

بررسی تأثیر فراوانی‌های مختلف آلی بر اجزای واریانس ژنومی وزن بدن گوسفند سافوک با استفاده از داده‌های چند شکلی تک نوکلئوتیدی

• آذر راشدی ده‌صحرانی (نویسنده مسئول)

دانش‌آموخته دکتری ژنتیک و اصلاح نژاد دام، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی خوزستان، کارشناس مرکز اصلاح نژاد و بهبود تولیدات دامی

• جمال فیاضی

دانشیار ژنتیک و اصلاح نژاد دام، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی خوزستان.

• رستم عبداللهی آرپناهی

استادیار ژنتیک و اصلاح نژاد دام، پردیس ابوریحان دانشگاه تهران

تاریخ دریافت: اردیبهشت ۱۳۹۷ تاریخ پذیرش: آذر ۱۳۹۷

شماره تماس نویسنده مسئول: ۰۹۱۳۳۸۵۹۱۸۶

• جولپوس ون در ورف

استاد دانشکده کشاورزی و علوم روستائی دانشگاه نیوانگلند، آرمیدال، استرالیا

Email: Azar.Rashedi2010@yahoo.com

شناسه دیجیتال (DOI): 10.22092/asj.2018.121592.1684

چکیده

نشانه‌های تک‌نوکلئوتیدی تمامی جایگاه‌های صفات کمی را تحت پوشش قرار داده و به طور بالقوه تمام واریانس ژنتیکی را توجیه می‌کنند. در این پژوهش از SNP‌های گوسفندان سافوک استرالیایی که با تراشه نشانگری 50k شرکت ایلومینا، تعیین ژنوتیپ شده بودند، به منظور برآورد اجزای واریانس ژنومی، استفاده شد. صفات مورد بررسی وزن تولد و وزن شیرگیری بودند. کنترل کیفیت برای فراوانی آلی کمیاب (MAF) در دو آستانه یک و پنج درصد انجام گرفت. برای مطالعه رابطه بین فراوانی آلی و مقدار واریانس ژنتیکی افزایشی توجیه شده، SNP‌ها در پنج گروه مختلف MAF، با تعداد تقریباً برابر در هر گروه، طبقه بندی شدند. تجزیه و تحلیل‌ها با رویکرد حداکثر درست‌نمایی محدود شده ژنومی و روش تجزیه و تحلیل صفات پیچیده ژنوم گسترده، انجام گرفت. مقدار وراثت‌پذیری ژنومی برآورد شده توسط SNP‌های با MAF بیشتر از یک درصد، برای اوزان تولد و شیرگیری به ترتیب برابر ۰/۴۵ و ۰/۱۹ و برای SNP‌های با فراوانی آلی کمیاب بیشتر از ۵ درصد به ترتیب برابر ۰/۴۲ و ۰/۱۸ بود. سهم گروه‌های مختلف SNP‌های با فراوانی آلی کمیاب در توجیه واریانس ژنتیکی برای دو صفت متفاوت بوده و به طور کلی بخش قابل توجهی از واریانس ژنتیکی، توسط SNP‌های با $MAF < 0.20$ توجیه شد. با توجه به نتایج به دست آمده حجم نمونه بسیار بزرگ، ایده‌آل و پوشش بهتر واریانت‌های با فراوانی پایین مورد نیاز است تا استنتاج قوی‌تر و قابل اعتمادتری به دست آید.

واژه‌های کلیدی: واریانس ژنومی، گوسفند سافوک، فراوانی آلی، انتخاب ژنومی

Animal Science Journal (Pajouhesh & Sazandegi) No 124 pp: 119-130

Investigating the impact of alle frequencies on genomic variance components for body weight in Suffolk sheep using SNP data

By: Azar Rashedi Dehsahraei*, Jamal Fayazi, Rostam Abdollaho Arpanahi,, Julius Van Der Werf
 . PhD Student of Genetics & Animal Breeding- Ramin Agriculture and Natural Resources
 University of Khouzestan

Associate professor, Department of Animal Science Ramin Agriculture And Natural Resources
 University Of Khouzestan Mollasani, Ahwaz, Iran

Assistant professor, Department of Animal and Poultry Science College of Aburaihan, University of
 Tehran 465 Pakdasht,

Professor, School of Environmental and Rural Science, University of New England, Armidale,
 Australia

Received: May 2018

Accepted: December 2018

Since SNP markers in genomic selection spread across the genome, they may potentially explain all of genetic variation. In this study, genotype data from Suffolk sheep, genotyped by 50k Illumina SNP chip were used. Birth weight and weaning weight traits were studied in this research. Quality control for minor allele frequency at two thresholds, one and five percent were studied. To study the association between allele frequency spectrum and captured additive genetic variance, all SNPs were partitioned in five MAF bins with the equal numbers of SNPs. The analysis were performed using GREML approach via GCTA method. Using all SNPs with $MAF > 0.01$ estimates of genomic heritability were 0.45 and 0.19 for birth weight and weaning weight, respectively. For $MAF > 0.05$ these values were 0.42 and 0.18 respectively. The contribution of different groups of SNPs with rare allele frequency in justifying genetic variation for the two traits was different. In general, a significant portion of the genetic variance was explained by SNPs with a $MAF < 0.2$. Given the results, a large and ideal sample size and better coverage of varieties with a low frequency are needed to provide a stronger and more reliable inference.

Key words: Genomic Variance, Suffolk Sheep, Allele Frequency, Genomic Selection.

مقدمه

روش‌های بیوانفورماتیک، دانش رایانه‌ای و... حجم بسیار زیادی از داده‌های مولکولی رافراهم آورده و در علم ژنتیک شاخه‌ای به نام ژنومیک ایجاد کرده است. با توسعه تکنولوژی آرایه پلی مورفسم تک نوکلئوتیدی (SNP) برای صفات پیچیده، می‌توان از این اطلاعات به طور مستقیم در برنامه‌های اصلاحی دام‌ها، از طریق انتخاب ژنومیک استفاده کرد (Uemoto و همکاران، 2015). در انتخاب ژنومی با استفاده از نشانگرهای با تراکم زیاد بخصوص SNPهایی که کل ژنوم را در بر می‌گیرند و اغلب در عدم تعادل پیوستگی با QTL های مجاور خود هستند، ارزش ژنتیکی ژنومی پیش‌بینی می‌شود (Goddard و همکاران 2010،

در قرن اخیر پیشرفت‌های چشمگیر در زمینه اصلاح نژاد، با کاربرد تنوری‌های ژنتیک کمی، مبتنی بر مدل بی نهایت ژن گاه با اثرات جزئی (IFM)، حاصل شده است (عبداللهی و همکاران، ۱۳۸۸). حالت ایده‌آل برای انتخاب فنوتیپی زمانی است که صفت وراثت‌پذیری بالایی داشته و فنوتیپ برای همه حیوانات قبل از سن تولیدمثل، قابل مشاهده باشد. این حالت ایده‌آل به ندرت پیش می‌آید و بنابراین مؤثر بودن انتخاب فنوتیپی را محدود می‌کند (Dekkers and Hospital, 2002). کشف نشانگرهای SNP، پیشرفت‌های به دست آمده در ژنتیک مولکولی، کشف روش‌های نوین توالی‌یابی کل ژنوم موجودات زنده، پیشرفت

روابط خویشاوندی بین افراد است در حالی که در برآوردهای ژنومی نیازی به وجود افراد خویشاوند نیست (Abdollahi-Arpanahi و همکاران، 2014). تقسیم بندی طیف آلی برای محاسبه تنوع ژنتیکی، به وسیله Yang و همکاران (2010) برای قد انسان، Pimentel و همکاران (2011) برای صفات تولید و ترکیب شیر در گاوهای شیری، Jensen و Madsen (2012) برای صفات مرتبط با تولید و تناسب اندام در گاوهای شیری، لی و همکاران (۲۰۱۳) برای بیماری آرزایمر، Abdollahi-Arpanahi و همکاران (2014) برای صفات تولیدی جوجه گوستی، Ogawa و همکاران (2016) برای وزن بدن گاو سیاه ژاپنی و برخی محققین دیگر انجام گرفته است. هدف از انجام این مطالعه، با توجه به عدم وجود منابع مشابه در گوسفند، مشخص نمودن مقدار تنوع ژنتیکی افزایشی حاصل از کل نشانگرهای SNP برای صفات وزن تولد و وزن شیرگیری در گوسفند سافوک استرالیا، همچنین طبقه‌بندی نشانگرها بر اساس فراوانی آلی کمیاب (MAF) و مشخص نمودن سهم هر گروه در توجه تنوع ژنتیکی افزایشی با استفاده از رویکرد حداکثر درست‌نمایی محدود شده ژنومی، در دو آستانه مختلف کنترل کیفیت برای فراوانی آلی کمیاب بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه اطلاعات مربوط به وزن تولد و وزن شیرگیری گوسفندان سافوک مورد استفاده قرار گرفت. رکوردها متعلق به ۶۹۸ بره (۳۰۹ ماده و ۳۸۹ نر) از سه خانواده ناتنی متولد شده در ایستگاه مزرعه فالکینر استرالیا (FMFS)^۳ بودند. مراحل مختلف کنترل کیفیت روی نشانگرها به کمک نرم‌افزار PLINK در سیستم عامل لینوکس (Purcell و همکاران، 2007)، اعمال گردید. در مورد کنترل کیفیت برای فراوانی آلی کمیاب (MAF) دو آستانه یک درصد و پنج درصد به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت. جدول ۱ خصوصیات پل SNP مورد استفاده را بعد از کنترل کیفیت نشان می‌دهد.

³ Falkiner Memorial Field Station

Meuwissen و همکاران 2001 و فروتنی فر (۱۳۹۳).

امروزه نشان داده شده است که انتخاب بر اساس ژنوم می‌تواند باعث افزایش پیشرفت ژنتیکی گردد (عمرانی و همکاران، ۱۳۹۶). Abdollahi-Arpanahi و همکاران (2014)، بیان داشتند که صحت پیش‌بینی‌های ژنومی در صفات کمی بر اساس نشانگرهای SNP، به مقدار واریانس ژنتیکی توجه شده توسط SNPها بستگی دارد که این تابعی از عدم تعادل پیوستگی (LD) بین SNPها و جهش‌های علی تأثیرگذار بر صفت می‌باشد. در سال‌های اخیر مطالعات زیادی با استفاده از تراشه‌های SNP، برای شناسایی تنوع ژنتیکی، انجام گرفته است. در پژوهشی روی گاو سیاه ژاپنی، توسط Uemoto و همکاران (۲۰۱۵)، مقدار وراثت‌پذیری QTL در جمعیت‌هایی با اندازه متفاوت، تقریباً مشابه (۰/۴) برآورد شد. اما در پژوهش این محققین مقدار خطای استاندارد وراثت‌پذیری با کاهش اندازه جمعیت، افزایش یافت. در مطالعه Nejadi-Javaremi و همکاران (1997) نشان داده شده است که عناصر ماتریس خویشاوندی شجره‌ای، مقدار مورد انتظار از ژنوم را که بین دو فرد مشترک است در نظر می‌گیرند در حالی که عناصر ماتریس ژنومی، شباهت ژنومی واقعی بین دو فرد در تعداد زیادی جایگاه ژنی را در نظر گرفته و ترکیبی از هر دو بخش ناشی از وجود جد مشترک^۱ و شباهت تصادفی^۲ هستند. از این رو، روش نشانگری در میزان رابطه خویشاوندی بین افرادی مثل خواهران و برادران تنی و ناتنی، پراکندگی نشان می‌دهد و لذا شباهت ژنومی را با دقت بیشتری نشان می‌دهد. تفاوت عناصر ماتریس ژنومی با روش شجره‌ای، می‌تواند به دلایلی مانند فاکتورهای دموگرافی، اندازه جمعیت کوچک، انتخاب و تفرق مندلی باشد (عمرانی و همکاران، ۱۳۹۶).

برآوردهای نسبت واریانس و کوواریانس ژنومی یک هدف قابل تغییر هستند و به راحتی قابل تفسیر نیستند. این پارامترها به عواملی مانند تراشه استفاده شده و فاکتورهای فناوری مانند اریب نمونه‌برداری، بستگی دارند. لذا چنین برآوردهایی باید با احتیاط تفسیر شوند. واضح است که تطابق یک به یک بین برآورد پارامترهای شجره‌ای و ژنومی وجود ندارد. در شجره نیاز به وجود

¹ - Identical By Descent (IBD)

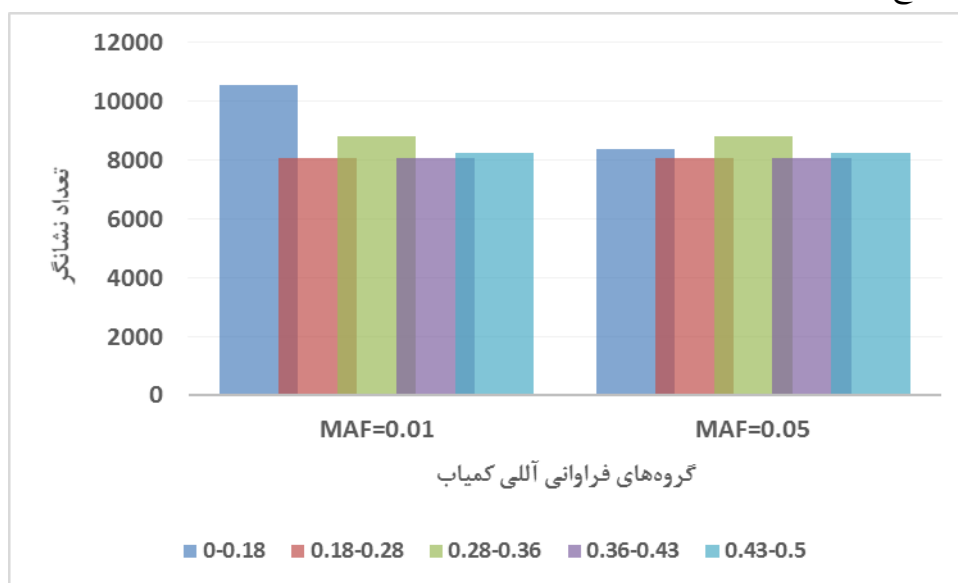
² - Identical By State (IBS)

جدول ۱- خصوصیات پنل SNP مورد استفاده

تعداد کل SNPها	تعداد کل SNPها
۴۸۵۹۹	تعداد کل SNPها
۰	SNPهای با موقعیت ناشناخته
۱۹۶	SNPهای با فراوانی آللی کمیاب (>0.01)
۲۴۱۳	SNPهای با فراوانی آللی کمیاب (>0.05)
۴۵۸۲	SNPهایی در انحراف از تعادل هاردی-واینبرگ ($p < 10^{-6}$)
۰	نرخ نشانگر گمشده (>0.05)
۴۳۸۲۱	SNPهای مورد استفاده در کنترل کیفیت ۰/۰۱
۴۱۶۰۴	SNPهای مورد استفاده در کنترل کیفیت ۰/۰۵
۰	افراد با نرخ ژنوتایپ گمشده (>0.05)
۵۵/۱۸۸	میانگین فاصله SNPها (کیلو جفت باز)
۱۱۸۰/۸۸۶	بیشترین فاصله (کیلو جفت باز)
۴/۵۴۸	کمترین فاصله (کیلو جفت باز)

ابتدا کنترل کیفیت در دو آستانه مختلف انجام شد سپس پارتیشن بندی ژنوم به پنج گروه مختلف MAF انجام گرفت دسته بندی پنج گروه مختلف نشانگرها با توجه به فراوانی آللی کمیاب بدین صورت بود (۰/۱۸-۰، ۰/۱۸-۰/۲۸، ۰/۲۸-۰/۳۶، ۰/۳۶-۰/۴۳ و ۰/۴۳-۰/۵). تعداد نشانگرها در گروه‌های مختلف MAF، در شکل ۱ نشان داده شده است.

بعد از ویرایش و کنترل کیفیت داده‌ها، مقدار تنوع ژنتیکی توجه شده توسط همه SNPها به طور همزمان، با استفاده از یک مدل خطی برآورد شد. برای مطالعه رابطه بین فراوانی آللی و مقدار واریانس ژنتیکی افزایشی، SNPها در پنج گروه مختلف از فراوانی آللی کمیاب (MAF)، با تعداد تقریباً برابر در هر گروه، در دو آستانه فراوانی آللی یک درصد و پنج درصد طبقه بندی شدند. این آستانه‌ها مجزا از پنج گروه مختلف MAF هستند و



شکل ۱- تعداد نشانگر در پنج گروه فراوانی آللی کمیاب (MAF) در کنترل کیفیت برای دو آستانه مختلف MAF

نشانگرهای SNP می‌باشد. در مطالعات به این مدل بهترین پیش-بینی ناریب خطی ژنومی⁴ (GBLUP) می‌گویند (Van Raden, 2008). در تجزیه و تحلیل توأم، واریانس ژنتیکی توجیه شده توسط SNPها، با استفاده از مدل خطی زیر محاسبه گردید:

$$y = 1\mu + \sum_{t=1}^h g_t + e \quad (3)$$

در این معادله $g_t \sim (0, G_t\sigma_{g_t}^2)$ بردار ارزش های اصلاحی ژنومی حاصل از tامین گروه MAF ($t = 1, 2, \dots, h$). در اینجا G ماتریس خویشاوندی ژنومی افزایشی حاصل از نشانگرهای واقع در tامین دسته MAF و ابعاد آن برابر با تعداد افراد دارای ژنوتیپ یعنی 698×698 می‌باشد. ساختار واریانس-کواریانس اثرات تصادفی به صورت زیر است:

$$V = \sum_{t=1}^h G_t\sigma_{g_t}^2 + I\sigma_e^2 \quad (4)$$

در این معادله h : تعداد گروه‌های MAF ($h=5$). فرض بر این است که هیچ کواریانسی بین گروه‌های مختلف MAF وجود ندارد.

جهت مطالعه ساختار جمعیت مورد مطالعه آنالیز سنجش چندبعدی (MDS) با 48599 نشانگر SNP مستقل از 26 کروموزوم اتوزومی، انجام گردید و تعداد زیرجمعیت‌های مختلف مشخص شدند تا برای آنالیز نهایی به عنوان متغیر کمکی و ترد مدل گردند.

نتایج و بحث

آمار توصیفی صفات مورد مطالعه در جدول 2 آورده شده است.

آنالیزهای آماری: در این مطالعه برای برآورد اجزای واریانس ژنتیکی از تجزیه و تحلیل حداکثر درستنمایی محدود شده (REML⁴)، و روش تجزیه و تحلیل صفات پیچیده ژنوم گسترده (GCTA⁵)، استفاده شد. GCTA در واقع برای برآورد نسبتی از واریانس فنوتیپی توجیه شده توسط اسنیپ‌های ژنوم یا کروموزوم گسترده برای صفات پیچیده، طراحی شده است (روش حداکثر درستنمایی محدود شده ژنومیک (GREML⁶)) و برای بسیاری دیگر از تجزیه و تحلیل‌ها جهت درک بهتر سبک معماری ژنتیکی صفات پیچیده قابل تعمیم است (Yang و همکاران، 2014). ماتریس رابطه خویشاوندی ژنومیک (GRM⁷) با استفاده از SNPها برآورد شد و متعاقب آن واریانس ژنتیکی توجیه شده توسط این اسنیپ‌ها، از طریق روش حداکثر درست‌نمایی محدود شده برآورد گردید. مدل خطی مورد استفاده در تجزیه و تحلیل داده‌ها، به صورت زیر بود

$$y = 1\mu + g + e \quad (1)$$

در این مدل: y : بردار مشاهدات، μ : میانگین، 1 : بردار یکه، $g \sim N(0, G\sigma_g^2)$: بردار تصادفی ارزش ژنتیکی افزایشی، G : ماتریس روابط خویشاوندی ژنومی افزایشی، σ_g^2 : واریانس ژنومی توجیه شده توسط m نشانگر، $e \sim N(0, I\sigma_e^2)$: بردار باقیمانده‌های مدل و σ_e^2 واریانس باقیمانده است، I : ماتریس واحد با ابعادی $n \times n$ و برابر با تعداد حیوان دارای رکورد است. در این معادله عناصر ماتریس G با استفاده از رابطه زیر محاسبه شدند (Yang و همکاران، 2010):

$$G_{jj} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \frac{(x_{ij} - 2p_i)(x_{ij} - 2p_i)}{2p_i(1-p_i)} \quad (2)$$

در این معادله x_{ij} : تعداد کپی آلل کمیاب برای i امین نشانگر SNP در j امین فرد، p_i : فراوانی آلل کمیاب، m : تعداد

⁴ Restricted Estimation Maximum Likelihood

⁵ Genome-wide Complex Trait Analysis

⁶ Genomic Restricted Estimation Maximum Likelihood

⁷ genomic relationship matrix

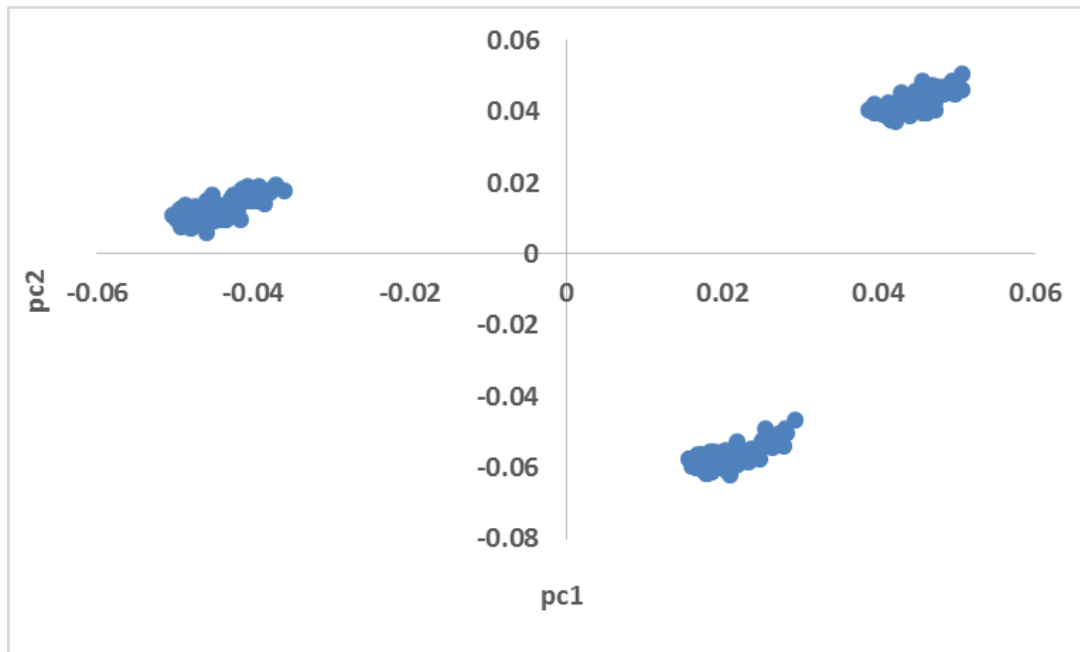
⁸ Genomic Best Linear Unbiased Prediction (GBLUP)

جدول ۲- آمار توصیفی صفات مورد بررسی

صفت (واحد)	تعداد	میانگین	انحراف معیار	کمینه	بیشینه
وزن تولد (کیلوگرم)	۳۰۲	۴/۳۶	۱/۰۶	۱/۲۵	۷/۴۲
وزن شیرگیری (کیلوگرم)	۶۳۴	۱۸/۵۶	۴/۱۹	۷/۳۷	۳۱/۲۷

عمرانی و همکاران، ۱۳۹۶). در این پژوهش نیز دو سطح اول آزمون سنجش چندبعدی، نشان داد که افراد یک خانواده ناتنی در داخل یک کلاستر قرار گرفته‌اند. جهت برآورد اجزای واریانس ژنومی، سه سطح اول آزمون سنجش چندبعدی به عنوان متغیر کمکی در مدل قرار گرفتند.

ساختار جمعیت مورد مطالعه: دو سطح اول آزمون MDS نشان دهنده وجود سه زیرجمعیت در گله مورد مطالعه بود (شکل ۲). تحقیقات متعددی نشان دادند که با انجام آزمون سنجش چندبعدی، افراد یک خانواده، تقریباً با هم در یک کلاستر قرار می‌گیرند (Sun و همکاران، 2013؛ Gu و همکاران، 2011 و



شکل ۲- تعیین ساختار جمعیت با آزمون سنجش چندبعدی (MDS) برای گوسفندان ژنوتیپ شده

حالتی که نشانگرهای با فراوانی آلی کمیاب کمتر از ۵ درصد حذف شدند، برای صفات مذکور به ترتیب برابر ۰/۶۶ و ۴/۱۸ به دست آمد. مقدار وراثت‌پذیری ژنومی محاسبه شده برای نشانگرهای با $MAF > 0.01$ برای هر دو صفت، بیشتر از این مقدار وراثت‌پذیری برای نشانگرهای با $MAF > 0.05$ بود. وراثت‌پذیری ژنومی برآورد شده برای وزن تولد و وزن شیرگیری در حالت اول ($MAF > 0.01$) به ترتیب ۰/۴۵ و ۰/۱۹ بود و در

اجزای واریانس ژنومی: اجزای واریانس ژنومی برای کل نشانگرها، با توجه به کنترل کیفیت انجام شده برای فراوانی آلی کمیاب (MAF)، با استفاده از رویکرد حداکثر درست‌نمایی محدود شده، در جدول ۳ ارائه شده است. زمانی که نشانگرهای با فراوانی آلی کمیاب کمتر از ۱ درصد، حذف شدند مقدار واریانس ژنتیکی افزایشی برای دو صفت وزن تولد و وزن شیرگیری به ترتیب برابر ۰/۷۲ و ۴/۳۹ برآورد شد. این مقادیر در

مقدار واریانس فنوتیپی توجیه شده توسط SNPها را برای صفات وزن بدن، عضله سینه و تولید تخم مرغ روزآزمون به ترتیب ۰/۳۰، ۰/۱۹ و ۰/۳۳ برآورد نمودند. محققین در مدلی با استفاده از تراشه ۵۰k، نشان دادند که بین ۹۰ تا ۹۲ درصد از تنوع ژنتیکی افزایشی کل برای صفات تولیدی و تناسب اندام (Ogawa و همکاران، 2016)، ۳۲٪ برای باروری و تقریباً ۸۰٪ برای صفت تولید شیر (Haile-Mariam و همکاران، 2013)، در گاو شیری با SNPها توجیه می‌شود. Uemoto و همکاران (2015)، در پژوهشی روی گاو سیاه ژاپنی، مقدار وراثت‌پذیری QTL را در جمعیت‌های با اندازه متفاوت، تقریباً یکسان (۰/۴) برآورد نمودند ولی مقدار خطای استاندارد وراثت‌پذیری در پژوهش این محققین با کاهش اندازه جمعیت، افزایش یافت. راشدی ده‌صحرائی و همکاران (۱۳۹۶) در مطالعه‌ای با استفاده از پنل SNP، ۵۰ K مقدار وراثت‌پذیری ژنومی را برای صفات وزن تولد و وزن شیرگیری گوسفندان مریوس استرالیا، با روش حداکثر درست‌نمایی محدود شده به ترتیب ۰/۵۸ و ۰/۴۶ گزارش نمودند. تفاوت مشاهده شده در اجزای واریانس به دست آمده در روش مطالعات مختلف، می‌تواند به دلیل تفاوت ساختار داده‌ها، تعداد داده‌ها و مدل‌های آماری استفاده شده باشد.

حالت دوم ($MAF > 0.05$) این مقدار وراثت‌پذیری برای صفات مذکور، به ترتیب ۰/۴۲ و ۰/۱۸ برآورد گردید. با توجه به نتایج به دست آمده، مشاهده گردید که وقتی تعداد کمتری از نشانگرها حذف شدند مقدار واریانس بیشتری توسط نشانگرهای SNP توجیه شد و وراثت‌پذیری بالاتری به دست آمد. مقدار واریانس تبیین شده و وراثت‌پذیری برآورد شده، به عواملی مانند تعداد نشانگر نزدیک یا داخل جهش علی، میزان LD بین نشانگر و جهش‌های سببی در نتیجه نوترکیبی موجود در سطح جمعیت، میزان LD بین نشانگرها و ژن‌ها در سطح خانواده در نتیجه ساختار فامیلی در جمعیت و به عمل ژن بستگی دارد (Abdollahi-Arpanahi و همکاران، 2014 و عمرانی و همکاران، ۱۳۹۶). Yang و همکاران (2010) مقدار واریانس ژنتیکی توجیه شده توسط نشانگرها را برای قد انسان ۴۵٪ گزارش نمودند. Lee و همکاران (2012) برای بیماران مستعد به شیذوفرنی این مقدار واریانس توجیه شده را ۲۳٪ برآورد کردند. Watson و همکاران (2012)، گزارش نمودند که ۳۰٪ واریانس ژنتیکی در استعداد ابتلا به اسکروز متعدد، توسط نشانگرهای SNP توجیه می‌شود. این مطالعات نشان دادند که بخش زیادی از وراثت‌پذیری برای صفات کمی، توسط SNPهای رایج موجود در تراشه‌های تجاری توجیه می‌شود. Abdollahi-Arpanahi و همکاران (2014)،

جدول ۳- اجزای واریانس ژنومی و پارامترهای ژنتیکی با استفاده از آنالیز تک متغیره در فراوانی آلیلی کمیاب متفاوت با استفاده از تمام نشانگرها

$h_m^2 \pm SE$	$\sigma_e^2 \pm SE$	$\sigma_p^2 \pm SE$	$\sigma_g^2 \pm SE$	صفت (واحد)	آستانه فراوانی آلیلی کمیاب
۰/۴۵±۰/۱۸	۰/۸۷±۰/۲۵	۱/۵۹±۰/۱۵	۰/۷۲±۰/۳۳	وزن تولد (کیلوگرم)	MAF>0.01
۰/۱۹±۰/۰۹	۱۹/۱۶±۲/۱۴	۲۳/۵۵±۱/۴۴	۴/۳۹±۲/۴۲	وزن شیرگیری (کیلوگرم)	
۰/۴۲±۰/۱۷	۰/۹۲±۰/۲۴	۱/۵۸±۰/۱۵	۰/۶۶±۰/۳۱	وزن تولد (کیلوگرم)	MAF>0.05
۰/۱۸±۰/۰۹	۱۹/۳۷±۲/۰۹	۲۳/۵۵±۱/۴۳	۴/۱۸±۲/۳۵	وزن شیرگیری (کیلوگرم)	

σ^2_g : واریانس افزایشی ژنومی، σ^2_p : واریانس فنوتیپی، σ^2_e : واریانس باقیمانده، h^2_m : وراثت‌پذیری ژنومی، SE: مقدار خطای معیار

محاسبه گردید. میانگین عناصر غیر قطری در تمام گروه‌ها، مشابه بود. واریانس عناصر غیر قطری نیز در گروه‌های مختلف فراوانی آللی کمیاب، تقریباً نزدیک و مشابه همدیگر بود. Simeone و همکاران (2011)، Abdollahi-Arpanahi و همکاران (2014) و عمرانی و همکاران (۱۳۹۶)، در پژوهش‌هایی جداگانه برای جوجه‌های گوشتی، نشان دادند که با افزایش MAF، واریانس عناصر قطری کاهش یافته و میانگین واریانس عناصر غیر قطری در گروه‌های مختلف MAF، تقریباً مشابه بود که با نتایج حاصل از این تحقیق مطابقت داشت.

خصوصیات ماتریس خویشاوندی ژنومی: خصوصیات ماتریس خویشاوندی ژنومی در گروه‌های مختلف MAF بر اساس کنترل کیفیت ۱٪ و ۵٪ فراوانی آللی کمیاب، در جدول ۴ آورده شده است. طبق نتایج به دست آمده، بیشترین مقدار واریانس عناصر قطری ماتریس خویشاوندی ژنومی، مربوط به گروه اول (MAF=0-0.18) بود که برابر ۰/۰۱۰۲ برآورد شد. با افزایش فراوانی آللی، مقدار این واریانس کاهش یافت به طوری که کمترین مقدار این واریانس مربوط به گروه پنجم فراوانی آللی کمیاب (MAF=0.43-0.5) بود و این مقدار برابر ۰/۰۰۰۶

جدول ۴- خصوصیات ماتریس خویشاوندی ژنومی در گروه‌های مختلف MAF بر اساس کنترل کیفیت ۱٪ و ۵٪ فراوانی آللی کمیاب

کنترل کیفیت بر اساس MAF	MAF-bin	میانگین عناصر قطری	واریانس عناصر قطری	میانگین عناصر غیر قطری	واریانس عناصر غیر قطری
MAF>0.01	۰/۰۱-۰/۱۸	۰/۹۴۵۲	۰/۰۱۰۲	-۰/۰۰۱۵	۰/۰۰۳۷
	۰/۱۸-۰/۲۸	۰/۹۷۰۳	۰/۰۰۳۵	-۰/۰۰۱۵	۰/۰۱۷۱
	۰/۲۸-۰/۳۶	۰/۹۵۶۵	۰/۰۰۱۰	-۰/۰۰۱۵	۰/۰۱۷۱
	۰/۳۶-۰/۴۳	۰/۹۶۳۵	۰/۰۰۰۷	-۰/۰۰۱۵	۰/۰۱۸۳
	۰/۴۳-۰/۵	۰/۹۶۱۴	۰/۰۰۰۶	-۰/۰۰۱۵	۰/۰۱۷۵
MAF>0.05	۰/۰۵-۰/۱۸	۰/۹۳۹۳	۰/۰۰۸۵	-۰/۰۰۱۵	۰/۰۰۵۶
	۰/۱۸-۰/۲۸	۰/۹۷۰۳	۰/۰۰۳۵	-۰/۰۰۱۵	۰/۰۱۷۱
	۰/۲۸-۰/۳۶	۰/۹۵۶۵	۰/۰۰۱۰	-۰/۰۰۱۵	۰/۰۱۷۱
	۰/۳۶-۰/۴۳	۰/۹۶۳۵	۰/۰۰۰۷	-۰/۰۰۱۵	۰/۰۱۸۳
	۰/۴۳-۰/۵	۰/۹۶۱۴	۰/۰۰۰۶	-۰/۰۰۱۵	۰/۰۱۷۵

شده برای گروه‌های مختلف فراوانی آللی کمیاب، در آنالیز توأم، تقریباً مشابه مقدار به دست آمده از کل SNPها، برای هر دو صفت بود. اگر چه تعداد SNPها در گروه‌های مختلف، مشابه بود، اما مقدار واریانس ژنتیکی توجیه شده توسط گروه‌های MAF متفاوت بود. وراثت‌پذیری ژنومی وزن تولد در آستانه فراوانی آللی MAF>0.01 در دامنه ۰ تا حدود ۰/۳۳ در پنج گروه MAF متغیر بود. بیشترین مقدار برآورد شده در گروه اول

اجزای واریانس ژنومی مرتبط با گروه‌های مختلف MAF: جهت در نظر گرفتن سهم نشانگرها در طیف آللی مختلف در توجیه واریانس ژنتیکی، برای صفات مورد مطالعه پنج گروه مختلف MAF تعریف شد. اجزای واریانس ژنومی و پارامترهای ژنتیکی برای صفات وزن تولد و وزن شیرگیری، در تجزیه و تحلیل توأم، برای دو آستانه فراوانی آللی کمیاب یک و پنج درصد، به ترتیب در جداول ۵ و ۶ آورده شده است. مجموع وراثت‌پذیری برآورد

دست آمده در این پژوهش مطابقت داشت. نتایجی مغایر با یافته‌های تحقیق حاضر در جمعیت‌های انسانی نیز گزارش شده است. در یک مطالعه در بیماران شیوزوفرنی، حدود ۷۰٪ کل واریانس مربوط به SNP‌های رایج با $MAF > 0.1$ توجیه شد (Lee و همکاران، 2012). راشدی ده‌صحرانی و همکاران (۱۳۹۶)، در مطالعه‌ای روی گوسفندان مریوس استرالیا گزارش کردند که حدود ۸۰ درصد واریانس ژنتیکی وزن تولد و حدود ۸۶ درصد واریانس ژنتیکی وزن شیرگیری توسط SNP‌های رایج با $MAF > 0.18$ توجیه شد که با نتایج به دست آمده در این تحقیق مغایرت داشت. طبق پیشنهاد Lee و همکاران (2013)، حجم نمونه بسیار بزرگ، ایده‌آل و پوشش بهتر واریانت‌های با فراوانی پایین مورد نیاز است تا استنتاج قوی‌تر و قابل اعتمادتری به دست آید.

با فراوانی آللی ۰/۱۸-۰ بود. برای وزن شیرگیری در این آستانه، مقدار وراثت‌پذیری ژنومی در دامنه ۰ تا ۰/۱۶ متغیر بود. گروه فراوانی آللی ۰/۱۸-۰ بیشترین مقدار واریانس ژنومی را به خود اختصاص داد (جدول ۵). در کنترل کیفیت برای فراوانی آللی ۵ درصد ($MAF > 0.05$)، مقدار وراثت‌پذیری ژنومی برای وزن تولد در دامنه ۰ تا ۰/۳ و برای وزن شیرگیری در دامنه ۰ تا حدود ۰/۱۴ برآورد گردید (جدول ۶). برای هر دو صفت، گروه اول با فراوانی آللی ۰/۱۸-۰ دارای بیشترین مقدار وراثت‌پذیری ژنومی بود. با توجه به این که در جمعیت‌های دامی انتخاب صورت می‌گیرد توزیع واریانس ژنتیکی بر حسب فراوانی آللی متغیر می‌باشد. Abdollahi-Arpanahi و همکاران (2014) در مطالعه‌ای روی جوجه‌های گوشتی گزارش نمودند که ۷۵ درصد از واریانس ژنومی برای صفات وزن بدن و عضله سینه توسط نشانگرهای با فراوانی کمتر از ۰/۲ توجیه می‌شود که با نتایج به

جدول ۵- اجزای واریانس ژنومی و پارامترهای ژنتیکی با استفاده از آنالیز توأم مرتبط با گروه‌های مختلف فراوانی آللی کمیاب در $MAF > 0.01$

صفت	MAF-bin	$\sigma_g^2 \pm SE$	$\sigma_p^2 \pm SE$	$\sigma_e^2 \pm SE$	$h_m^2 \pm SE$
وزن تولد (کیلوگرم)	۰/۰۱-۰/۱۸	۰/۶±۰/۰۰۲	۱/۸۲±۰/۰۰۱	۰/۱۷±۰/۰۰۱	۰/۳۳±۰/۰۰۱
	۰/۱۸-۰/۲۸	۰/۱۸±۰/۰۰۳			۰/۱۰±۰/۰۰۱
	۰/۲۸-۰/۳۶	۰۰±۰/۰۰۳			۰۰±۰/۰۰۱
	۰/۳۶-۰/۴۳	۰۰±۰/۰۰۳			۰۰±۰/۰۰۱
	۰/۴۳-۰/۵	۰/۱±۰/۰۰۲			۰/۰۵±۰/۰۰۱
وزن شیرگیری (کیلوگرم)	۰/۰۱-۰/۱۸	۳/۶۹±۰/۰۱	۲۲/۸۲±۰/۰۰۲	۱۳/۹۵±۰/۰۰۴	۰/۱۶±۰/۰۰۰۳
	۰/۱۸-۰/۲۸	۰۰±۰/۰۱			۰۰±۰/۰۰۰۳
	۰/۲۸-۰/۳۶	۱/۱۸±۰/۰۱			۰/۰۵±۰/۰۰۰۳
	۰/۳۶-۰/۴۳	۰۰±۰/۰۱			۰۰±۰/۰۰۰۳
	۰/۴۳-۰/۵	۰۰±۰/۰۱			۰۰±۰/۰۰۰۳

MAF-bin: گروه‌های مختلف فراوانی آللی کمیاب، σ_g^2 : واریانس افزایشی ژنومی، σ_p^2 : واریانس فنوتیپی، σ_e^2 : واریانس باقیمانده، h_m^2 : وراثت‌پذیری ژنومی، SE: مقدار خطای معیار

جدول ۶- اجزای واریانس ژنومی و پارامترهای ژنتیکی با استفاده از آنالیز توأم مرتبط با گروه‌های مختلف فراوانی آللی کمیاب در $MAF > 0.05$

صفت	MAF-bin	$\sigma_g^2 \pm SE$	$\sigma_p^2 \pm SE$	$\sigma_e^2 \pm SE$	$h^2_m \pm SE$
وزن تولد (کیلوگرم)	۰/۰۵-۰/۱۸	۰/۴۵±۰/۰۰۲	۱/۵۱±۰/۰۰۰۱	۰/۴۰±۰/۰۰۱	۰/۳۰±۰/۰۰۱
	۰/۱۸-۰/۲۸	۰/۰۵±۰/۰۰۲			۰/۰۳±۰/۰۰۱
	۰/۲۸-۰/۳۶	۰۰۰±۰/۰۰۲			۰۰۰±۰/۰۰۱
	۰/۳۶-۰/۴۳	۰۰۰±۰/۰۰۲			۰۰۰±۰/۰۰۱
	۰/۴۳-۰/۵	۰/۱۳±۰/۰۰۲			۰/۰۹±۰/۰۰۱
وزن شیرگیری (کیلوگرم)	۰/۰۵-۰/۱۸	۳/۲۴±۰/۰۱	۲۳/۱۲±۰/۰۰۲	۱۴/۸۳±۰/۰۰۴	۰/۱۴±۰/۰۰۰۲
	۰/۱۸-۰/۲۸	۰۰۰±۰/۰۱			۰۰۰±۰/۰۰۰۳
	۰/۲۸-۰/۳۶	۱/۰۷±۰/۰۱			۰/۰۵±۰/۰۰۰۴
	۰/۳۶-۰/۴۳	۰۰۰±۰/۰۱			۰۰۰±۰/۰۰۰۳
	۰/۴۳-۰/۵	۰۰۰±۰/۰۱			۰۰۰±۰/۰۰۰۳

MAF-bin: گروه‌های مختلف فراوانی آللی کمیاب، σ_g^2 : واریانس افزایشی ژنومی، σ_p^2 : واریانس فنوتیپی، σ_e^2 : واریانس باقیمانده، h^2_m : وراثت‌پذیری ژنومی، SE: مقدار خطای معیار

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده، مشاهده گردید که وقتی تعداد کمتری از نشانگرها حذف شدند مقدار واریانس بیشتری توسط نشانگرهای SNP توجیه شد و وراثت‌پذیری بالاتری به دست آمد. هنگام گروه‌بندی نشانگرها مشخص شد که سهم SNP‌های با MAF مختلف در توجیه واریانس ژنتیکی برای دو صفت وزن تولد و شیرگیری متفاوت بوده و به طور کلی بخش قابل توجهی از واریانس ژنتیکی، توسط SNP‌های با $MAF < 0.20$ توجیه می‌شود. میانگین عناصر غیر قطری در تمام گروه‌ها، مشابه بود. واریانس عناصر غیر قطری نیز در گروه‌های مختلف فراوانی آللی کمیاب، تقریباً نزدیک و مشابه هم‌دیگر بود.

منابع

راشدی ده‌صحرائی، آ.، فیاضی، ج.، عبدالهی آرپناهی، ر.، ون درورف، ج. و روشنفکر، ه. (۱۳۹۶). برآورد اجزای واریانس وزن بدن گوسفند مریوس در تولد و شیرگیری با استفاده از نشانگرهای تک نوکلئوتیدی و دو رویکرد حداکثر درست‌نمایی محدود شده و بی‌زی. نشریه پژوهش در نشخوارکنندگان. جلد

پنجم، شماره دوم، صص: ۲۹-۴۴.
عبداللهی آرپناهی، ر.، پاکدل، ع. و زندی، م.ب. (۱۳۸۸). از مدل بی‌نهایت ژنگاه با اثرات جزئی تا انتخاب ژنومیک. فصلنامه ژنتیک نوین. سال هفتم، شماره دوم، صص: ۱۰۵-۱۱۴.
عمرانی، ح.، واعظ ترشیزی، ر.، مسعودی، ع. و احسانی، ع. (۱۳۹۶). برآورد وراثت‌پذیری ژنومی صفات رشد در نسل F2 حاصل از تلاقی لاین آرین و مرغ بومی آذربایجان به کمک تراشه 60K. نشریه علوم دامی (پژوهش و سازندگی). شماره ۱۱۴، صص: ۲۷۳-۲۸۴.

فروتنی‌فر، ص. (۱۳۹۳). انتخاب ژنومی. مجله ژنتیک در هزاره سوم. سال دوازدهم. شماره ۴. صص: ۳۷۹۴-۳۸۰۵.

Abdollahi-Arpanahi, R., Pakdel, A., Nejati-Javaremi, A., Moradi Shahrabak, M., Morota, G., Valente, B.D. et al. (2014). Dissection of additive genetic variability for quantitative traits in chickens using SNP markers. *Animal Breeding and Genetics*. 131: 183-193.

- Dekkers, J.C.M. and Hospital, F. (2002). The use of molecular genetics in the improvement of agricultural populations. *Nature Reviews Genetics*. 3(1): 22-32.
- Goddard, M.E., Hayes, B.J., Meuwissen, T.H. (2010). Genomic selection in livestock populations. *Genetic Research (Camb)*. 92(5-6):413-21.
- Gu, X.R., Feng, C.G., Ma, L., Song, C., Wang, Y.Q., Da, Y., Li, H., Chen, K., Ye, S., Ge, C., Hu, X. and Li, N. (2011). Genome-wide association study of body weight in chicken F2 resource population. *PLoS One*, 6(7): e21872.
- Haile-Mariam, M., Nieuwhof, G., Beard, K., Konstatinov, K. and Hayes, B. 2013. Comparison of heritabilities of dairy traits in Australian Holstein-Friesian cattle from genomic and pedigree data and implications for genomic evaluations. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 130: 20–31.
- Jensen, J., Su, G. and Madsen, P. 2012. Partitioning additive genetic variance into genomic and remaining polygenic components for complex traits in dairy cattle. *BMC Genetics*. 13, 44.
- Lee, S.H., DeCandia, T.R., Ripke, S., Yang, J., Sullivan, P.F., Goddard, M.E. and et al. (2012). Estimating the proportion of variation in susceptibility to schizophrenia captured by common SNPs. *Nature Genetics*. 44: 247–250.
- Lee, S.H., Harold, D., Nyholt, D.R., Goddard, M.E., Zondervan, K.T., Williams, J. et al. (2013). Estimation and partitioning of polygenic variation captured by common SNPs for Alzheimer's disease, multiple sclerosis and endometriosis. *Human Molecular Genetics*. 22: 832–841.
- 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.
- Nejati-Javaremi, A., Smith, C. and Gibson, J. (1997). Effect of total allelic relationship on accuracy of evaluation and response to selection. *Journal of animal science* 75, 1738-1745.
- Ogawa, Sh., Matsuda, H., Taniguchi, Y., Watanabe, T., Sugimoto, Y. and Iwaisaki, H. (2016). Estimated Genetic Variance Explained by Single Nucleotide Polymorphisms of Different Minor Allele Frequencies for Carcass Traits in Japanese Black Cattle. *Journal of Biosciences and Medicines*. 4: 89-97.
- Park, J.H., Gail, M.H., Weinberg, C.R., Carroll, R.J., Chung, C.C., Wang, Z. et al. (2011). Distribution of allele frequencies and effect sizes and their interrelationships for common genetic susceptibility variants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 108(44): 18026–18031.
- Pimentel, E.C.G., Erbe, M., König S. and Simianer, H. 2011. Genome partitioning of genetic variation for milk production and composition traits in Holstein cattle. *Front. Genet*. 2,19.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M.A.R., Bender, D. et al. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American Journal of Human Genetic*. 81: 559–575.
- Simeone, R., Misztal, I., Aguilar, I. and Legarra, A. (2011). Evaluation of the utility of diagonal elements of the genomic relationship matrix as a diagnostic tool to detect mislabeled genotyped animals in a broiler chicken population. *Journal of animal breeding and genetics*, 128(5): 386-393.
- Sun, Y.F., Liu, R.R., Zheng, M.Q., Zhao, G.P., Zhang, L., Wu, D., Hu, Y.D., Li, P. and Wen, J. (2013). Genome-wide association study on shank length and shank girth in chicken. *Chinese's Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 44: 358-365.
- Uemoto, Y., Sasaki, Sh., Kojima, T., Sugimoto, Y. and Watanabe, T. (2015). Impact of QTL minor allele frequency on genomic evaluation using real genotype data and simulated phenotypes in Japanese Black cattle. *BMC Genetics*. (2015) 16:134.

