



## مروری بر روش انتخاب ژنومیک در اصلاح نژاد دام

شیدا ورکوهی

استادیار گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه رازی کرمانشاه

S.varkoohi@gmail.com

### چکیده

در اصلاح نژاد منظور از ارزیابی ژنومیک، استفاده توأم از اطلاعات ژنوتیپی در حد توالی DNA، به همراه اطلاعات فنوتیپی است که بتوان بدون نیاز به زمان طولانی، جهت آشکار شدن عملکرد فنوتیپی، حیوانات را رده بندی کرده و افراد مطلوب را انتخاب نمود. در گزینش ژنومیک هر یک از نشانگرها به عنوان یک عامل تصادفی یا کواریت وارد مدل می شوند و ارزش اصلاحی افراد از مجموع ارزش اصلاحی نشانگرها برآورد می گردد. هدف از انتخاب ژنومی استفاده همزمان از داده های ژنوتیپی در سطح توالی DNA به همراه داده های فنوتیپی است، تا بتوان بدون نیاز به صرف زمان و هزینه های زیاد دام ها را ارزیابی کرده و دام های بهینه را گزینش نمود. محدودیتهای انتخاب ژنومی شامل تعداد زیاد نشانگرهای مورد نیاز و هزینه بالای ژنوتایپینگ می باشد که این دو مشکل در اکثر گونه های دامی به دنبال طرح های توالی یابی ژنوم و شناخت حدود صدها هزار SNP همراه با پیشرفت در فناوری ژنوتایپینگ بر طرف شده است.

**کلمات کلیدی:** انتخاب ژنومیک، BLUP، ژنوم، دقت انتخاب

### مقدمه

دامپروران و متخصصین اصلاح نژاد همواره به دنبال بهبود راههای استفاده از اطلاعات شجره ای و عملکرد فنوتیپی حیوانات بوده اند تا بتوانند برآورد درست تری از ارزشهای ژنتیکی حیوانات به دست آورده و با سرعت بیشتری در راه رسیدن به اهداف اصلاح نژاد حرکت نمایند. در قرن اخیر با پیشرفت های چشمگیر در زمینه اصلاح نژاد و با کاربرد تئوریهای ژنتیک کمی مبتنی بر مدل بی نهایت ژن گاه با اثرات جزئی (IFM) حاصل شده است. یکی از روشهای مبتنی بر (IFM) که به صورت وسیعی مورد استفاده قرار گرفته است، روش بهترین پیش بینی نااریب خطی (BLUP) است. اما وجود مقدار محدودی ماده ژنتیکی قابل توارث (ژنوم) و تعداد محدود جایگاه های ژنی برای هر صفت، برخی از فرضیات (IFM) را نقض می کند. از سال ۱۹۷۰ دانش ژنتیک مولکولی با شناخت مکانهای ژنی مؤثر بر صفات کمی این جعبه سیاه را باز کرده است [بهرام و سید شریفی ۱۳۹۳].

در ۱۵ سال اخیر تلاشهای زیادی برای انتخاب به کمک نشانگر (MAS) صورت گرفته است، اما استفاده از آن در انتخاب دام ها چندان موفقیت آمیز نبوده است. در سال ۲۰۰۱، بر اساس نتایج شبیه سازی رایانه ای نشان داده شد که می توان ارزش اصلاحی دام ها را بر اساس نشانگرهای زیادی که در سراسر ژنوم پراکنده هستند (انتخاب ژنومیک) برآورد کرد. صحت ارزش های اصلاحی برآورد شده حاصل از انتخاب ژنومیک، نسبت به انتخاب کلاسیک بالاتر بوده و میزان پیشرفت ژنتیکی را به ازای هر سال دو برابر کرده و حدود ۹۲٪ در هزینه های برنامه های اصلاحی صرفه جویی

می کند، اما هنوز هم برای رسیدن از ژنوتیپ به فنوتیپ راهی طولانی در پیش است که فناوری های نوین (اومیکس) مانند ژنومیکس، ترانس کریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس می تواند در پر کردن شکاف بین ژنوتیپ و فنوتیپ بسیار موثر باشند [Schaeffer, 2006]. نتایج تحقیقات نشان داده اند که در صنعت گاوشیری، انتخاب ژنومی، میزان صحت ارزیابی ارزش های اصلاحی را نسبت به میانگین والدین به اندازه ۳۵ درصد برای صفات تولیدی و ۲۵ درصد برای صفات تیپ و سلامتی افزایش داده است. با این وجود برای استفاده عملی از انتخاب ژنومی در گونه های دیگر مانند گوسفند، بز، طیور، اسب و... باید منتظر ماند تا نتایج تحقیقات در این زمینه گزارش شود [Schaeffer, 2006].

قبل از بکارگیری انتخاب ژنومی چندین معیار باید مد نظر قرار گیرد، از جمله: شناسایی صفات مهم اقتصادی، تعیین اندازه بهینه جمعیت مرجع، انتخاب استراتژی های تعیین ژنوتیپ مقرون به صرفه، قابلیت کاربرد در سطح مزرعه و میزان هزینه و درآمد حاصل از پیشرفت ژنتیکی. سه روش انتخاب وجود دارد: انتخاب رایج (BLUP)، انتخاب به کمک نشانگر (MAS) و انتخاب ژنومی (Genomic Selection). در انتخاب به روش BLUP هیچ شناختی از ژن های مؤثر، مکان ژنها و شیوه اثر آنها وجود ندارد و فقط فرض بر این است که تعداد زیادی ژن با اثر کوچک بر صفات ما تاثیرگذار هستند و با استفاده از داده های فنوتیپی، یک اثر برای مجموع ژنهای مؤثر بر صفت مورد نظر که همان ارزش اصلاحی است، برآورد می شود و انتخاب بر اساس این ارزشهای اصلاحی انجام می شود [فروتنی فر و همکاران، 1931].

#### انتخاب ژنومیک

تاثیر محیط بر عملکرد فنوتیپی حیوانات و تقابل ژنوتیپ و محیط از یک سو نیاز به زمان طولانی جهت دستیابی به اطلاعات فنوتیپی دارد، از سوی دیگر مانع مهمی در راه دستیابی سریع به اهداف اصلاح نژادی بوده است. امروزه انتخاب ژنومیک به دنبال یافتن توالی دقیق همه ژنوم موجودات و کمک به فهم عملکرد ژنها و تعامل آنها با هم و محیطی که در آن قرار دارند می باشد. در اصلاح نژاد منظور از ارزیابی ژنومیک، استفاده توأم از اطلاعات ژنوتیپی در حد توالی DNA، به همراه اطلاعات فنوتیپی است که بتوان بدون نیاز به زمان طولانی، جهت آشکار شدن عملکرد فنوتیپی حیوانات را رده بندی کرده و افراد مطلوب را انتخاب نمود [بهمرام و سید شریفی ۱۳۹۳].

کشف نشانگرهای SNP و پیشرفت های به دست آمده در ژنتیک مولکولی و کشف روش های نوین توالی یابی کل ژنوم موجودات زنده و پیشرفت روش های بیوانفورماتیک و دانش رایانه ای و... حجم بسیار زیادی از داده های مولکولی را فراهم آورده و در علم ژنتیک شاخه ای به نام ژنومیک ایجاد کرده است. در گزینش ژنومیک هر یک از نشانگرها به عنوان یک عامل تصادفی یا کواریت وارد مدل می شود و ارزش اصلاحی افراد از مجموع ارزش اصلاحی نشانگرها برآورد می گردد. هدف از انتخاب ژنومی استفاده همزمان از داده های ژنوتیپی در سطح توالی DNA به همراه داده های فنوتیپی است، تا بتوان بدون نیاز به صرف زمان و هزینه های زیاد دامها را ارزیابی کرده و دامهای بهینه را گزینش نماید. در گاو، گوسفند و خوک حدود ۵۰۰۰۰ عدد SNP به صورت تجاری در دسترس است. محدودیتهای انتخاب ژنومی یکی تعداد زیاد نشانگرهای مورد نیاز و دیگری هزینه بالای ژنوتایپینگ می باشد که این دو مشکل در اکثر گونه های دامی به دنبال طرح های توالی یابی ژنوم و شناخت حدود صدها هزار SNP همراه با پیشرفت در فناوری ژنوتایپینگ بر طرف شده است [Solberg et al. 2008; Hayes et al. 2009].



انتخاب ژنومیک در دو مرحله صورت می گیرد: (۱) برآورد اثر نشانگرها در جمعیت مرجعی با عنوان Set Training یا Reference population که دارای رکوردهای فنوتیپی و ژنوتیپی است و حداقل شامل ۱۰۰۰ فرد می باشد که به این مرحله verification گفته می شود، (۲) پیش بینی ارزش های اصلاحی کاندیداهای انتخاب در جمعیت دیگری که معمولاً با جمعیت مرجع رابطه خویشاوندی دارد [Hayes, 2007].

Meuwissen و همکاران (۲۰۰۱) استفاده از روش بیزی را که در آن اثرات SNP، به عنوان اثرات تصادفی در نظر گرفته می شوند، بهترین راه حل برای برآورد آنها دانستند. پس از اینکه اثرات هر یک از SNP ها برآورد شد و برآوردهای ویژه برای هر کدام از الل های آنها از طریق حیوانات دارای رکورد و دارای ژنوتیپ برای SNP ها بدست آمد، با استفاده از این برآوردها، ارزش اصلاحی ژنومی یا ارزش های اصلاحی برآورد شده از طریق نشانگرها (MEBV) را برای هر یک از حیواناتی که دارای فنوتیپ نیستند، اما تنها برای این نشانگرها تعیین ژنوتیپ شده اند، پیش بینی شد.

### روشهای آماری انتخاب ژنومیک

در انتخاب ژنومیک چون تعداد متغیرهای پیش بینی شونده (مارکرها) خیلی بیشتر از تعداد مشاهدات (فنوتیپها) است، بنابراین برآورد اثرات مارکرها با روشهای رگرسیونی ساده، کار ساده و آسانی نیست، زیرا فقدان درجه آزادی برای پیش بینی اثرات تمامی مارکرها به طور همزمان وجود دارد و ممکن است مدل دچار همخطی چندگانه شود. یکی از روشهای غلبه بر این مشکل این است که مارکرها را به صورت اثرات تصادفی در نظر گرفته و از روشهای انتخاب متغیر (Variable selection)، برآورد انقباضی (Shrinkage Estimation) و ترکیبی از دو روش فوق استفاده کرد [Goddard and Hayes, 2009]. دقت انتخاب ژنومی می تواند تحت تاثیر عوامل زیادی قرار گیرد، از جمله اندازه موثر جمعیت، تعداد حیوانات در جمعیت رفرنس، وراثت پذیری صفات، تعداد موثر قطعات کروموزومی، عدم تعادل لینکژی (LD) بین QTL ها و مارکرها (SNP)، خویشاوندی بین حیوانات جمعیت رفرنس و جمعیت کاندید (Validation)، روشهای مورد ارزیابی برای برآورد GEBV و معماری ژنتیکی صفات مانند تعداد لوکاسهای موثر بر صفات و توزیع اندازه اثرات لوکاسها [Calus and Meuwissen, 2008].

### دلیل افزایش ضریب همخوانی در روش BLUP نسبت به روش ژنومی

استفاده از اطلاعات خویشاوندان در روش BLUP باعث افزایش همبستگی بین ارزش های اصلاحی خویشاوندان می شود و بنابراین انتخاب به سمت انتخاب فامیلی سوق داده می شود. انتخاب ژنومی از نشانگرها برای برآورد دقیق واریانس نمونه گیری مندلی استفاده می کند و بنابراین انتخاب به سمت انتخاب داخل فامیلی گرایش پیدا می کند، در نتیجه کاهش نرخ همخوانی در روش های ژنومی به دلیل افزایش انتخاب داخل فامیلی می باشد که این امر در BLUP امکان پذیر نمی باشد. با استفاده از ترکیب اطلاعات نشانگر و فنوتیپی نرخ همخوانی تقریباً ۵۰٪ کاهش می یابد و وقتی از نشانگرها به تنهایی استفاده شد، میزان کاهش در نرخ همخوانی حتی از این مقدار نیز بیشتر بود [Dekkers, 2007 and Zeng et al. 2013].



### دلیل بالاتر بودن صحت ارزیابی های ژنومی نسبت به BLUP

دلیل بالاتر بودن صحت ارزیابی های ژنومی نسبت به BLUP، استفاده از تمام واریانس بین و درون خانواده ها در ارزیابی های ژنومی است. انتخاب ژنومی با استفاده از نشانگرها، واریانس نمونه گیری مندلی را با صحت بالایی برآورد می کند که منجر به تمایز بهتر درون خانواده ها و پیشرفت ژنتیکی پایدار خواهد شد. در حالی که در روش BLUP تمام همزادان تنی فاقد رکورد، ارزش اصلاحی یکسانی دارند. نکته جالب توجه این که با کاهش وراثت پذیری صفات، صحت ارزیابی های ژنومی کاهش یافته که دلیل اصلی آن به دلیل افزایش واریانس نمونه گیری برآورد اثرات نشانگر و افزایش واریانس محیطی می باشد. برآورد با صحت بالای واریانس نمونه گیری مندلی در روش انتخاب ژنومی منجر به افزایش پاسخ به انتخاب می شود [Calus and Meuwissen, 2008].

### دقت در انتخاب ژنومیک

در انتخاب ژنومیک دقت تحت تاثیر دو مقوله می باشد: دقت تخمین اثرات SNP و نسبتی از واریانس ژنتیکی که توسط مارکر توضیح داده می شود. دقت تخمین اثرات SNP وابسته به اندازه جمعیت رفرنس می باشد. هر چه که اندازه جمعیت رفرنس بزرگتر باشد، دقت تخمین اثرات مارکر SNP دقیقتر خواهد بود. اما مقوله دوم وابسته به اندازه موثر جمعیت Ne می باشد. که حداکثر دقت در هنگام حداقل اندازه موثر جمعیت رخ می دهد [Calus and Meuwissen, 2008 ; Goddard, 2008].

### چالشهای انتخاب ژنومیک

Goddard (۲۰۰۸) با توجه به نتایج تحقیقاتی که در نتیجه شبیه سازی با آزمایش های قطعی حاصل گردید، دریافتند که میزان پاسخ به انتخاب حاصل از انتخاب ژنومیک در طولانی مدت می تواند کمتر از انتخاب کلاسیک باشد. همچنین در استفاده از انتخاب ژنومیک در بین نژادها اثرات SNP که برای یک نژاد به دست آمده است، برای دیگر نژادها مناسب نیست. به دلیل اینکه در اثر گزینش، جهش، مهاجرت، رانش تصادفی و سیستم های آمیزش غیر تصادفی لازم است که هر ۳ سال یکبار دوباره اثرات SNP ها در جمعیت مرجع برآورد شود. از دیگر چالشهای انتخاب ژنومیک می توان به مطابقت دادن برنامه های ارزیابی ژنتیکی ملی با اطلاعات ژنومیک، کنترل همخوانی و مشکلات محاسباتی، وجود اثر متقابل ژنوتیپ و محیط و نحوه مدیریت پیشرفت ژنتیکی در طولانی مدت اشاره کرد.

### نتیجه گیری

انتظار بر این است که روش انتخاب ژنومی بتواند کل واریانس ژنتیکی را توجیه کند و بنابراین ارزشهای اصلاحی برآورد شده با صحت بالایی پیش بینی شوند. نتایج شبیه سازی نشان داده است که صحت ارزش های اصلاحی برآورده شده ژنومی برای گوساله های نر می تواند به اندازه صحت ارزش های اصلاحی برآورد شده بعد از آزمون نتاج با انتخاب کلاسیک باشد. انتخاب ژنومی به طور بالقوه ای می تواند منجر به ۲ برابر کردن پیشرفت ژنتیکی از طریق انتخاب و آمیزش در سن ۲ سالگی به جای ۶ سالگی یا سنین بالاتر شود. بدون آزمون نتاج، شرکت های اصلاح نژادی گاو نر می توانند حدود ۹۲٪ در هزینه های خود صرفه جویی کنند. انتخاب ژنومیک می تواند در جهت پیشرفت ژنتیکی برای صفات مختلف تعادل ایجاد کند. افزایش صحت برآورد اثر نمونه گیری مندلی در انتخاب ژنومی، منجر به تمایز بهتر درون



خانواده ها، کاهش انتخاب خویشاوندان و کاهش نرخ همخونی می شود. در انتخاب ژنومی همبستگی کمتری بین ارزش های اصلاحی خویشاوندان وجود دارد، زیرا بیشترین تأکید بر اطلاعات اثر نمونه گیری مندلی است. استفاده از نشانگرها برای محاسبه ماتریس رابطه اللی کل باعث افزایش صحت ارزیابی ها و پاسخ به انتخاب می شود. انتخاب ژنومی باعث افزایش قابل ملاحظه ای در صحت ارزیابی حیوانات بدون نیاز به اطلاعات فنوتیپی می شود.

#### منابع

- بهمرام ر، ر. سید شریفی. ۱۳۹۳. تأثیر انتخاب ژنومی بر صحت ارزش اصلاحی در صفات کمی. مجموعه مقالات سومین کنگره ملی کشاورزی ارگانیک و مرسوم. صفحه های ۱ تا ۴.
- فروتنی فر ص، ح. مهربانی یگانه و م. مرادی شهربابک. ۱۳۹۱. مقایسه صحت برآورد ارزش های اصلاحی ژنومی و رایج با استفاده از تجزیه دو صفتی و تک صفتی. مجله علوم دامی ایران. صفحه های ۴۹۷ تا ۵۰۴.
- Calus, M.P.L, and T.H.E, Meuwissen. 2008. Accuracy of Genomic Selection Using Different Methods to Define Haplotypes. Genetics. 178:553–561.
- Dekkers, J.C.M. 2007. Prediction of response to marker-assisted and genomic selection using selection index theory. Journal of Animal Breeding and Genetics. 6: 331-341.
- Goddard, M.E 2008. Genomic selection: prediction of accuracy and maximization of Long term response. Genetica. 10:1007.
- Goddard ME and Hayes BJ 2009. Mapping Genes for Complex traits in domestic animal and their use in breeding programs. National Review Genetic. 10:381-391.
- Hayes, B.J. 2007. QTL, Mapping MAS, and Genomic selection Animal breeding and Genetics. Department of Animal Science Iowa State University.
- Hayes, B.J., P.J. Bowman., A.C. Chamberlin, and M.E. Goddard. 2009. Invited review: genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. Journal of Dairy Science, 92:433.
- Meuwissen, T.H., B.J. Hayes and M.E. Goddard. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. Genetics 157:1819–1829.
- Schaeffer, L. 2006. Strategy for Applying Genome-Wide Selection in Dairy Cattle". J. Animal Breeding and Genetics. 123:218–223.
- Solberg, T.R., A.K. Sonesson., J.A. Woolliamas, and T.H.E. Meuwissen. 2008. Genomic selection using different marker types and densities. Journal of Animal Science. 86:2447-2454.
- Zeng, J., A. Toosi., R.L. Fernando., J. Dekkers, and D.J. Garrick. 2013. Genomic selection of purebred animals for crossbred performance in the presence of dominant gene action. Genetics Selection Evolution. 45:11.