

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری  
دانشکده علوم دامی و شیلات  
گروه علوم دامی

پایانامه برای دریافت درجه کارشناسی ارشد اصلاح نژاد دام

موضوع:

بررسی تاثیر برخی از ویژگی های جمعیت مرجع بر صحت برآورد ارزش های  
اصلاحی ژنومیک

پژوهش و نگارش:

ندا محمدی چماچار

استاد راهنما:

دکتر سید حسن حافظیان

استاد مشاور:

دکتر محمود هنرور

شهریور ۱۳۹۱



دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری

معاونت آموزشی و تحصیلات تکمیلی

دانشکده علوم دامی و شیلات

ارزشیابی پایان نامه در جلسه دفاعیه

نام خانوادگی: ندا محمدی شماره دانشجویی: ۸۸۴۲۴۵۷۳۱

رشته تحصیلی: علوم دامی - اصلاح نژاد دام مقطع: کارشناسی ارشد سال تحصیلی: ۹۰-۹۱

عنوان پایان نامه: بررسی برخی ویژگی های جمعیت مرجع بر صحت برآورد ارزش های اصلاحی ژنومی

تاریخ دفاع: چهارشنبه ۱۳۹۱/۶/۲۲

نمره پایان نامه (به عدد): ۱۹,۲۵

نمره پایان نامه (به حروف): نوزده و سه و بیست و پنج

اعضای هیات داوران:

استاد راهنما: دکتر سید حسن حافظیان

استاد مشاور دکتر هنرور

استاد ممتحن: دکتر قدرت اله رحیمی

استاد ممتحن: دکتر زریخت انصاری

نماینده تحصیلات تکمیلی: دکتر حسین رحمانی

امضاء

Handwritten signatures and stamps, including a circular stamp with the number ۱۳۹۱.

تقدیم به

مقدس‌ترین واژه مادر لغت نامه دلم، مادر مهربانم که زندگیم را دیون مهر و عطف آن می‌دانم.

پدر، مهربانی مشق، بر دبار و حامی.

همسرم که نشانه لطف الهی در زندگی من است.

برادر و خواهرانم همراهم همیشگی و پشتیبانهای زندگیم.

## سپاسگزاری

سپاس بی کران پروردگار مکیتراکه هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمونان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را در میان ساخت.

بدون شک جایگاه و منزلت معلم، آجل از آن است که در مقام قدردانی از زحمات بی شائبه بی او، بازبان قاصود دست ناتوان، چیزی بجا نیاوریم.

اما از آنجایی که تجلیل از معلم، سپاس از انسانی است که هدف و غایت آفرینش را تا این می کند و سلامت امانت باری را که به دستش سپرده اند، تضمین؛ بر حسب وظیفه و از باب "من لم یسکر المنعم من المخلوقین لم یسکر الله: از پدر و مادر عزیزم... این دو معلم بزرگوارم... که همواره بر کوه تاهی و در شتی من، قلم عفو کشیده و گریانه از کنار غفلت یادم گذشته اند و در تمام عرصه های زندگی یار و یاور بی چشم داشت برای من بوده اند؛ از استاد با کمالات و شیاسته، جناب آقای دکتر سید حسن حافظیان که در کمال سه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از پنج کلمی در این عرصه بر من دریغ ننمودند و زحمت راهبانی این رساله را بر عهده گرفتند؛ از استاد مشاور ارجمند جناب آقای دکتر محمود هنرور که همواره از راهبانی های ارزشمند و حمایت های بی شائبه ایشان بهره برده ام؛ از استادان فرزانه و دلسوز؛ جناب آقای پروفور قدرت الرحیمی و جناب آقای دکتر زربخت انصاری که زحمت داوری این رساله را متقبل شدند؛ از همه عزیزانی که در به انجام رساندن پایان نامه یاریم کردند، به ویژه جناب آقای دکتر رستم عبدالهی آرپناهی که با پیشنهادات و راهبانی های ارزنده شان بر غنای علمی این پژوهش افزودند و از آقای مهندس مجتبی نجفی به خاطر کمک ها و هم فکری های ارزنده شان، کمال تشکر و قدردانی را دارم. باشد که این خردترین، نجفی از زحمات آنان را سپاس گوید.

از تمامی دوستان، هم کلاسی ها، هم اتاقی ها و همه کسانی که در طول تحصیل افتخار آشنایی و مصاحبت با آن ها را داشتم، به پاس محبت های بی دریغشان سپاسگزارم.

## چکیده:

دسترسی به هزاران چند شکلی تک نوکلئوتید (SNP) در طول ژنوم برای گونه‌های دام‌های اهلی مختلف، امکان استفاده از اطلاعات نشانگری ژنوم در پیشگویی ارزش‌های اصلاحی کل جهت انجام انتخاب ژنومیک را فراهم کرده است. در مقایسه با روش اصلاحی سنتی، استفاده از اطلاعات ژنومی افزایش قابل ملاحظه‌ای در پاسخ به انتخاب برای حیوانات جوان که رکوردهای فنوتیپی ندارند را نتیجه می‌دهد. انتخاب ژنومیک به انتخاب بر پایه ارزش اصلاحی برآورد شده ژنومی بر می‌گردد. از جمله اهداف این پژوهش، بررسی تاثیر عواملی چون: تعداد نشانگر، تعداد افراد جمعیت مرجع، وراثت پذیری صفت و تعداد QTL بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومیک است. به منظور انجام آزمایشات لازم جهت انجام این تحقیق طراحی ژنوم و جمعیت مورد نیاز از طریق شبیه سازی رایانه‌ای و با استفاده از محیط برنامه نویسی نرم افزار RStudio انجام شد. تمامی آزمایشات ۱۰ بار تکرار شد و نتایج میانگین آنها گزارش شد. نتایج نشان داد که برای هر دو صفت با وراثت پذیری‌های بالا و پایین، با افزایش تعداد نشانگرها از ۱۰۰ به ۵۰۰ نشانگر در طول ژنوم میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افزایش می‌یابد. این به آن دلیل است که با افزایش تعداد نشانگر، تراکم نشانگرها افزایش یافته و در نتیجه‌ی کاهش فاصله‌ی بین آن‌ها، میزان عدم تعادل پیوستگی بین جفت نشانگرهای مجاور افزایش پیدا می‌کند. همچنین با گذشت نسل‌ها از نسلی که اثرات نشانگری در آن برآورد شده است (گروه مرجع) صحت برآورد ارزش اصلاحی ژنومی کاهش یافت. در بررسی تعداد افراد جمعیت مرجع، با افزایش تعداد افراد در گروه مرجع و همچنین افزایش تعداد نسل مورد استفاده در گروه مرجع جهت برآورد اثرات نشانگری، صحت برآورد ارزش اصلاحی در گروه مرجع و گروه تایید افزایش یافت. دلیل این مساله را می‌توان برآورد دقیق‌تر آثار نشانگری با افزایش مقدار اطلاعات در دسترس گروه مرجع دانست. بنابر نتایج حاصل از بررسی تاثیر وراثت پذیری صفت بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی، میزان صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع در طی سه استراتژی برای سطوح وراثت پذیری ۰/۰۵، ۰/۱ و ۰/۲۵ به ترتیب ۰/۷۹۰، ۰/۸۲۷ و ۰/۸۷۶ بود. که این نشان داد با افزایش سطح وراثت پذیری صفت میزان صحت برآورد ارزش اصلاحی نیز افزایش می‌یابد. در استراتژی‌های انجام شده برای تعداد مختلف ۴، ۱۰، ۲۰ و ۴۰ QTL شبیه سازی شده (در هر کروموزوم) در طول ژنوم مقدار صحت محاسبه شده در گروه مرجع به ترتیب ۰/۸۱۳، ۰/۸۳۳، ۰/۸۲۶ و ۰/۷۹۸ بدست آمد. در دومین آزمایش با تعداد ۱۰ QTL صحت GEBV در گروه مرجع برابر ۰/۸۳۳ شد. در کل با افزایش تعداد QTL شبیه سازی شده تغییرات صحت در رنج بین ۰/۷۹ تا ۰/۸۳ بود که این تغییرات معنی دار نبود. علت این امر را می‌توان کم بودن تعداد QTL شبیه سازی شده در این مطالعه دانست. در کل تغییرات صحت در طی نسل‌های متوالی از نسل ۵۱ تا ۵۷ در هر چهار استراتژی روند کاهشی داشت.

کلمات کلیدی: انتخاب ژنومیک، تراکم نشانگر، تعداد افراد گروه مرجع، وراثت پذیری صفت، جایگاه صفت کمی

## فهرست مطالب

عنوان.....صفحه

### فصل اول (مقدمه)

۱-۱ مقدمه ..... ۲

### فصل دوم (کلیات و بررسی منابع)

۱-۲ تاریخچه بررسی توارث صفات کمی ..... ۸

۲-۲ نقد فرضیه IFM ..... ۸

۳-۲ عدم تعادل پیوستگی (LD) ..... ۹

۱-۳-۲ تعریف عدم تعادل پیوستگی ..... ۹

۲-۳-۲ اندازه گیری عدم تعادل پیوستگی ..... ۱۰

۳-۳-۲ علل ایجاد عدم تعادل پیوستگی در جمعیت های دامی ..... ۱۲

۴-۳-۲ مقدار عدم تعادل پیوستگی در جمعیت های دامی و انسانی ..... ۱۳

۵-۳-۲ روش های شبیه سازی عدم تعادل پیوستگی ..... ۱۴

۴-۲ انتخاب کلاسیک یا فنوتیپی ..... ۱۶

۵-۲ انتخاب به کمک نشانگرها ..... ۱۸

۶-۲ انتخاب ژنومیک ..... ۲۱

۱-۶-۲ مقدمه ای بر انتخاب ژنومیک ..... ۲۱

۲-۶-۲ تعریف انتخاب ژنومیک ..... ۲۱

۳-۶-۲ انواع اثرات نشانگری در انتخاب ژنومیک ..... ۲۳

۴-۶-۲ آنالیزهای آماری جهت برآورد ارزش اصلاحی از کل نشانگرهای ژنوم ..... ۲۴

۵-۶-۲ روش های آماری در برآورد آثار نشانگرها در انتخاب ژنومیک ..... ۲۵

۱-۵-۶-۲ روش حداقل مربعات (LS) ..... ۲۵

۲۶	..... ۲-۵-۶-۲ بهترین پیش بینی ناریب خطی (BLUP)
۲۶	..... ۳-۵-۶-۲ روشهای بیزین (Baysian)
۲۷	..... ۶-۶-۲ مقایسه روشهای مختلف برآورد آثار نشانگرها و اثر آنها بر صحت ارزیابی ژنومی
۲۸	..... ۷-۶-۲ نحوه استفاده از اطلاعات نشانگرها و تاثیر آن بر صحت ارزیابی ژنومیک
۳۰	..... ۷-۲ اجرای انتخاب ژنومیک
۳۲	..... ۸-۲ عوامل موثر بر صحت ارزش اصلاحی ژنومیک (GEBV)
۳۶	..... ۹-۲ اجرای انتخاب ژنومی برای طراحی برنامه های اصلاح نژادی
۳۷	..... ۱۰-۲ همخوانی در انتخاب ژنومی
۳۸	..... ۱۱-۲ شبیه سازی

### فصل سوم (مواد و روشها)

۴۱	..... ۱-۳ شبیه سازی برنامه
۴۱	..... ۱-۱-۳ شبیه سازی ژنوم
۴۱	..... ۲-۱-۳ ایجاد نسل پایه
۴۲	..... ۳-۱-۳ ایجاد جمعیت مرجع
۴۴	..... ۲-۳ معرفی Rstudio، رابط کاربری گرافیکی نرم افزار R
۴۴	..... ۳-۳ محیط Rstudio
۴۵	..... ۴-۳ مدل آماری

### فصل چهارم (بحث و نتیجه گیری)

۴۹	..... ۱-۴ نتایج حاصل از بررسی تاثیر تعداد نشانگرها بر صحت پیش بینی ارزش اصلاحی ژنومیک
۵۶	..... ۲-۴ بررسی تاثیر تعداد افراد گروه مرجع بر صحت برآورد ارزش های اصلاحی ژنومی
۵۶	..... ۱-۲-۴ نتایج حاصل از صفت با وراثت پذیری ۰/۰۵
۶۰	..... ۲-۲-۴ نتایج حاصل از صفت با وراثت پذیری ۰/۲۵
۶۶	..... ۳-۴ نتایج حاصل از بررسی تاثیر وراثت پذیری صفت بر صحت برآورد ارزش های اصلاحی ژنومی



۴-۴ بررسی تاثیر تعداد مختلف جایگاه صفت کمی (QTL) بر میزان صحت برآورد ارزش اصلاحی ژنومی ..... ۶۹

۴-۵ نتیجه گیری کلی ..... ۷۳

۴-۶ پیشنهادات ..... ۷۴

منابع ..... ۷۵

## فهرست جدول‌ها

عنوان.....	صفحه
جدول ۱-۳ ساختار جمعیت و فراسنجه های شبیه سازی شده	۴۳
جدول ۱-۴- میزان صحت برآورد ارزش های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع و گروه تایید با توجه به تعداد متفاوت نشانگر برای صفت با وراثت پذیری پایین ( $h^2 = 0/05$ )	۵۰
جدول ۲-۴- میزان صحت برآورد ارزش های اصلاحی ژنومی افراد گروه مرجع و گروه تایید با توجه به تعداد متفاوت نشانگر برای صفت با وراثت پذیری بالا ( $h^2 = 0/25$ )	۵۰
جدول ۳-۴- میزان صحت ارزش اصلاحی برآورد شده ژنومی در گروه تایید و گروه مرجع با استفاده از اطلاعات یک نسل (نسل ۵۱) در گروه مرجع برای صفت با $h^2=0/05$	۵۷
جدول ۴-۴- میزان صحت ارزش اصلاحی برآورد شده ژنومی در گروه تایید و گروه مرجع با استفاده از اطلاعات دو نسل (نسل ۵۱ و ۵۲) در گروه مرجع برای صفت با $h^2=0/05$	۵۷
جدول ۵-۴- میزان صحت ارزش اصلاحی برآورد شده ژنومی در گروه تایید و گروه مرجع با استفاده از اطلاعات یک نسل در گروه مرجع (نسل ۵۱) در صفت با وراثت پذیری $0/25$	۶۱
جدول ۶-۴- میزان صحت ارزش اصلاحی برآورد شده ژنومی در گروه تایید و گروه مرجع با استفاده از اطلاعات دو نسل در گروه مرجع (نسل ۵۱ و ۵۲) در صفت با وراثت پذیری $0/25$	۶۱
جدول ۷-۴- میزان صحت GEBV در طی گذشت نسلهها	۶۳
جدول ۸-۴- همبستگی بین ارزش اصلاحی واقعی و ارزش اصلاحی ژنومی هنگامیکه تعداد رکوردهای فنوتیپی متفاوت باشد	۶۵
جدول ۹-۴- میزان صحت ارزش های اصلاحی ژنومی برای حیوانات گروه تایید در پاسخ به تعداد مختلف گاو نر در گروه مرجع با دو جمعیت (pop) با تراکم های نشانگری $40k$ و $800k$ ، و سه سطح وراثت پذیری صفت	۶۶
جدول ۱۰-۴- میزان صحت ارزش اصلاحی برآورد شده ژنومی در گروه مرجع و گروه های تایید در سطوح مختلف وراثت پذیری صفات	۶۷
جدول ۱۱-۴- میزان صحت ارزش اصلاحی برآورد شده ژنومی در گروه مرجع و گروه های تایید با تعداد مختلف QTL شبیه سازی شده در طول ژنوم طی نسل های متوالی	۷۰

## فهرست نمودارها

عنوان	صفحه
نمودار ۱-۴: میزان صحت برآورد ارزش های اصلاحی ژنومی در طی گذشت نسل ها در $h^2=0/05$ .....	۵۳
نمودار ۲-۴: میزان صحت برآورد ارزش های اصلاحی ژنومی در طی گذشت نسلها در $h^2=0/25$ .....	۵۳
نمودار ۳-۴: میزان تغییرات صحت GEBV در تعداد متفاوت نشانگر با تعداد ۴۰۰ فرد در گروه مرجع برای $h^2=0/05$ .....	۵۴
نمودار ۴-۴: میزان تغییرات صحت GEBV در تعداد متفاوت نشانگر با تعداد ۲۰۰۰ فرد در گروه مرجع برای $h^2=0/05$ .....	۵۴
نمودار ۵-۴: میزان تغییرات صحت GEBV در تعداد متفاوت نشانگر با تعداد ۴۰۰ فرد در گروه مرجع برای $h^2=0/25$ .....	۵۵
نمودار ۶-۴: میزان تغییرات صحت GEBV در تعداد متفاوت نشانگر با تعداد ۲۰۰۰ فرد در گروه مرجع برای $h^2=0/25$ .....	۵۵
نمودار ۷-۴: روند تغییرات صحت برآورد ارزش اصلاحی با تغییر تعداد افراد گروه مرجع با استفاده از اطلاعات یک نسل در گروه مرجع در صفت با وراثت پذیری ۰/۰۵.....	۵۹
نمودار ۸-۴: روند تغییرات صحت برآورد ارزش اصلاحی با تغییر تعداد افراد گروه مرجع با استفاده از اطلاعات دو نسل در گروه مرجع در صفت با وراثت پذیری ۰/۰۵.....	۵۹
نمودار ۹-۴: روند تغییرات صحت برآورد ارزش اصلاحی با تغییر تعداد افراد گروه مرجع با استفاده از اطلاعات یک نسل در گروه مرجع در صفت با وراثت پذیری ۰/۲۵.....	۶۲
نمودار ۱۰-۴: روند تغییرات صحت برآورد ارزش اصلاحی با تغییر تعداد افراد گروه مرجع با استفاده از اطلاعات دو نسل در گروه مرجع در صفت با وراثت پذیری ۰/۲۵.....	۶۲
نمودار ۱۱-۴: روند تغییرات میزان صحت GEBV در طی نسلهای مختلف.....	۶۸
نمودار ۱۲-۴: روند تغییرات صحت ارزش اصلاحی ژنومی در طی نسلهای متوالی با تعداد مختلف QTL.....	۷۱

## فصل اول

# مقدمه و اهداف پژوهش

ارزیابی ژنتیکی و برآورد ارزش ارثی حیوانات یکی از بخش‌های اصلی اکثر برنامه‌های اصلاح دام برای بهبود ژنتیکی می‌باشد. هدف اصلی برنامه‌های اصلاح دام، بهبود خصوصیات ژنتیکی افراد جمعیت می‌باشد. یکی از مهمترین اجزای هر برنامه‌ی اصلاح نژادی تعیین حیوانات با خصوصیات ژنتیکی برتر، در جهت انتخاب به عنوان والدین نسل بعد می‌باشد (رفیعی، ف. امام جمعه، ن. ننه کرانی، ش. ۱۳۸۶).

انتخاب برای صفات کمی که از نظر اقتصادی مهم می‌باشند به صورت سنتی برپایه رکوردهای فنوتیپی فرد و خویشاوندانش بود، ارزش اصلاحی (BV)<sup>۱</sup>، حاصل از داده‌های فنوتیپی عموماً با استفاده از روش بهترین برآورد ناریب خطی (BLUP)<sup>۲</sup> که توسط هندرسون در سال ۱۹۸۴ ارائه شد، محاسبه می‌شد (Meuwissen و همکاران، ۲۰۰۱). این روش به مرور زمان در قالب مدل‌های مختلف ارزیابی ژنتیکی حیوانات تکامل یافت، به گونه‌ای که ابتدا از خاصیت BLUP، در مدل‌های مولد نر و پدر و پدر بزرگ مادری استفاده گردید و پس از آن نیز مدل‌های دام تک‌صفتی و چندصفتی ابداع گردید. همچنین به کمک آن، مدل‌های رگرسیون تصادفی برای آنالیز داده‌های تکرار شده در زمان، ارائه شدند. به دنبال پیشرفت‌های حاصل در روش‌های محاسباتی و قدرت محاسبه رایانه‌ها و تقویت امکان بهره‌گیری از اینگونه مدل‌ها، اکثر سیستم‌های ارزیابی ژنتیکی ملی برای گونه‌های مختلف حیوانات اهلی بر اساس مدل‌های حیوانی و رگرسیون تصادفی و با استفاده از خاصیت BLUP پایه ریزی شده است (Merod، ۲۰۰۵). هندرسون با ارائه معادلات مختلط، نقطه عطفی در زمینه‌ی اصلاح نژاد حیوانات ایجاد کرد اما انتخاب بر این اساس پر هزینه و زمان بر می‌باشد. روش‌های سنتی ارزیابی ژنتیکی به اطلاعات فنوتیپی و شجره بستگی دارد. برای مثال در بیشتر گونه‌های مزرعه‌ای مثل گاو شیری، برآورد ارزش اصلاحی گاوهای نر از طریق آزمون نتاج و بر اساس عملکرد دختران گاوهای نر بدست می‌آید، در نتیجه مدت زمان زیادی لازم است تا اطلاعات فنوتیپی جمع‌آوری گردند. این امر سبب می‌شود که از طرفی فاصله نسلی افزایش یافته و پیشرفت ژنتیکی در واحد زمان کاهش یابد، و از طرف دیگر هزینه پرور گاوهای نر افزایش می‌یابد (Sheffer، ۲۰۰۶). همچنین تعداد زیادی از مدل‌های آماری و روش‌های برآورد ارزش‌های اصلاحی حیوانات

<sup>1</sup> Breeding Value

<sup>2</sup> Best Linear Unbiased Prediction

بر اساس نظریه infinitesimal پایه‌ریزی شده‌اند. در این نظریه فرض اساسی بر این است که، واریانس ژنتیکی صفات کمی توسط تعداد نامحدود مکان ژنی ناپیوسته با آثار بسیار کم به وجود می‌آید. این در صورتی است که مطالعات اخیر نشان داده که، تعداد کل ژن‌های موجود در یک گونه محدود، و بین ۲۰۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ ژن بوده و بنابراین تعداد ژن‌های موثر بر یک صفت بسیار کمتر از این مقدار است (Ewing, B. و P.Green, ۲۰۰۰). وجود ژن‌های عمده که تشریح سهم بزرگی از واریانس ژنتیکی یک صفت کمی را به عهده دارند در گونه‌های مختلف حیوانی گزارش شده است (Le Rey و همکاران، ۱۹۹۰؛ Freyer و همکاران، ۱۹۹۹). از طرف دیگر تعداد کروموزوم‌ها در هر گونه ثابت و محدود است، بنابراین بسیاری از ژن‌های موثر بر یک صفت ممکن است بر روی یک یا چند کروموزوم قرار داشته و پیوستگی داشته باشند. بدین ترتیب فرض تعداد زیاد ژن هر یک با آثار بسیار کم و یا نوترکیبی آزاد به کار رفته در نظریه infinitesimal بدور از واقعیت می‌باشد (Goddard و Hayes, ۲۰۰۱).

با گسترش ژنتیک مولکولی، امکان استفاده از اطلاعات در سطح DNA جهت برآورد صحیح‌تر ارزش‌های اصلاحی و پیشرفت ژنتیکی سریع‌تر دام‌ها فراهم آمده‌است (Georges و همکاران، ۱۹۹۵). یکی از دلایل استفاده از ژنتیک مولکولی در تحقیقات دامی و گیاهی اعتقاد به این مساله است که پیشرفت ژنتیکی با به کار بردن اطلاعات DNA به مراتب سریع‌تر از روش‌های سنتی می‌باشد. تقریباً در سال ۱۹۹۰ برنامه‌های اصلاحی از ژنتیک کمی به سمت استفاده از ژنتیک مولکولی سوق پیدا کرد. این رویکرد در دو مرحله انجام می‌گرفت، اول شناسایی نشانگرهای مرتبط با QTL و دومین قدم به کار بردن این نشانگرها در MAS<sup>۱</sup> بود. این امر امکان تعیین ژنوتیپ را بدون رکوردهای فنوتیپی مهیا نمود (Miszal, ۲۰۰۶). چنانچه جهت انتخاب حیوانات در یک برنامه اصلاح نژادی از اطلاعات و رکوردهای فنوتیپی همراه با اطلاعات نشانگرها استفاده شود، چنین انتخابی را اصطلاحاً انتخاب به کمک نشانگر (MAS) می‌گویند (Meuwissen و Goddard, ۱۹۹۶). حتی اگر ژن‌های درگیر هنوز ناشناخته باشند، اطلاعات QTL افراد می‌تواند بازده انتخاب را افزایش داده و فرصت‌های تکنیکی و

---

<sup>1</sup> Marker Assisted Selection

اقتصادی مناسبی را در صنعت گاو شیری جهت استفاده هر چه بیشتر از MAS مهیا کند. انجام MAS با شناسایی جهش‌های معمول راحت‌تر خواهد بود. انتخاب بر اساس مارکرها در حالتی که رکودگیری از صفات مورد نظر سخت و هزینه‌بر باشد سودمند خواهد بود (Boichard و همکاران، ۲۰۰۶). مشکلاتی در کاربرد انتخاب به کمک نشانگرها وجود دارد این است که نشانگرهای پیوسته با QTL‌های یک صفت که تا کنون شناسایی شده‌اند تمام واریانس ژنتیکی صفت را توجیه نمی‌کند بنابراین همواره نیاز است که بخش پلی ژنی (سایر جایگاه‌های موثر بر صفت که هنوز شناسایی نشده‌اند) در برآورد ارزش ژنتیکی حیوانات در نظر گرفته شود، بدین ترتیب مجدداً به جمع‌آوری اطلاعات فنوتیپی برای برآورد این بخش نیاز خواهیم داشت (Fernando و Grossman، ۱۹۸۹). تحقیقات در زمینه MAS گسترده بود اما اجرای آن با محدودیت‌هایی رو برو شد که میزان افزایش در پیشرفت ژنتیکی حاصل از آن به نسبت کم بود. پیشرفت‌های اخیر در کشف SNP<sup>۱</sup> و فناوری تعیین ژنوتیپ با توان عملیاتی بالا استفاده از مارکرهای SNP با تراکم بالا را جهت پیشگویی ارزش‌های اصلاحی ممکن ساخته است و این روش موجب شکل‌گیری انتخاب ژنومیک (GS)<sup>۲</sup> شده است (Meuwissen، ۲۰۰۹).

پیشرفت انتخاب ژنومیک به توانایی پیش بینی GEBV‌ها با صحت بالا بیش از چندین نسل بدون تعیین فنوتیپ اضافی متعاقب اثرات نشانگر برآورد شده بستگی دارد. با پیشرفت ژنتیک مولکولی در سال‌های اخیر استفاده از نشانگرهای متراکم<sup>۳</sup> در سطح ژنوم حیوانات امکان‌پذیر و مقرون به صرفه شده است. چنانچه اطلاعات فنوتیپی و نشانگرهای متراکم در چندین نسل در کنار یکدیگر قرار گرفته و مورد تجزیه و تحلیل قرار بگیرند، با به دست آوردن ارزش قطعات ژنوم و ردیابی آن‌ها در طول نسل‌ها به کمک نشانگرهای متراکم، ارزش اصلاحی حیوانات جوان را بدون نیاز به اطلاعات فنوتیپی و تنها با بهره‌گیری از اطلاعات نشانگرهای متراکم با صحت بالایی می‌توان (تا ۰.۸۵) برآورد نمود (Saatchi و همکاران، ۲۰۰۹). همچنین باید توجه داشت که ارزش‌های اصلاحی برآورد شده بر اساس اطلاعات کل ژنوم (GEBV)، در زمان تولد دام قابل برآورد می‌باشد و بین میزان وراثت‌پذیری صفات و صحت ارزش‌های اصلاحی برآورد شده به این روش

<sup>1</sup> Single Nucleotide Polymorphism

<sup>2</sup> Genomic Selection

<sup>3</sup> Dense Markers

همبستگی وجود ندارد (kolbehdari و همکاران، ۲۰۰۵). نکته قابل توجه دیگر این است که در گاوهای نر نژاد شیری رسیدن به این سطح از صحت نیازمند بیش از ۶ سال زمان و صرف هزینه سنگین است و به ندرت صحت ارزش‌های اصلاحی برآورد شده برای گاوهای ماده به سطح ۸۰ درصد می‌رسد، بنابراین در انتخاب ژنومیک، با کاهش فاصله نسل و افزایش صحت ارزیابی ژنتیکی امکان افزایش بهبود روند ژنتیکی فراهم می‌آید.

کاربرد اطلاعات نشانگرهای مولکولی و رکوردهای فنوتیپی جهت برآورد BV هر بخش کوچک از ژنوم در گام اول نیازمند محاسبات پیچیده و هزینه نسبتاً بالایی می‌باشد. با این وجود استفاده از این روش در روند برآورد ارزش‌های اصلاحی گاوهای نر جوان با توجه به هزینه سنگین آزمون نتاج، اقتصادی می‌باشد (Sheffer، ۲۰۰۶). انتخاب ژنومیک در حال حاضر حداقل در چهار برنامه اصلاح نژادی دنیا در حال انجام است با این وجود هنوز مشکلات قابل توجهی دامنگیر این تکنولوژی می‌باشد از جمله: مطابقت دادن برنامه‌های ارزیابی ملی با اطلاعات ژنومیک، انتخاب ژنومیک بین نژادها، نحوه مدیریت پیشرفت ژنتیکی در طولانی مدت، کنترل همخونی و مشکلات محاسباتی که می‌توانند موضوع تحقیقات آینده باشند.



## اهداف پژوهش

با بهبود تکنیک‌های آزمایشگاهی ژنتیک مولکولی امکان استفاده از اطلاعات نشانگرهای متراکم مولکولی در سطح کل ژنوم حیوانات فراهم شده و در پی پیشرفت تکنولوژی می‌توان از نشانگرهای متراکم‌تر با صرف هزینه کمتر در آینده‌ای نزدیک بهره برد. در این میان نیاز به ارائه راهکارها و رویکردهای جدید جهت استفاده از اطلاعات این نشانگرها در ارزیابی حیوانات و بهبود روش‌های پیشنهاد شده ارزیابی حیوانات بر اساس اطلاعات نشانگرهای متراکم، احساس می‌شود. از جمله اهداف این پژوهش: بررسی اثر تعداد نشانگرهای پراکنده شده در طول ژنوم، بررسی اثر تعداد افراد در گروه مرجع و فاصله نسل گروه مرجع و گروه تایید بر صحت ارزیابی ژنومیک، بررسی اثر وراثت پذیری و تعداد QTL‌های موثر بر صفات بر روی صحت ارزیابی ژنومیک است.

## فصل دوم

# کلیات و بررسی منابع

## ۱-۲ تاریخچه بررسی توارث صفات کمی

اکثریت صفات مهم اقتصادی در سیستم تولیدی دام و آبزیان صفات کمی هستند، که توزیع پیوسته‌ای نشان می‌دهند. اوایل قرن بیستم ژنتیک دانان با آزمایشات متعدد به این نتیجه رسیدند که صفات کمی به وسیله ژن‌های زیادی کنترل میشوند که اثر هر یک از آنها بسیار جزئی است. محققان همچنین گزارش کردند که تغییرات موجود در صفات کمی بر دو نوع ژنتیکی و محیطی است که اثر عوامل ژنتیکی ممکن است کم تا زیاد باشد. ایست<sup>۱</sup> در سال ۱۹۱۰ به ترتیب با آزمایشاتی بر روی گندم و توتون ثابت کرد که یک صفت کمی به وسیله چندین ژن کنترل می‌شود. و بدین ترتیب ایست، فرضیه چند عاملی را بنا نهاد. نهایتاً فیشر<sup>۲</sup> در سال ۱۹۱۸ پایه‌های مدل بی نهایت ژنگاه با اثرات جزئی (IFM)<sup>۳</sup> را ارائه داد. در این مدل این فرضیه مطرح شد که صفات کمی به وسیله تعداد زیادی ژن کنترل می‌شوند، به طوری که هر یک از این ژنها اثر کوچکی دارند. این محقق همچنین ثابت نمود که فنوتیپ تابعی از ژنوتیپ، محیط و اثر متقابل بین آنها است. در این مدل ژنوتیپ برابر با ارزش ارثی ژنی افزایشی و غالبیت می‌باشد (عبدلهی، ۱۳۹۱).

## ۲-۲ نقد فرضیه IFM

نظریه IFM فرض می‌کند تعداد جایگاههای ژنی موثر بر صفت کمی بی‌نهایت است و نوترکیبی به صورت آزاد بین ژن‌ها رخ می‌دهد. با توجه با اینکه در ژنوم گاو ۳۰ جفت کروموزوم وجود دارد تنها حالتی که نوترکیبی بتواند به صورت آزاد بین ژن‌ها رخ بدهد این است که برای هر صفت حداکثر سی ژن وجود داشته باشد و هر کدام روی یک کروموزوم قرار داشته باشد (Nejati-Javaremi, ۱۹۹۷). اگر بی‌نهایت جایگاه بر یک صفت اثر کنند به دلیل محدود بودن تعداد کروموزوم، حتماً بلوک‌هایی از ژن‌ها بر روی یک کروموزوم قرار گرفته و فرض وجود کراسینگ‌اور آزاد را زیر سوال می‌برد. همچنین این مدل فرض می‌کند که تنها اثرات افزایشی وجود دارد، تعادل هاردی واینبرگ در جمعیت پایه برقرار است، جمعیت پایه کاملاً غیر خویشاوند است و تعادل پیوستگی

<sup>1</sup> East

<sup>2</sup> Fisher

<sup>3</sup> Infinitesimal model

ژنی بین جایگاه‌های ژنی برقرار است. در فرضیه IFM فرض بر این است که واریانس ژنتیکی در اثر انتخاب به دلیل عدم تعادل پیوستگی (LD)<sup>۱</sup> در طی نسل‌ها کاهش می‌یابد (Bulmer, ۱۹۷۱؛ Bulmer, ۱۹۸۰). اخیراً ملاحظه شده است که با وجود شدت انتخاب شدید در صفاتی مانند شیر میزان واریانس ژنتیکی کاهش نیافته است پس به ندرت همه این فرض‌ها در جمعیت‌های طبیعی برقرار هستند (Goddard, ۲۰۰۹). هرگاه از نشانگرهای متراکم که در طول ژنوم در فواصل نزدیک به هم پراکنده شده‌اند برای نقشه‌یابی QTLها استفاده شود می‌توان فرض عدم تعادل پیوستگی را در کل جمعیت بدون تعیین فاز پیوستگی در هر خانواده به طور مجزا پذیرفت. به این ترتیب تمام QTLهای موثر بر صفات کمی قابل شناسایی می‌شوند. با معرفی نشانگرهای دو آللی SNP که به تعداد فرزندان در طول ژنوم پراکنده‌اند و همچنین مقرون به صرفه شدن تعیین ژنوتیپ افراد، امکان استفاده از نشانگرهای متراکم فراهم آمده است (Habier, ۲۰۰۷).

## ۲-۳- عدم تعادل پیوستگی (LD)

### ۲-۳-۱- تعریف عدم تعادل پیوستگی

هنگامیکه دو یا چند ژن بر روی یک کروموزوم قرار گرفته باشند، آنها را ژن‌های پیوسته به هم گویند. ژن‌هایی که روی کروموزوم‌های مختلف قرار دارند، مستقل از یکدیگر در گامت‌ها توزیع می‌شوند (قانون جور شدن مستقل مندلی) اما ژن‌های موجود بر روی یک کروموزوم هنگام تشکیل گامت‌ها گرایش دارند که در کنار هم باقی بمانند. بنابراین بسته به اینکه ژن‌ها به هم پیوسته باشند یا روی کروموزوم‌های مختلف باشند نتایج حاصل از تلاقی آزمایشی (تست کراس) افراد دی‌هیبرید متفاوت خواهد بود. در نتیجه انحراف زیاد از نسبت ۱:۱:۱:۱ در نتایج تلاقی آزمایشی افراد دی‌هیبرید می‌تواند نشانه‌ای از وجود پیوستگی ژنی باشد. این در صورتی است که ژن‌های به هم پیوسته همیشه در کنار هم باقی نمی‌مانند، چرا که ممکن است در طی پروفاز میوز یک کروماتیدهای حاصل از همانندسازی دو کروموزوم همولوگ (کروماتیدهای غیرخواهری) قطعاتی با اندازه‌های مختلف را مبادله کنند. بدین ترتیب کروموزوم‌های همولوگ در فرایند سیناپسیس با هم جفت شده و

<sup>۱</sup> Linkage Disequilibrium