمال چند متغیره نمونه گیری شد که پارامترهای ژنتیکی مورد نظر برای دو صفت همبسته ایجاد گردد. جامعه به ۶۰۰۰ فرد گسترش یافته و دو روش مختلف ارزیابی ژنومیک برای بهبود هدف انتخاب دو صفتی، طراحی و از نظر میزان دقت ارزیابی مورد مقایسه آماری قرار گرفتند. روش اول بر اساس ارزیابی ژنومیک تک متغیره به شکل جداگانه برای دو صفت و سپس تشکیل معادله برآورد هدف انتخاب انجام شد. در روش دوم که به عنوان ایده نو معرفی گردید، برای افراد جامعه مرجع، ارزش معادله هدف انتخاب، به عنوان رکوردهای فنوتیپی در ماتریس RHS ژنومیک وارد شد که نتیجه آن برآورد ارزشهای اقتصادی نشانگرها در یک مرحله بود. اختلاف معنی داری بین میانگین دقت دو روش مشاهده نگردد ($p < 0.01$) بنابراین روش دوم که طی آن تنها یکبار ماتریس های ارزیابی تشکیل میشوند به علت بار محاسباتی کمتر پیشنهاد پذیر است.

واژه های کلیدی: ارزیابی ژنومیک، هدف انتخاب، ارزش اقتصادی**مقدمه**

گزینش ژنومیک شکلی از گزینش به کمک نشانگرهای ملکولی بسیار متراکم SNP است که ژنوتیپ مارکرها و فنوتیپ در یک جمعیت مرجع را برای برآورد اثرات تعداد زیادی مارکر در سرتاسر ژنوم بکار میگیرد. از این اثرات برآورد شده می توان برای پیش بینی ارزش اصلاحی کاندیداهای گزینش بر پایه تنها ژنوتیپ مارکرهای آنها بهره برداری نمود. در ارزیابی ژنومیک چند صفتی، برای هر یک از صفات ارزشهای نشانگری جداگانه برآورد میگردد و سپس از این برآوردهای گوناگون برای برآورد شاخص اقتصادی افراد بهره برداری میشود. این پژوهش در راستای پیشنهاد روشی است که بتواند در یک مرحله برای نشانگرها ارزش اقتصادی برآورد نماید که نتیجه آن برآورد شاخص اقتصادی افراد کاندیدا در یک مرحله خواهد بود این کار میتواند صرفه جویی درخوری در میزان محاسبات در پی داشته باشد. مطالعات چند سال گذشته نشان دادند اگر بتوان تعداد زیادی نشانگر را که روی کل ژنوم پراکنده شده اند همزمان در حیوانات ژنوتایپ کرد می توان برای حیوانات ارزش اصلاحی ژنومیک پیش بینی کرد. در این روش دیگر نیازی به تعیین موقعیت QTL ها و یا ژنهای تاثیرگذار برصفت نیست و اصل بر این است که کل ژنوم، ایجاد کننده کل تنوع ژنتیکی موجود در صفت می باشد. (میووسین و همکاران، ۲۰۰۱. دروس و همکاران، ۲۰۰۷). روش مرسوم ارزیابی ژنومیک بدین ترتیب است که هر یک از صفات جداگانه مورد ارزیابی ژنومیک قرار میگیرند و سپس در شاخص انتخاب قرار میگیرند. تیسروتا و همکاران (۲۰۱۱) و جیا و جانیک (۲۰۱۲) روشی را برای ارزیابی ژنومیک چند صفتی ارائه کردند که اساس آن بکارگیری ماتریس روابط خویشاوندی بهینه شده با اطلاعات نشانگرها بود/ در این روشها ارزشهای اصلاحی افراد برای



دو صفت به شکل مستقیم قابل دسترسی است. در این مطالعه روشی ارایه میشود که طی آن ارزش نهایی نشانگرها برای مجموع صفات افراد برآورد میگردد.

مواد و روشها

جمعیتی پایه متشکل از ۲۰۰ فرد شبیه سازی شد. ژنوم مورد نظر ۵ کروموزوم ۱ مورگانی متشکل از ۵۰۰۰ نشانگر SNP دوآلی با فواصل یکسان در نظر گرفته شد. آمیزشهای تصادفی طی نسلهای متمادی جهت رسیدن به عدم تعادل ۰/۲ در واحد r^2 طراحی شد. دو صفت با انحراف معیار فنوتیپی به ترتیب ۶۰۰ و ۳۰۰ و وراثت پذیری ۰/۳ و ۰/۴ با سطوح مختلف همبستگی در نظر گرفته شد. سپس به کمک نمونه گیری اندازه جمعیت به ۶۰۰۰ فرد شامل ۵۰۰۰ فرد ماده و ۱۰۰۰ فرد نر افزایش یافت. در ادامه تعداد ۲۰۰ نشانگر از مجموعه نشانگرها به عنوان جهش های تاثیرگذار بر روی دو صفت گزینش و اثرات آنها از توزیع نرمال چند متغیره به شکلی نمونه گیری شد که علاوه بر واریانسهای ژنتیکی افزایشی مربوط به هر یک از آنها، سطوح مختلف همبستگی ژنتیکی افزایشی بین صفات (۰/۲ و ۰/۵ و ۰/۸) نیز برقرار باشد. جمعیتی متشکل از ۱۰۰۰ فرد به طور تصادفی از جامعه گزینش و به عنوان جمعیت مرجع به منظور ارزیابی اثرات مارکری به کار گرفته شد. جمعیتی شامل ۱۰۰۰ فرد دیگر به عنوان جمعیت آزمون، گزینش و به منظور محاسبه ی ارزش های اصلاحی ژنومیک به کار گرفته شدند. روش BLUP برای پیشبینی اثرات نشانگرها در افراد جمعیت مرجع به کار گرفته شد (معادله ۱). فرض شد افراد جمعیت مرجع از برآورد ارزشهای اصلاحی برخوردارند که این ارزشها با افزودن جزء خطا به ارزش اصلاحی واقعی فرد شبیه سازی شدند (معادله ۳). واریانس خطای پیشبینی برای هر صفت با استفاده از واریانس ارزش اصلاحی صفت (σ_{BV}^2) و دقت ارزیابی (r^2) با معادله (۴) برآورد گردید. میزان r^2 برای دو صفت به ترتیب ۰/۳ و ۰/۸ در نظر گرفته شد.

$$\text{معادله (۱)} \quad [Z'Z + I\alpha][g] = [Z'Y] \quad \alpha = \text{PEV} / \sigma_g^2 \quad \sigma_g^2 = \sigma_{BV}^2 / m \quad \text{معادله (۲)} \quad \text{GEBV}_i = Z_i \hat{g}$$

معادله

معادله (۳)

(۴)

نخست هدف گزینش (H) بر اساس معادله (۵) به کمک ارزشهای اصلاحی راستین (شبیه سازی شده) دو صفت و دو ضریب اقتصادی فرضی محاسبه گردید و در ادامه دو روش مختلف برای پیشبینی آن ارایه میشود. روش مرسوم: اثرات نشانگرها برای دو صفت جداگانه برآورد شده و در محاسبه ی ارزش اصلاحی ژنومیک افراد جامعه ی آزمون، به کار گرفته شد. در ادامه به کمک دو ارزش اصلاحی ژنومیک (GEBV) هر فرد برای دو صفت، معادله برآورد H افراد تشکیل شد (معادله ۶) مقدار $\hat{H}$ در این معادله پیشبینی H خواهد بود. در این روش به دو بار تشکیل ماتریسها و تکرار بر روی آنها نیاز میباشد.

$$\text{معادله (۵)} \quad H_1 = c_1 BV_1 + c_2 BV_2 \quad \text{معادله (۶)} \quad \hat{H} = c_1 \text{GEBV}_1 + c_2 \text{GEBV}_2$$

روش پیشنهادی: بدین منظور پیش از ارزیابی ژنومیک برای هر فرد بر مبنای ارزش اصلاحی پیشبینی شده پلیژنیک دو صفت و ضرایب اقتصادی معادله شاخص گزینش (معادله ۸) تشکیل و مقدار شاخص (I) به عنوان رکورد وارد مدل ارزیابی ژنومیک شد. در این حالت ماتریس ها به صورت زیر میباشد. سپس از ارزشهای برآورد شده برای نشانگرها ارزش اصلاحی ژنومیک اقتصادی هر فرد پیشبینی میشود.

$$b = P^{-1}Gw$$

$$I = b_1 \times EBV_1 + b_2 \times EBV_2 \quad \text{معادله (۸)}$$

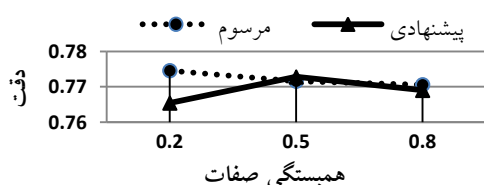
$$b = \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \end{bmatrix} \quad G = \begin{bmatrix} \sigma_{BV1}^2 & cov_{BV1, BV2} \\ cov_{BV1, BV2} & \sigma_{BV2}^2 \end{bmatrix} \quad P = \begin{bmatrix} \sigma_{BV1}^2 + pev_1 & cov_{BV1, BV2} \\ cov_{BV1, BV2} & \sigma_{BV2}^2 + pev_2 \end{bmatrix} \quad w = \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix}$$

$$PEV_I = b_1^2 PEV_1 + b_2^2 PEV_2 \quad \sigma_I^2 = b_1^2 \sigma_{BV1}^2 + b_2^2 \sigma_{BV2}^2 + 2b_1 b_2 \sigma_{BV1, BV2} \quad \sigma_g^2 = \sigma_I^2 / m \quad \alpha = PEV_I / \sigma_g^2$$

هر استراتژی ۳۰ بار برای سه سطح مختلف همبستگی بین دو صفت (۰/۲، ۰/۵ و ۰/۸)، تکرار شدند و در هر تکرار $r_{H, \hat{H}}$ (همبستگی ارزشهای پیشبینی شده $(\hat{H})$ با H) برای دو استراتژی سنجیده شد. سپس با تبدیل لگاریتمی داده ها نرمال سازی شده و آزمون آماری t استیودنت بین میانگین $r_{H, \hat{H}}$ دو استراتژی انجام شد.

نتایج و بحث

نمودار ۱- میانگین دقت ارزیابی دو روش مورد آزمون



نمودار (۱) دقت ارزیابی $(r_{H, \hat{H}})$ دو استراتژی مرسوم و پیشنهادی را نمایش میدهد. نتایج بیانگر این بود که برای هیچ یک از سطوح همبستگی دو صفت از نظر آماری اختلاف معنی داری بین عملکرد دو روش ارزیابی وجود ندارد ($p < 0.01$). اگرچه به نظر میرسد اختلاف اندکی در کارآمدی روش پیشنهادی زمانی که همبستگی دو صفت اندک است وجود دارد (۰/۰۹۲) اگرچه این اختلاف معنی دار نشده است. معنی دار نشدن اختلاف بین دو استراتژی از نظر میزان دقت ارزیابی

بیانگر این نکته است که روش پیشنهادی به شکل کارآمدی میتواند میزان محاسبات را ارزیابی ژنومیک کاهش دهد چراکه در اسن روش تنها یکبار ماتریس های ژنومیک تشکیل و تکرار بر روی آنها انجام میشود. نتایج جیا و جانیک (۲۰۱۲) نیز نشان داه بود که دقت ارزیابی زمانیکه از روش Genomic BLUP چند صفته استفاده میشود حداکثر ۳ درصد نسبت به زمانیکه Genomic BLUP تک صفته بکاربرده میشود ارایه میدهد با این تفاوت که میزان محاسبات در روش جیا و جانیک (۲۰۱۲) با توجه به ضرورت تشکیل ماتریس روابط ژنومیک به مراتب از آنچه که در روش پیشنهادی این پژوهش ارایه گردید، بیشتر بوده در ضمن بدست آوردن اثرات مارکری در روش آنها خود نیازمند پروسه ی محاسباتی جانبی است که در روش پیشنهادی این پژوهش چنین محدودیتی وجود ندارد.

منابع

- Jia Y, Jannink, JL. 2012. Multiple-Trait Genomic Selection Methods Increase Genetic Value Prediction Accuracy. Genetics, 192:1513-1522
- Meuwissen T H E, Hayes BJ, Goddard M E. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. Genetics.157, 1819-1829
- Tsuruta S, Misztal I, Aguilar I, Lawlor TJ. 2011. Multiple-trait genomic evaluation of linear type traits using genomic and phenotypic data in US Holsteins. J Dairy Sci. 94(8):4198-204
- Van Arendonk J A M, Tier B, Kinghorn B P. 1994. Use of multiple genetic markers in prediction of breeding values. Genetics 137:319-329.