

بررسی اثر برخی عوامل جمعیتی بر کیفیت انتخاب ژنومیک در گاوهای هلستاین ایران

محمد تیموریان^{۱*} - علی اصغر اسلمی نژاد^۲ - محمد مهدی شریعتی^۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۱۰/۳۰

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۶/۳۱

چکیده

در انتخاب ژنومیک، صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی در جمعیت تحت انتخاب اثر زیادی بر موفقیت این روش انتخاب دارد. تعداد و نوع حیوانات در جمعیت مرجعی که برای برآورد اثرات نشانگری از آن استفاده می‌شود از عوامل مؤثر بر صحت پیش‌بینی‌ها می‌باشند. ترکیب اطلاعات سایر جمعیت‌ها نیز بر صحت پیش‌بینی‌ها اثر داشته و می‌توان در جمعیت‌های کوچک برای افزایش کارایی انتخاب ژنومیک از آن استفاده کرد. در مطالعه حاضر به منظور بررسی عوامل مؤثر بر ایجاد جمعیت مرجع در انتخاب ژنومیک، گاوهای هلستاین ایران شبیه‌سازی و اثر تعداد و نوع حیوانات جمعیت مرجع، میزان رابطه حیوانات این جمعیت با جمعیت تحت انتخاب و وارد کردن اطلاعات سایر جمعیت‌ها بر صحت پیش‌بینی‌ها بررسی شد. صحت پیش‌بینی‌ها با افزایش تعداد حیوانات در جمعیت مرجع به طور معنی‌داری افزایش یافت که این افزایش صحت با افزودن حیوانات ماده نیز به میزان کم‌تری مشاهده گردید و نشان دهنده رابطه مستقیم بین صحت پیش‌بینی‌ها و تعداد حیوانات جمعیت مرجع می‌باشد. هر چه از میزان رابطه خویشاوندی بین جمعیت مرجع با حیوانات تحت انتخاب کاسته شد، صحت پیش‌بینی‌ها نیز کاهش پیدا کرد که علاوه بر اینکه نشان دهنده اهمیت میزان رابطه خویشاوندی بین دو جمعیت مرجع و تحت انتخاب می‌باشد، لزوم تکرار برآورد اثرات نشانگری را در طول زمان نشان می‌دهد. ترکیب اطلاعات سایر جمعیت‌ها صحت را به میزان زیادی بهبود بخشید. در نتیجه می‌توان برای تشکیل جمعیت مرجع در ایران علاوه بر استفاده از گاوهای ماده در کنار گاوهای نر از اطلاعات سایر کشورها نیز بهره برد.

واژه‌های کلیدی: انتخاب ژنومیک، جمعیت مرجع، شبیه‌سازی، هلستاین ایران

مقدمه

مرحله دوم اثرات نشانگری برآورد شده برای پیش‌بینی ارزش اصلاحی ژنومیک^۷ حیوانات فاقد رکورد فنوتیپی در جمعیت تحت انتخاب و فقط از طریق ژنوتیپ آن‌ها بکار می‌رود (۶ و ۹، ۱۴). از آن‌جا که نشانگرها کل ژنوم را پوشش می‌دهند، تمامی جایگاه‌های صفات کمی تحت پوشش نشانگرها قرار گرفته و این روش به طور بالقوه توانایی توجیه تمام واریانس ژنتیکی را دارا می‌باشد. ایجاد جمعیت مرجع مناسب برای برآورد اثرات نشانگری نقش کلیدی در برنامه انتخاب ژنومیک ایفا می‌کند و اثر زیادی بر صحت پیش‌بینی‌های ارزش اصلاحی حیوانات جوان و بدون رکورد فنوتیپی در مرحله دوم انتخاب دارد. عواملی که در جمعیت مرجع، صحت پیش‌بینی‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند عبارتند از: تعداد حیوانات این جمعیت و نوع آن‌ها از نظر جنسیت (۹ و ۲۴)، قابلیت اعتماد اطلاعات فنوتیپی حیوانات، روابط ژنتیکی درون جمعیت مرجع و روابط خویشاوندی بین جمعیت مرجع با حیوانات تحت انتخاب (۱۷).

تعیین ژنوتیپ نشانگرهای تک نوکلئوتیدی SNP و سایر نشانگرهای متراکم در ژنوم باعث پیشرفت ژنتیکی چشمگیری در برنامه‌های اصلاح دام شده است. انتخاب ژنومیک در واقع نوعی انتخاب به کمک نشانگر در دو مرحله است و بر اساس عدم تعادل پیوستگی^۴ بین نشانگرها و جایگاه صفت کمی^۵ می‌باشد. در مرحله اول، ژنوتیپ حیوانات جمعیت مرجع^۶ که دارای رکورد فنوتیپی هستند با تعداد زیادی نشانگر تعیین می‌شود و با مدل‌های آماری، اثرات تمامی این نشانگرها به طور همزمان برآورد می‌گردد. در

^۱ و ^۲ به ترتیب دانشجوی دکتری، دانشیار و استادیار گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه فردوسی مشهد
*نویسنده مسئول: (Email: m.teimurian@gmail.com)

4-Linkage Disequilibrium (LD)
5- Quantitative Trait Loci (QTL)
6-Reference Population

7- Genomic Best Linear Unbiased Prediction (GBLUP)

ماده) ایجاد گردید. سپس ۵۰ نسل آمیزش تصادفی بدون تغییر تعداد و ۵۰ نسل آمیزش با افزایش تدریجی تعداد به ۵۰۰۰ حیوان صورت گرفت. تعداد حیوانات هر جنس ثابت ماند و سیستم آمیزشی بر اساس ترکیب تصادفی گامت‌ها که به صورت تصادفی از مخزن گامتی نرها و ماده‌ها گرفته شده بود طراحی شد.

از آخرین نسل جمعیت پایه دو جمعیت مختلف مشتق شد که اولی به عنوان جمعیت ایران و دومی به عنوان جمعیت گاوهای خارجی شبیه‌سازی شدند. ارزش‌های اصلاحی با مدل حیوانی BLUP و بر اساس معادلات مختلط هندرسون و با توجه به واریانس ژنتیک افزایشی برآورد شدند. سپس جهت شبیه‌سازی ورود اسپرم‌های وارداتی از جمعیت خارجی ۱۰۰ گاو نر به جمعیت ایران مهاجرت داده شد و برای ۱۰ نسل این جمعیت شبیه‌سازی شد. پارامترهای بکار رفته در نسل‌های اخیر کاملاً مشابه شرایط واقعی با یک نتاج برای هر والد ماده در سال و ۵۰ درصد نتاج نر صورت گرفت. نسل دهم این جمعیت به عنوان جمعیت تأیید انتخاب، اطلاعات ژنوتیپی آن برای پیش‌بینی ارزش اصلاحی و اطلاعات فنوتیپی آن برای بررسی صحت پیش‌بینی‌ها ثبت شد. اطلاعات ژنوتیپی و فنوتیپی نسل‌های ۸، ۹ و ۱۰ که فاصله کمتری تا جمعیت تأیید دارند برای ایجاد جمعیت مرجع با رابطه خویشاوندی بالا و نسل‌های دورتر ۱، ۲ و ۳ برای جمعیت مرجع با رابطه خویشاوندی کم ثبت شد. پارامترهای فرایند شبیه‌سازی جمعیت‌ها در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده است.

شبیه‌سازی ژنوم

در مطالعه حاضر جهت کاهش زمان محاسبات و برقراری تناسب بین اطلاعات ژنوم گاو (تعداد کروموزوم‌ها، طول کروموزوم‌ها و تعداد جایگاه‌ها) ژنومی متشکل از ۳ کروموزوم هر یک به طول ۱۰۰ سانتی‌مورگان شبیه‌سازی شد. برای شبیه‌سازی تراکم نشانگری متوسط معادل با تراشه 50kb، تعداد ۷۵۰۰ نشانگر دو آللی با حداقل فراوانی آللی بزرگتر از $0.1/1$ (MAF) و تعداد ۷۵ جایگاه صفت کمی دو، سه و چهار آللی با همان حداقل فراوانی آللی نشانگرها و دارای اثرات آللی افزایشی بصورت تصادفی در کل ژنوم توزیع شدند. اثرات QTLها از یک توزیع گاما با پارامتر شکلی 0.4 به صورت تصادفی نمونه برداری شد که بهترین توزیع برای نشان دادن معماری ژنتیکی ژن‌های مؤثر بر صفات کمی است (۱۴). نرخ موتاسیون برگشت‌پذیر برای ایجاد تعادل موتاسیون-رانس در تمامی جمعیت‌ها برای نشانگرها و QTLها 10^{-5} منظور شد. پارامترهای شبیه‌سازی ژنوم در جدول ۳ مشخص شده‌اند.

با استفاده از نرم‌افزار Beagle (۱) هر کروموزوم به طور جداگانه فزبندی (هاپلو تیپ) شده و برای هر جمعیت به طور جداگانه

برای ایجاد جمعیت مرجع در گاو شیری، بیش‌تر از والدهای نر که قابلیت بالایی در آزمون نتاج نشان داده‌اند استفاده می‌شود. از آن‌جا که تعداد حیوانات در جمعیت مرجع اثر زیادی بر صحت پیش‌بینی‌های ژنومیک می‌گذارد، استفاده از گاوهای ماده در این جمعیت عاملی برای افزایش صحت و وارد کردن اثراتی مانند غالبیت در برآوردها می‌باشد (۱۳). هم‌چنین در گاو هلشتاین گزارشاتی مبنی بر افزایش صحت و قابلیت اعتماد پیش‌بینی‌ها زمانی که از گاوهای سایر کشورها در جمعیت مرجع استفاده می‌شود ارائه شده است. استفاده از اطلاعات سایر جمعیت‌ها در صورتی که از نظر ژنتیکی به جمعیت مرجع مورد مطالعه نزدیک باشند و عدم تعادل پیوستگی بین نشانگرها و جایگاه صفت کمی در دو جمعیت تداوم داشته باشد باعث افزایش قابل توجهی در صحت پیش‌بینی‌ها خواهد شد (۲۰ و ۲۳).

میزان روابط خویشاوندی درون حیوانات جمعیت مرجع و بین این جمعیت با جمعیت تحت انتخاب، بر میزان عدم تعادل پیوستگی بین نشانگرها و جایگاه صفات کمی اثر گذاشته و در نتیجه بر قابلیت مدل‌های آماری برای برآورد اثرات نشانگری و صحت پیش‌بینی‌ها مؤثر است (۳). از آن‌جا که فقط حدود ۸۰ گاو نر پروف شده یا جوان در ایران وجود دارد، در صورت تعیین ژنوتیپ تمامی آن‌ها باز هم از تعداد قابل قبولی برای ایجاد جمعیت مرجع برخوردار نیستند و استفاده از گاوهای ماده و اضافه کردن اطلاعات ژنوتیپی سایر کشورها مخصوصاً کشورهایی که صادرات اسپرم بیش‌تری به ایران دارند اجتناب‌ناپذیر است. چون جمعیت هلشتاین ایران حاصل آمیزش چند نسلی گاوهای هلشتاین اروپا و آمریکا با گاو بومی ایران هست اطلاعات این جمعیت‌ها می‌تواند عامل مناسبی برای افزایش کارایی انتخاب ژنومیک گاوهای هلشتاین ایران باشد (۱۲، ۱۵ و ۲۶).

هدف این مطالعه شبیه‌سازی جمعیتی مشابه با گاوهای هلشتاین ایران و بررسی اثر عواملی چون تعداد جمعیت مرجع، نوع حیوانات این جمعیت از نظر جنسیت، میزان ارتباط ژنتیکی درون حیوانات جمعیت مرجع و بین این حیوانات با حیوانات تحت ارزیابی و اضافه کردن اطلاعات ژنوتیپی سایر جمعیت‌ها بر صحت پیش‌بینی‌های ژنومیکی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

شبیه‌سازی جمعیت

با استفاده از نرم‌افزار QMSim (۱۸) جمعیت‌ها بر اساس فرآیند پیشرو^۱ و در ۱۰ تکرار شبیه‌سازی شدند. ابتدا جهت ایجاد عدم تعادل پیوستگی بین نشانگرها و QTLها و برقراری تعادل موتاسیون-رانس یک جمعیت پایه مشترک با اندازه مؤثر ۱۰۰۰ حیوان (۵۰۰ نر و ۵۰۰

BayesB (۱۴) برای برقراری ارتباط بین نشانگرها و رکوردهای فنوتیپی استفاده شد و آنالیزها در نرم افزار آماری R انجام شد. در این مدل فرض می شود که فقط نسبتی از جایگاهها کل واریانس ژنتیکی را تشریح کرده و بقیه نشانگرها واریانس صفر دارند. مدل آماری آن بصورت معادله ۲ می باشد:

$$y_i = \mu + \sum_{j=1}^k X_{ij} \beta_j \delta_j + e_i \quad (2)$$

که y فنوتیپ حیوان نام، μ میانگین کل، k تعداد جایگاههای نشانگری، X_{ij} ژنوتیپ نشانگری جایگاه j ام که بصورت صفر، ۱ یا ۲ کدگذاری شده و تعداد کپیهای آللی نشانگری که حیوان نام حمل می کند، β_j اثر جایگزینی آللی در جایگاه j ام، δ_j متغیر ۱ یا ۰ و نشان دهنده وجود (به نسبت $1-\pi$) یا عدم وجود (به نسبت π) جایگاه j ام در مدل می باشد و e مانده تصادفی می باشد.

تبادل پیوستگی بین جفت های نشانگری با معیار r_{LD} از معادله ۱ محاسبه شد:

$$r_{LD} = \frac{f(AB) - f(A)f(B)}{\sqrt{f(A)f(a)f(B)f(b)}} \quad (1)$$

در این فرمول، $f(AB)$ فراوانی هاپلوتیپ AB و $f(a)$ ، $f(A)$ ، $f(b)$ و $f(B)$ به ترتیب فراوانی آلل های A ، a ، B و b می باشند. تداوم LD در دو جمعیت از طریق همبستگی بین r_{LD} جفت نشانگرهای مجاور در دو جمعیت محاسبه شد (۴). ارزش اصلاحی واقعی هر حیوان از طریق حاصل جمع اثرات افزایشی کل ژنوتیپ-های QTLها محاسبه شد و فنوتیپ افرادی که نیاز به رکوردگیری فنوتیپی داشتند از طریق افزودن مقادیر تصادفی با واریانس مشخص σ_e^2 به ارزش اصلاحی واقعی حاصل شد.

مدل آماری

برای برآورد اثرات نشانگری در جمعیت مرجع، از مدل آماری

جدول ۱- ساختار جمعیت پایه و دو جمعیت مشتق شده

Table 1- Structure of the base and two derived population

ساختار جمعیت	جمعیت اولیه هلشتاین ایران	جمعیت هلشتاین خارجی
Population structure	Iranian Holstein	Foreign Holstein
مرحله اول: ایجاد جمعیت پایه		
Step1: Base population (BP)		
تعداد نسل های جمعیت پایه (تعداد حیوانات) - فاز ۱		
Number of generations (size) - phase 1	50(1000)	50(1000)
تعداد نسل های جمعیت پایه (تعداد حیوانات) - فاز ۲		
Number of generations (size) - phase 2	50(5000)	50(5000)
مرحله دوم: ایجاد جمعیت هلشتاین ایران و خارجی		
Step2: Iranian population (IP) and foreign population (FP)		
تعداد نر از جمعیت پایه		
Number of founder males from BP	500	500
تعداد ماده از جمعیت پایه		
Number of founder females from BP	2000	2000
تعداد نسل ها		
Number of generations	10	10
نسبت نرها		
Ratio of male	50%	50%
سیستم آمیزش		
Mating system	Random	Random
نرخ جایگزینی نرها		
Replacement ratio for males	80%	60%
نرخ جایگزینی ماده ها		
Replacement ratio for females	30%	30%
نحوه انتخاب		
Selection	Phenotype	high EBV
نحوه حذف		
Culling	Age	Low EBV
روش برآورد ارزش اصلاحی		
BV estimation method	-	BLUP
تعداد نسل های تاریخی		
Historical generations		

در این مطالعه ۰/۹۵ نشانگرها بدون اثر و دارای واریانس ژنتیکی صفر در نظر گرفته شدند (۰/۹۵ = π) و واریانس نشانگرهای باقیمانده از توزیع کای مربع وارون، $\sigma_{g_j}^2 \sim \chi^{-2}(v, S)$ ، با پارامتر معیار $v=4/2$ و درجه آزادی $S=0/04$ نمونه‌گیری شد. روش نمونه-گیری گیبس^۱ با ۱۰۰۰ دوره تکرار که ۱۰ درصد آن دوره‌های سوخته در نظر گرفته شد و روش متروپولیس-هاستینگز^۲ با ۵۰ دوره برای برآورد اثرات نشانگری استفاده شدند.

بعد از برآورد اثرات نشانگری در جمعیت مرجع، برای پیش‌بینی ارزش اصلاحی ژنومیکی (GEBV) حیوان نام در جمعیت تأیید و فقط بر اساس ژنوتیپ نشانگرهای آن از معادله ۳ استفاده شد:

$$GEBV = \sum_{j=1}^k X_{ij} \hat{\alpha}_j \quad (3)$$

که $\hat{\alpha}_j$ اثر نشانگری برآورد شده در مرحله قبل است. برای محاسبه صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومیک، از طریق نرم افزار R همبستگی بین ارزش اصلاحی واقعی و ارزش اصلاحی برآوردی برای افراد گروه تأیید محاسبه شد.

نتایج و بحث

جدول ۳ و شکل ۱ حالت‌های مختلف برای تشکیل جمعیت مرجع در انتخاب ژنومیک و صحت پیش‌بینی‌های ژنومیکی را در جمعیت فرضی شبیه‌سازی نشان می‌دهد.

با تعیین ژنوتیپ تمامی گاوهای نر مورد استفاده در صنعت تلقیح مصنوعی ایران و استفاده از آن‌ها در ایجاد جمعیت مرجع (در این مطالعه ۱۰۰ والد نر)، صحت کمی (۰/۱۷) برای پیش‌بینی ارزش اصلاحی حیوانات تحت انتخاب بدست آمد. با افزودن گاوهای نر بیش‌تر به جمعیت مرجع، صحت پیش‌بینی‌ها به سرعت و به طور معنی‌داری افزایش یافت (۰/۵۹ برای ۴۱۰۰ والد نر). افزایش تعداد گاوهای نر تا حدود ۲۰۰۰ حیوان، صحت پیش‌بینی‌ها را با شیب نسبتاً تندی افزایش داد. پس از آن افزایش صحت با شیب ملایمی ادامه یافت و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری در صحت برآوردها وجود نداشت. افزایش صحت پیش‌بینی‌ها با افزایش یافتن تعداد والد‌های نر توسط هییس و همکاران (۹)، لوند و همکاران (۱۲) و ژو و همکاران (۲۶) نیز گزارش شده است که از نظر مقدار افزایش در داده‌های واقعی و شبیه‌سازی تا حدودی متفاوت می‌باشد.

جدول ۲- ساختار جمعیت نهایی

Table2- The structure of final population

جمعیت نهایی هلشتاین ایران Final population of Iranian Holstein	
تعداد نر از جمعیت ایران	500
Number of males from IP	
تعداد نر از جمعیت خارجی	100
Number of males from FP	
تعداد ماده از جمعیت ایران	2000
Number of females from IP	
تعداد نسل‌ها	10
Number of generations	
نسبت نرها	50%
Ratio of male	
سیستم آمیزش	Random
Mating system	
نرخ جایگزینی نرها	50%
Replacement ratio for males	
نرخ جایگزینی ماده‌ها	30%
Replacement ratio for females	
نحوه انتخاب	EBV
Selection	
نحوه حذف	Phenotype
culling	
روش برآورد ارزش اصلاحی	BLUP
BV estimation method	

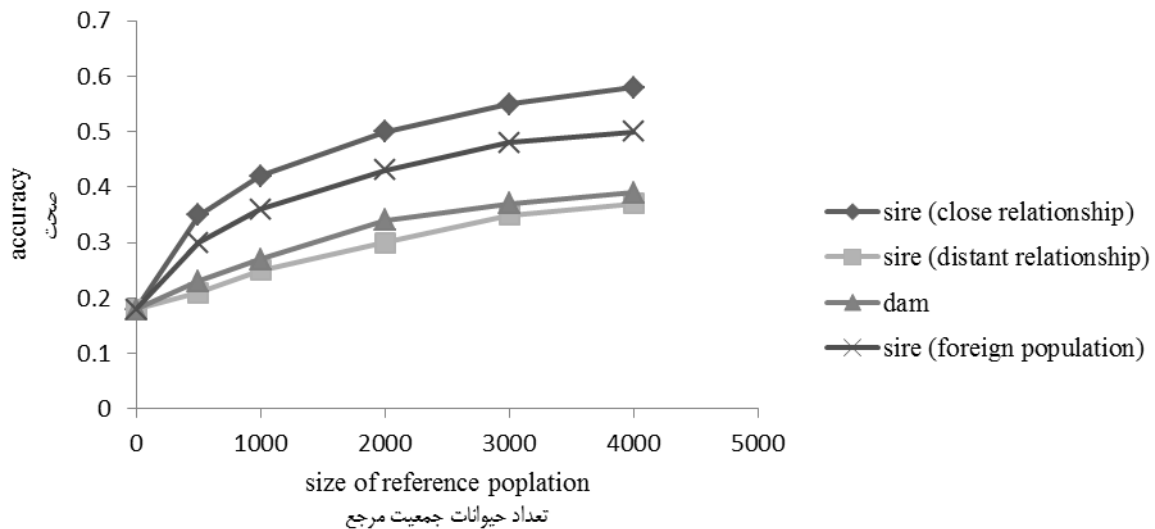
جدول ۳- ساختار ژنومیکی جمعیت

Table3- Genomic structure of the population

ژنوم	
Genome	
وراثت‌پذیری صفت	25%
Heritability of the trait	
وراثت‌پذیری QTL	20%
QTLs Heritability	
واریانس فنوتیپی	1.0
Phenotypic variance	
تعداد کروموزوم‌ها	3
Number of chromosomes	
طول هر کروموزوم	100
chromosome length	
تعداد نشانگرها	7500
Number of marker	
توزیع نشانگرها	Random
Marker distribution	
تعداد QTLها	75
Number of QTLs	
میانگین فاصله نشانگری	0.04
Average distance between markers	

1-Gibbs sampling

2-Metropolis-Hastings



شکل ۱- صحت پیش‌بینی‌های ارزش اصلاحی ژنومیک در حالت‌های مختلف جمعیت مرجع

Figure 1-Accuracy of genomic estimated breeding value under different types of reference population

جدول ۳- ترکیب‌های مختلف جمعیت مرجع و صحت پیش‌بینی‌های ارزش اصلاحی ژنومیک در جمعیت تأیید

Table 3- Structure of several Reference population and accuracy of genomic estimated breeding value in validate population

گاؤ نر سایر جمعیت‌ها Sire (foreign population)		گاؤ ماده dam		گاؤ نر با خویشاوندی پائین (نسل‌های دور از جمعیت تأیید) Sire (distant relationship)		گاؤ نر با خویشاوندی بالا (نسل‌های نزدیک به جمعیت تأیید) Sire (close relationship)		تعداد کل حیوانات جمعیت مرجع Total size
accuracy	size	accuracy	size	accuracy	size	accuracy	size	
-	-	-	-	-	-	0/17	100	100
0/31	500	0/26	500	0/22	500	0/34	600	600
0/39	1000	0/30	1000	0/26	1000	0/42	1100	1100
0/46	2000	0/37	2000	0/32	2000	0/51	2100	2100
0/52	3000	0/41	3000	0/38	3000	0/56	3100	3100
0/54	4000	0/44	4000	0/41	4000	0/59	4100	4100

چندانی نداشت. با توجه به این که در جمعیت هلشتاین ایران افزایش والدین نر تا ۲۰۰۰ حیوان کاری غیر ممکن به نظر می‌رسد، استفاده از والدین ماده راهکاری عملی برای افزایش صحت پیش‌بینی‌ها خواهد بود. هییس و همکاران (۱۰) و مک‌هاگ و همکاران (۱۳) نیز افزودن ماده‌ها را در حالت‌های مختلف به جمعیت مرجع بررسی کرده و افزایش صحت را گزارش کرده‌اند. میزان افزایش صحت در مطالعات مختلف تغییراتی را نشان می‌دهد که مربوط به تفاوت در تراکم نشانگری تراشه مورد استفاده، وراثت‌پذیری صفت، معماری صفت و سایر عواملی است که بر صحت پیش‌بینی‌ها اثر دارند.

نتایج این مطالعه مبتنی بر یکسان بودن تراکم نشانگری تراشه مورد استفاده، وراثت‌پذیری صفت (صفت با وراثت‌پذیری متوسط ۰/۲۵) و معماری صفت (صفتی که تحت تأثیر ژن‌های عمده اثر و کم اثر قرار دارد) می‌باشد و هدف بدست آوردن مناسب‌ترین جمعیت

زمانی که گاوهای نر از نسل‌های نزدیک به جمعیت تأیید انتخاب شدند، به علت نزدیکی رابطه خویشاوندی بین دو جمعیت نسبت به حالتی که این گاوها از نسل‌های دورتر با رابطه خویشاوندی کمتر انتخاب شدند صحت بیشتری حاصل شد که با نتایج هییس و همکاران (۷ و ۸) و کلارک و همکاران (۳) مطابقت دارد. این موضوع علاوه بر این که بیانگر استفاده از حیوانات خویشاوند با جمعیت تحت انتخاب در جمعیت مرجع می‌باشد، نشان می‌دهد که با گذشت زمان میزان رابطه بین دو جمعیت کاهش یافته و تکرار برآوردهای اثرات نشانگری بعد از چند نسل الزامی است.

اضافه کردن حیوانات ماده به جمعیت مرجع نیز باعث افزایش صحت پیش‌بینی‌ها شد، اما میزان افزایش صحت نسبت به حالتی که گاوهای نر با خویشاوندی بالا به جمعیت اضافه شد کم‌تر بود و با حالتی که نرهای غیرخویشاوند به جمعیت مرجع افزوده شدند تفاوت

جدول ۴- تداوم عدم تعادل پیوستگی در دو جمعیت

Table 4- Consistency of linkage disequilibrium between populations

کروموزوم chromosome	r_{LD}^2		تداوم consistency
	خارجی Foreign	ایرانی Iran	
1	0/23	0/22	0/97
2	0/21	0/20	0/98
3	0/22	0/21	0/97
میانگین Average	0/22	0/21	0/973

تداوم عدم تعادل پیوستگی در بین نژادهای مختلف تغییر بیشتری داشته و در نتیجه برآورد اثرات نشانگری در نژادهای مختلف، متفاوت گزارش شده است. در نتیجه نمی‌توان اطلاعات به دست آمده در مورد یک نژاد را به نژاد دیگر تعمیم داد و نیازمند مطالعات جداگانه است اگر چه با افزایش تراکم نشانگری ممکن است بتوان بر این مشکل غلبه کرد (۱۱). از آنجا که در ایران علاوه بر نژاد هلشتاین نژادهای گاو شیری دیگری نیز وجود دارد که تشکیل جمعیت مرجع با اندازه مناسب برای آن‌ها به مراتب دشوارتر از نژاد هلشتاین هست و حتی ممکن است از نظر فاز آللی نشانگرها و موتاسیون آللی در جهت عکس هلشتاین عمل کنند در صورت استفاده از اطلاعات هلشتاین باید علاوه بر استفاده از تراشه‌های با تراکم بالای 777kb از مدل‌هایی هم چون BayesRS استفاده شود که امکان در نظر گرفتن این وارونگی را داشته باشند (۱ و ۵).

نتیجه‌گیری کلی

با توجه به نتایج بدست آمده برای تشکیل جمعیت مرجع در انتخاب ژنومیک ایران تعیین ژنوتیپ تمامی گاوهای نر آزمون شده دارای نتاج در نسل‌های آتی، اضافه کردن گاوهای ماده دارای تعداد نتاج مناسب و استفاده از اطلاعات ژنوتیپی کشورهای چون آمریکا، کانادا و هلند که بیشترین صادرات اسپرم به ایران را دارا می‌باشند، پیشنهاد می‌گردد. اگرچه ممکن است وارد کردن والد‌های ماده باعث افزایش آریبی در جمعیت شود، ولی مهم‌ترین مزیت آن بهبود ضرایب رگرسیونی بسیاری از صفات در مقایسه با ارزش اصلاحی ژنومیکی حاصل از جمعیت‌های شامل فقط والد‌های نر است. هم‌چنین در محدودیت زمانی، جمعیت‌ها دارای گاوهای ماده بیشتری نسبت به والد‌های نر تعیین ژنوتیپ شده می‌باشد و استفاده از ژنوتیپ تعداد بیشتری ماده با افزایش تعداد کل جمعیت مرجع، دقت ارزیابی‌های ژنومیکی را افزایش دهد. از طرفی بسیاری از صفات اقتصادی گاو شیری محدود به جنس ماده بوده و ارتباط بین فنوتیپ و ژنوتیپ خود حیوان از ارتباط بین ژنوتیپ و میانگین فنوتیپ‌های نتاج بیشتر است،

مرجع برای چنین حالتی بوده است. و از آنجا که این عوامل دارای اثرات متقابل بر یکدیگر می‌باشند با تغییر هر کدام، نتایج به دست آمده نیز تغییر خواهد کرد. یکی دیگر از عواملی که بر نتایج مطالعات مؤثر است اندازه مؤثر جمعیت می‌باشد. در یک اندازه ثابت از جمعیت مرجع هرچه اندازه مؤثر جمعیت کم‌تر باشد صحت پیش‌بینی‌های ژنومیک افزایش می‌یابد و طبق معادله اندازه مؤثر جمعیت $(Ne = \frac{\epsilon * Nm * Nf}{Nm + Nf})$ و جنس نر (Nm) بیش‌تر باشد اندازه مؤثر (Ne) کمتر می‌شود. پس در حالت عملی می‌توان با استفاده از تلقیح مصنوعی و اسپرم‌های گاوهای نر آزمون شده باعث کاهش اندازه مؤثر جمعیت و در نتیجه افزایش صحت پیش‌بینی‌ها شد.

استفاده از اطلاعات گاوهای نر سایر جمعیت‌ها برای افزایش تعداد حیوانات جمعیت مرجع نیز باعث افزایش صحت پیش‌بینی‌ها شد و حتی این افزایش صحت نسبت به حالتی که از گاوهای ماده و گاوهای نر با رابطه کم خویشاوندی استفاده شد بیش‌تر بود و می‌تواند یک راهکار عملی دیگر برای افزایش تعداد جمعیت مرجع باشد. افزایش صحت پیش‌بینی‌ها در صورت استفاده از اطلاعات سایر جمعیت‌ها به میزان تداوم عدم تعادل پیوستگی بین جمعیت‌ها بستگی دارد. در جدول ۴ میانگین r_{LD}^2 جفت نشانگرهای مجاور برای هر کروموزوم برای دو جمعیت و همبستگی بین آن‌ها به عنوان معیاری از تداوم نشان داده شده است. میانگین r_{LD}^2 برای کل کروموزوم‌ها در جمعیت ایران ۰/۲۱ و در جمعیت خارجی ۰/۲۲ و میانگین همبستگی برابر ۰/۹۷۳ بود. تداوم بالای بین LD دو جمعیت نشان از رابطه ژنتیکی نزدیک بین دو جمعیت دارد و زمانی که رابطه ژنتیکی بین دو جمعیت بالا باشد استفاده از اطلاعات مشترک راه حل مناسبی برای افزایش صحت انتخاب می‌باشد.

r_{LD}^2 در جمعیت‌ها با مقادیری که قنبری و همکاران (۱۶) برای هلشتاین آلمان، دروسی و همکاران (۴) برای هلشتاین استرالیا و سرگلزایی و همکاران (۱۹) برای هلشتاین آمریکای شمالی در تراکم متوسط نشانگری و برای صفات با وراثت‌پذیری متوسط ارائه داده‌اند مشابه است. البته در این مطالعه جمعیت‌ها بر اساس شبیه‌سازی ایجاد شده‌اند و در حالت واقعی همبستگی کم‌تری بین جمعیت‌ها وجود دارد (۲۶). چون گاوهای هلشتاین ایران نتیجه ورود گاوهای هلشتاین آمریکا و اروپا به ایران و آمیزش با نژاد بومی ایران در چندین نسل بوده و در نتیجه ارتباط ژنتیکی بالایی با یکدیگر دارند جمعیت‌های مناسبی برای استفاده از داده‌های آن‌ها می‌باشند (۲).

می‌توان از استراتژی‌های دیگری هم‌چون افزایش تراکم نشانگری و نسبت دادن نشانگرهای گمشده بهره گرفت تا هزینه‌ها افزایش زیادی نداشته باشد.

ولی از طرفی میزان ارتباط بین جمعیت مرجع با جمعیت تحت ارزیابی آینده کاهش یافته و در نتیجه تعیین ژنوتیپ ماده‌های زیادی برای ارزیابی ارتباط ژنومیکی بین نشانگرها و فنوتیپ لازم است و البته

منابع

- 1- Browning, B. L., and S. R. Browning. 2009. A unified approach to genotype imputation and haplotype phase inference for large data sets of trios and unrelated individuals. *The American Journal of Human Genetic*, 84:210–223.
- 2- Calus, M.P.L., 2010. Genomic breeding value prediction: methods and procedures. *Animal*, 4:157–164.
- 3- Clark S. A., J.M. Hickey, H.D. Daetwyler, and J.H.J. Van der Werf. 2012. The importance of information on relatives for the prediction of genomic breeding values and the implications for the makeup of reference data sets in livestock breeding schemes. *Genetic Selection Evolution*, 44:4-12
- 4- De Roos, A. P. W., B. J. Hayes and M. E. Goddard. 2009. Reliability of Genomic Predictions Across Multiple Populations. *Genetics*, 183: 1545–1553
- 5- Gianola, D., G. D. L. Campos, W.G. Hill, E. Manfredi, and R. Fernando. 2009. Additive Genetic Variability and the Bayesian Alphabet. *Genetics*, 183:347–363.
- 6- Goddard, M. E., and B. J. Hayes. 2007. Genomic selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 124:323–330.
- 7- Habier, D., R. L. Fernando and J. C. M. Dekkers. 2007. The Impact of Genetic Relationship Information on Genome-Assisted Breeding Values.
- 8- Habier, D., J. Tetens, F.R. Seefried, P. Lichtner, and G. Thaller. 2010. The impact of genetic relationship information on genomic breeding values in German Holstein cattle. *Genetic Selection Evolution*, 42:5-17
- 9- Hayes, B. J., P. J. Bowman, A. J. Chamberlain, and M. E. Goddard. 2009. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *Journal of Dairy Science*, 92:433–443.
- 10- Hayes, B. J., P. M. Visscher, and M. E. Goddard. 2009. Increased accuracy of artificial selection by using the realized relationship matrix. *Genetic Research*, 91:47–60.
- 11- Hayes, B., P. Bowman, A. Chamberlain, K. Verbyla, and M. Goddard, 2009. Accuracy of genomic breeding values in multi-breed dairy cattle populations. *Genetic Selection Evolution*, 41:51.
- 12- Lund M.S., A.P.W. De Roos, A.G. De Vries, T. Druet, V. Ducrocq, S. Fritz, F. Guillaume, B. Guldbrandsen, Z.T. Liu, R. Reents, C. Schrooten, F. Seefried, and G.S. Su. 2011. A common reference population from four European Holstein populations increases reliability of genomic predictions. *Genetic Selection Evolution*, 43:43-54
- 13- Mc Hugh N., T.H.E. Meuwissen, A.R. Cromie, and A.K. Sonesson. 2011. Use of female information in dairy cattle genomic breeding programs. *Journal of Dairy Science*, 94:4109–4118.
- 14- Meuwissen, T. H. E., B. J. Hayes, and M. E. Goddard. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157:1819–1829.
- 15- Muir B., B. Van Doormaal, and G. Kistemaker. 2010. International genomic cooperation –North American perspective. *Interbull*, 41:71–76.
- 16- Qanbari S., E. C. G. Pimentel, J. Tetens, G. Thaller, P. Lichtner, A. R. Sharifi, and H. Simianer. 2010. The pattern of linkage disequilibrium in German Holstein cattle. *Animal Genetic*, 41:346–356.
- 17- Samuel A. C., J. M. Hickey, H. D. Daetwyler, and J. H.J. van der Werf. The importance of information on relatives for the prediction of genomic breeding values and the implications for the makeup of reference data sets in livestock breeding schemes. 2012. *Genetic Selection Evolution*, 44:4-13
- 18- Sargolzaei, M., and F. S. Schenkel. 2009. QMSim: A large-scale genome simulator for livestock. *Bioinformatics*, 25:680–681.
- 19- Sargolzaei, M., F. S. Schenkel, J. B. Jansen, and L. R. Schaeffer. 2008. Extent of linkage disequilibrium in Holstein cattle in North America. *Journal of Dairy Science*, 91:2106–2117.
- 20- Schenkel F.S., M. Sargolzaei, G. Kistemaker, G.B. Jansen, P. Sullivan, B.J. Van Doormaal, P.M. VanRaden, and G.R. Wiggans. 2009. Reliability of genomic evaluation of Holstein cattle in Canada. *Interbull*, 39:51–57.
- 21- Su, G., P. Madsen, U.S. Nielsen, E.A. Mantysaari, G.P. Aamand, O.F. Christensen and M.S. Lund. 2012. Genomic prediction for Nordic Red Cattle using one-step and selection index blending. *Journal of Dairy Science*, 95:909–917.
- 22- VanRaden, P. M. 2008. Efficient methods to compute genomic predictions. *Journal of Dairy Science*, 91:4414–4423.
- 23- VanRaden, P. M., and P. G. Sullivan. 2010. International genomic evaluation methods for dairy cattle. *Genetic Selection Evolution*, 42:7-21
- 24- VanRaden, P. M., C. P. Van Tassell, G. R. Wiggans, T. S. Sonstegard, R. D. Schnabel, J. F. Taylor, and F. S.

- Schenkel. 2009. Invited review: Reliability of genomic predictions for North American Hol-stein bulls. *Journal of Dairy Science*, 92:16–24.
- 25- Wiggans, G. R., P. M. VanRaden, and T. A. Cooper. 2011. The genomic evaluation system in the United States: Past, present, future. *Journal of Dairy Science*, 94:3202–3211.
- 26- Zhou, L., X.Ding, Q. Zhang, Y. Wang, M. S. Lund and G. Su. 2013. Consistency of linkage disequilibrium between Chinese and Nordic Holsteins and genomic prediction for Chinese Holsteins using a joint reference population. *Genetic Selection Evolution*, 45:7-14