



Original Research Paper

Investigation of the statistical distribution of the effects of single nucleotide polymorphic markers on the bias caused by pre-selection of animals for genotyping in genomic selection

Jabar Jamali ^{1*}, Alireza Ehsani ², Seyyed Hasan Hafezian ³, Mohsen Gholizadeh ³

¹ Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Ilam university, Ilam, Iran

² Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

³ Department of Animal Science, Faculty of Animal and Aquatic Science, Sari Agricultural Sciences and Natural Resources University, Sari, Iran

Key Words

Genomic selection
Bias
Gamma and normal distribution
Genomic breeding values

Abstract

Introduction: The bias in the selection of superior animals and accurate prediction of hereditary values of animal offspring selected in future generations is one of the important topics of breeding; therefore, the study of oblique trends in successive generations can be effective in the method of unbiased selective animals in the future. The statistical distribution of the effects of single nucleotide markers can be different in different traits and occupy a range from the normal distribution to the gamma distribution; therefore, the study of the amount of bias caused by pre-selection for different traits can be different according to their genetic structure.

The purpose of this study was to investigate the effect of statistical distribution of the effects of SNPs on the biased process of estimating breeding values resulting from pre-selection of animals by genomic selection method. The statistical distributions studied included two distributions of normal and gamma, the biased trend of each of which was studied during consecutive generations. The bias criterion includes the regression of actual correction values on the estimated correction values.

Materials & Methods: Initial Simulation and historical population in the form of two selection scenarios in three different traits with different heritability in 10 consecutive generations by two selection scenarios of 10% and 50% and the number of three QTL species were simulated accurately to estimate genomic breeding values using QMSim software. The need for calculations was analyzed using R software.

Results: The regression of TBVs on their GEBVs in the first generation whose genotyping was random was about one and unbiased; But by making choices based on superior breeding values from the second generation onwards it created a bias. As the number of consecutive selection generations increases so does the amount of bias but the rate of change in this bias decreased dramatically after the second generation and remained almost constant in the fourth generation which could be due to a reduction in genetic and phenotypic variance as a result of continuous selection known as the Bolmer effect.

Conclusion: The results showed that in both statistical distributions, the amount and intensity of bias and its trend are almost the same and the difference in the statistical distribution of effects will not cause a difference in the amount and trend of bias. Moreover, due to the stabilization of the amount of bias in the 4th generation onwards, it is possible to correct the amount of bias from the 4th generation onwards by using a scale corrector.

* Corresponding Author's email: j.jamali@ilam.ac.ir

Received: 23 August 2021; Reviewed: 26 September 2021; Revised: 28 November 2021; Accepted: 30 December 2021

(DOI): 10.22034/AEJ.2021.315863.2695

مقاله پژوهشی

بررسی تفاوت توزیع آماری اثرات مارگرهای چندشکلی تک نوکلئوتیدی، بر اریبی ناشی از پیش انتخاب حیوانات، برای ژنوتیپ شدن در انتخاب ژنومیک

جبار جمالی^{۱*}، علیرضا احسانی^۲، سیدحسین حافظیان^۳، محسن قلی‌زاده^۳

^۱ گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

^۲ گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

^۳ گروه علوم دامی، دانشکده علوم دامی و شیلات، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی ساری، ساری، ایران

کلمات کلیدی

چکیده

انتخاب ژنومیک اریبی توزیع گاما و نرمال ارزش‌های اصلاحی ژنومی

مقدمه: اریبی ناشی از انتخاب یک مسئله جدی در برآورد ارزش‌های اصلاحی است. با توجه به این که در انتخاب ژنومیک یک مرحله انتخاب برای ژنوتیپ کردن گوساله‌های جوان به مراحل قبلی اضافه می‌شود، لذا میزان اریبی برآورد ارزش‌های اصلاحی می‌تواند در انتخاب ژنومیک بیش‌تر از زمانی باشد که انتخاب براساس آزمون نتاج می‌باشد. این پژوهش، مقایسه روند اریبی برآورد ارزش‌های اصلاحی پیش انتخاب حیوانات به‌روش انتخاب ژنومیک با دو توزیع نرمال و گاما برای اثرات SNPها در طی نسل‌های متوالی است و میزان، شدت و روند اثر پیش انتخاب برای ژنوتایپ کردن گوساله‌های نر و ماده بر اریبی برآورد ارزش‌های اصلاحی پدران که رگرسیون ارزش‌های اصلاحی واقعی بر روی ارزش‌های اصلاحی برآورد شده آن‌ها به‌عنوان معیار اریبی در نظر گرفته شده است.

مواد و روش‌ها: شبیه‌سازی جمعیت اولیه و تاریخی در قالب دو سناریوی انتخاب در سه صفت متفاوت با h^2 متفاوت در ۱۰ نسل متوالی توسط دو سناریوی شدت انتخاب ۱۰ درصد و ۵۰ درصد و تعداد سه گونه QTL برصحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومی با نرم‌افزار QMSim شبیه‌سازی شد و در محاسبه کدها از R استفاده شد.

نتایج: رگرسیون ارزش‌های اصلاحی واقعی بر روی بر ارزش‌های اصلاحی برآورد شده در نسل اول که ژنوتایپینگ آن‌ها به‌طور تصادفی بود، در حدود عدد یک و نااریب بود؛ ولی با اعمال انتخاب براساس ارزش‌های اصلاحی برتر از نسل دوم به بعد، باعث ایجاد اریبی گردید. با افزایش تعداد نسل‌های انتخاب متوالی، میزان اریبی نیز افزایش می‌یابد اما نرخ تغییر در این اریبی بعد از نسل دوم به‌طور چشمگیری کاهش یافت و تقریباً در نسل چهارم ثابت ماند که می‌تواند به‌دلیل کاهش واریانس ژنتیکی و فنوتیپی در نتیجه انتخاب مداوم باشد که از آن به‌عنوان اثر بولمر یاد می‌شود.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج نشان دادند که در هر دو توزیع آماری بررسی شده میزان و شدت اریبی و روند آن تقریباً یکسان بوده و تفاوت در توزیع آماری اثرات باعث تفاوت در میزان و روند اریبی نخواهد شد. هم‌چنین با توجه به تثبیت میزان اریبی در نسل‌های ۴ به بعد می‌توان با استفاده از یک تصحیح‌کننده مقیاس نسبت به تصحیح میزان اریبی از نسل‌های ۴ به بعد اقدام نمود.

مقدمه

برای کاربرد انتخاب ژنومیک در اصلاح نژاد دام و طیور، مورد مطالعه قرار گرفته است و یکی از این استراتژی‌ها جایگزین کردن ماتریس خویشاوندی ژنومیک به جای ماتریس خویشاوندی شجره‌ای بود که در حال حاضر به‌عنوان (GBLUP) نامیده می‌شود (۷، ۸). با توجه به این که هزینه ژنوتایپ کردن تمامی دام‌ها ممکن است بالا باشد؛ لذا اصلاح‌گران فقط تعداد محدودی از تمامی فرزندان گاوهای نر را که قابلیت ورود به دوره آزمون نتاج را دارند، جهت ژنوتایپ کردن انتخاب می‌نمایند و از میان افراد ژنوتایپ شده، فقط آن دسته از حیواناتی که دارای ارزش اصلاحی ژنومی بالاتری هستند به برنامه آزمون نتاج وارد می‌شوند. از آن‌جا که این پیش‌انتخاب‌ها، ممکن است به دلایل مختلفی کاملاً تصادفی نباشد، لذا می‌توان به‌وضوح فهمید که این گوساله‌ها یک نمونه تصادفی از تمامی پسران گاوهای نر نیستند. بنابراین، پیش‌انتخاب در گاوهای نر که خود یک عامل تعیین‌کننده در اربیبی رایج ارزیابی‌های ژنتیکی به‌وسیله GBLUP به‌شمار خواهد آمد (۲). اگرچه پسران تحت انتخاب زود هنگام، به‌صورت تصادفی با گروهی از گاوهای ماده آمیزش داده می‌شوند، اما میانگین دختران‌شان نمایانگر نصف ارزش اصلاحی پدرشان نیست و میانگین ارزش اصلاحی پسران جوان، ممکن است به‌اندازه یک یا دو انحراف معیار، بیش‌تر از ارزش اصلاحی پدرشان باشد. حیوانات با اطلاعات مولکولی، نمی‌توانند به صورت نمونه تصادفی از یک جمعیت انتخاب شوند، چون اگر در فرآیند ارزیابی ژنومی از آن‌ها چشم‌پوشی شود منجر به اربیبی پیش‌انتخاب خواهد شد (۹). Vitezica، اعتبار و قابلیت اطمینان پیش‌انتخاب ژنومی را در سناریوهای مختلف طراحی و اندازه‌گیری کردند و پیشنهاد دادند تا حیوانات هم به‌صورت تصادفی برای ژنوتایپ انتخاب شوند. نمونه‌های ژنوتیپی از اطلاعات ارزش‌های فنوتیپی یا از بین حداکثر ارزش‌های فنوتیپی انتخاب می‌شوند. واضح است که پیش‌انتخاب ژنومیک وقتی که ژنوتایپینگ بهتری باشد کیفیت بهتری دارد (۹). اربیبی را به‌عنوان تفاوت بین ارزش‌های اصلاحی درست شبیه‌سازی شده و براساس انتخاب ارزش‌های اصلاحی ژنومی اندازه‌گیری کردند. بعد از انتخاب حیوانات که براساس فنوتیپ یا براساس ارزش‌های اصلاحی برآورد شده آن‌ها (که با روش BLUP مدل حیوانی محاسبه شده بود)، گروه‌هایی که براساس ارزش‌های اصلاحی ژنومی انتخاب شده بودند اربیبی بیش‌تری در مقایسه با گروه‌هایی که بر اساس فنوتیپ انتخاب شده بودند نشان دادند (۹). در مدل دام، ارزش اصلاحی پیش‌بینی شده هر فرد، از چندین منبع محاسبه می‌گردد: رکورد خود فرد، رکورد والدین و رکورد نتاج، به‌دلیل انتخاب زود هنگام گوساله‌های نر جوان، اربیبی از طریق فرزندان نروارد پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی می‌شود. در حقیقت، این انتخاب، دیگر یک نمونه تصادفی از تمام گوساله‌های نر نبوده و میانگین دختران این گاوهای نر دیگر یک میانگین واقعی از کل جمعیت

انتخاب با استفاده از اطلاعات ژنومیک در حیوانات مزرعه‌ای که در سال‌های اخیر مرسوم شده است راه، "انتخاب ژنومیک" می‌نامند. برخلاف انتخاب سنتی مبتنی بر طرح آزمون نتاج، در انتخاب ژنومیک، دو نوع انتخاب وجود دارد که به دلایل مختلف، از جمله هزینه بالای ژنوتیپ، تنها یک زیرمجموعه از حیوانات کاندیدا ژنوتیپ می‌شوند و سپس، ارزیابی ژنومیک و انتخاب نهایی در این گروه انجام خواهد گرفت. در دور اول، انتخاب برای ژنوتایپینگ براساس ارزش‌های اصلاحی حاصل از اطلاعات خویشاوندان خواهد بود. انتخاب اصلی پس از ژنوتایپ کردن این زیرمجموعه، براساس انتخاب ارزش‌های اصلاحی ژنومی (GEBVs) صورت می‌گیرد و به دلیل در دسترس بودن نقشه ژنومی حیوانات مزرعه‌ای، از بدو تولد و حتی پیش از آن، می‌توان ارزش‌های اصلاحی را پیش از آغاز مرحله آزمون نتاج پیش برآورد نمود که هم اکنون به‌طور گسترده در اصلاح نژاد دام مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱، ۲). انتخاب ژنومیک، باعث بالا رفتن ضریب بهبود ژنتیکی جامعه و کاهش هزینه‌های آزمون نتاج می‌گردد (۳). این روش به اصلاح‌گران امکان می‌دهد تا حیوانات برتر را براساس ارزش‌های ژنتیکی که نقاط ژنومی مؤثر بر روی صفات اقتصادی که به خود اختصاص می‌دهند پیش از استفاده در برنامه آزمون نتاج، تحت پیش‌انتخاب قرار دهند (۴). همان‌طور که اشاره شد، فراگیر شدن روش BLUP در اصلاح نژاد دام در قرن گذشته، باعث شده تا با استفاده از این روش، بسیاری از محاسبات آماری برای برآورد ارزش‌های اصلاحی حیوانات قابل محاسبه و دست‌یافتنی شود (۵). اما برخلاف نام این روش که بر پایه برآورد ناریب ارزش‌های اصلاحی استوار است، در شرایطی که انتخاب در جامعه صورت گیرد می‌تواند برآوردها را دچار اربیبی نماید (۳). این موضوع توسط پژوهشگران در سال‌های گذشته مورد بررسی قرار گرفته است و راهکارهایی هم برای حل این مشکل پیشنهاد نموده‌اند. از جمله می‌توان به استفاده از جامعه تصادفی برای برآورد ارزش‌های اصلاحی اشاره نمود (۶). متأسفانه در اصلاح نژاد دام، جامعه تصادفی در اغلب اوقات، موجود نبوده و انتخاب باعث ایجاد یک گروه برجسته از حیوانات می‌گردد. از طرف دیگر، آگاهی از میزان اربیبی ناشی از انتخاب و بررسی عوامل مختلف مؤثر بر اربیبی در انتخاب، می‌تواند پژوهشگران را در خصوص برآورد دقیق ارزش‌های اصلاحی کمک نماید. از سال ۲۰۰۶ به بعد، کشورهای مختلف با فراهم شدن تراشه‌های DNA شروع به تعیین ژنوتیپ گاوهای نرو تا حدودی گاوهای ماده کردند تا بتوانند به‌جای روش استفاده از شجره و رکوردهای فنوتیپی از نشانگرهای ژنتیکی برای پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومیک استفاده کنند. در این مسیر، روش‌ها و استراتژی‌های مختلفی

نظر گرفتن توزیع نرمال و یک‌بار شبیه‌سازی با در نظر گرفتن توزیع گاما برای اثرات مارکرها انجام شد. دو سناریو با شدت انتخاب (SI) از جمله ۰/۷۹۸ و ۱/۷۵۵ برای نسبت‌های انتخاب ۵۰ درصد (SP50) و ۱۰ درصد (SP10) استفاده شد. وراثت‌پذیری‌های انتخاب شده در این تحقیق، برای شبیه‌سازی صفات اقتصادی مهم، در گاو شیری است که از آن جمله می‌توان به صفات تولیدمثلی با وراثت‌پذیری پایین حدود ۰/۱ و صفات تولیدی هم‌چون تولید شیر با وراثت‌پذیری حدود ۰/۲۵ و صفات مربوط به وزن بدن با وراثت‌پذیری حدود ۰/۴ مورد استفاده قرار گرفته است. سناریوهای مورد استفاده برای شدت انتخاب مربوط به برنامه‌های اصلاح نژادی مورد استفاده در شرکت‌های اصلاح نژاد دام که به دلیل تفاوت در اهداف اصلاح نژادی برای صفات مختلف با شدت‌های متفاوتی انجام می‌گیرد. یک جمعیت اولیه تاریخی حیوانی با اندازه موثر و غیرخویشاوند با جفت شدن تصادفی بازسازی و شبیه سازی گردید. این ساختار جمعیتی با ۲۰۰ حیوان با تعداد برابر نرها و ماده‌ها و به‌طور تصادفی شروع شد و به‌تدریج طی ۱۰۰۰ نسل به ۴۰۰۰ و ۲۰۰۰۰ راس (۲۰۰۰ ماده و ۱۰۰۰۰ ماده در نسل آخر) در دو سناریو بالا رسید. اختلاف تعداد افراد برای دو سناریو به این دلیل بود که پس از انتخاب با تعداد مساوی از ۱۰۰۰ نر به پایان رسید تا این امر از نظر معیارهای ارزیابی آماری قابل مقایسه برای معیارصحت، خطا و اریبی ارزیابی ژنومی بهتر انجام گیرد. در سناریوی دوم که ۱۰ درصد حیوانات برای انتخاب شدن مورد استفاده قرار گرفت جمعیت ابتدایی بزرگ‌تری در نظر گرفته شد به‌طوری‌که تعداد افراد انتخاب شده در پایان انتخاب با تعداد حیوانات انتخاب شده در سناریوی اول (۵۰ درصد) برابر باشد. به‌همین دلیل نسل‌های بیش‌تری لازم بود تا تعادل جهش-رانش حاصل شود. بنابراین جفت‌گیری تصادفی برای دستیابی به توزیع یکنواخت (U شکل) برای فراوانی‌های آلی در کلیه مکان‌ها در نسل ۱۵۰۰ ادامه یافت (شکل ۱). فراوانی آلی در ابتدای شبیه‌سازی در یک مدل دو آلی با روش جهش مکرر، تعداد ۱۰۰۰ نشانگر دو آلی و QTL دو آلی در همه موقعیت‌ها برابر و ۰/۵ بود. نرخ نوترکیب، یک درصد سانتی‌مورگان با میزان جهش متعادل ۲/۵ تا ۵ در هر دو موقعیت مارکر و QTL بود. در هر نسل از جمعیت تاریخی، برای هر ماده یک فرزند با احتمال برابر نر یا ماده تولید شد. برای تعیین ژنوتیپ انتخابی (SG)، به‌دنبال ساخت جمعیت تاریخی، برای نسبت انتخاب ۱۰ درصد (SP10) از حدود ۱۰۰۰۰ نر، ۱۰۰۰ ژنوتیپ نر انتخاب شدند و برای نسبت انتخاب ۵۰ درصد (SP50) از ۲۰۰۰ نر ناشی از نسل قبلی براساس ارزش‌های اصلاحی برآورد شده انتخاب شدند. از بین این ۱۰۰۰ نر ژنوتیپ شده، فقط ۲۰۰ حیوان براساس GEBVs خود انتخاب شدند تا با ۲۰۰۰ و ۱۰۰۰۰ ماده انتخاب نشده برای تولید نسل بعدی جفت شوند. در

نیست و در نتیجه ارزش اصلاحی پدران‌شان را بیش از مقدار واقعی پیش‌بینی می‌کنند (۷). بنابراین در ماتریس روابط خویشاوندی افزایشی بایستی اریبی را در پیش‌بینی ارزش اصلاحی همه حیوانات از نتاج گرفته تا والدین و یا گروه‌های هم‌زمان پخش کند؛ چرا که در معادله پیش‌بینی ارزش اصلاحی، ارزش اصلاحی هر فرد با کمک سه منبع رکورد مختلف به‌دست می‌آید (۷، ۱۰). موارد دیگری که برآورد میزان اریبی را مشکل می‌کنند، متفاوت بودن شدت انتخاب زود هنگام بین پسران گاوهای نر مختلف است؛ گاوهای نری که هیچ نتاج نری برای انتخاب نداشته باشند، از طریق نتاج ماده آن ارزیابی می‌شوند؛ اگر این نتاج ماده همراه با نتاج ماده گاوهای نر دیگری که تحت پیش انتخاب شدید بوده باشد ارزیابی شوند، این اریبی در پیش‌بینی ارزش اصلاحی این پدر نیز نشت می‌کند. در حقیقت، ماتریس روابط خویشاوندی افزایشی مسئول پخش این اریبی در پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی می‌باشد. اگر ارزش‌های اصلاحی برآورد شده اریبی باشند، حیوانات درست گروه‌بندی نمی‌شوند و تصمیمات انتخاب مبتنی بر ارزش اصلاحی تخمین زده شده و ایرادات اساسی دارند. بنابراین، باید نسبت به تصحیح و برآورد ارزش‌های اصلاحی بررسی‌های لازم صورت بگیرد. در تحقیق حاضر میزان، شدت و روند اثر پیش انتخاب برای ژنوتایپ کردن گوساله‌های نر و ماده بر اریبی برآورد ارزش‌های اصلاحی پدران مورد مطالعه قرار خواهد گرفت و با استفاده از داده‌های شبیه‌سازی شده تلاش می‌شود تا میزان اریبی ناشی از پیش انتخاب برای ژنوتایپ کردن حیوانات توزیع‌های آماری متفاوت مورد بررسی قرار گرفته و شدت آن در شرایط مختلف محاسبه گردد. لذا با توجه به روند اهمیت اریبی در انتخاب، در مراحل بعدی می‌توان از این اطلاعات برای تصحیح اریبی‌های ناشی از انتخاب در برنامه‌های اصلاح نژادی استفاده نمود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، شبیه‌سازی برای کشف روند اریبی و مقایسه توزیع‌های آماری در جمعیت تحت انتخاب، جمعیت غیرهم‌پوشانی با نسبت جنسی برابر با استفاده از نرم‌افزار QMSim ایجاد شد و بیش از ۱۰۰۰ نسل تلاقی تصادفی انجام گرفت تا عدم تعادل پیوستگی در جمعیت به‌صورت یکنواخت برقرار گردد (۱۱). پارامترهای شبیه‌سازی جمعیت اولیه (تاریخی)، برای ارزیابی اثربخشی روش پیشنهادی و روند اریبی در پیش‌بینی‌های ژنومی با سه وراثت‌پذیری متفاوت به‌ترتیب پایین، متوسط و بالا (۰/۱، ۰/۲۵ و ۰/۴) و تعداد سه گونه QTL بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومیک شبیه‌سازی شدند. با توجه به این‌که در نرم‌افزار فوق می‌توان اثر مارکرها را از دو توزیع آماری مختلف گاما و نرمال شبیه‌سازی نمود لذا یک‌بار شبیه‌سازی با در

اندازه‌گیری شد. برای نشان دادن تأثیر انتخاب بر واریانس فراوانی آلی با استفاده از معادله زیر برآورد شد (۱۴):

$$\sigma_q^2 = q(1-q)/2N$$

که در آن، q فراوانی آلی و N تعداد افراد در جمعیت است.

کدهای مورد نیاز برای محاسبات و آنالیز در محیط R نوشته شد و برای انجام این مطالعه، شبیه‌سازی و بررسی تأثیر عوامل تعداد نشانگر، تعداد افراد جمعیت مرجع، وراثت‌پذیری صفت و تعداد QTL بر صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی ژنومیک (۱۵)، علاوه بر نرم‌افزارهای R از نرم‌افزار QMSim نیز استفاده شد.

نتایج

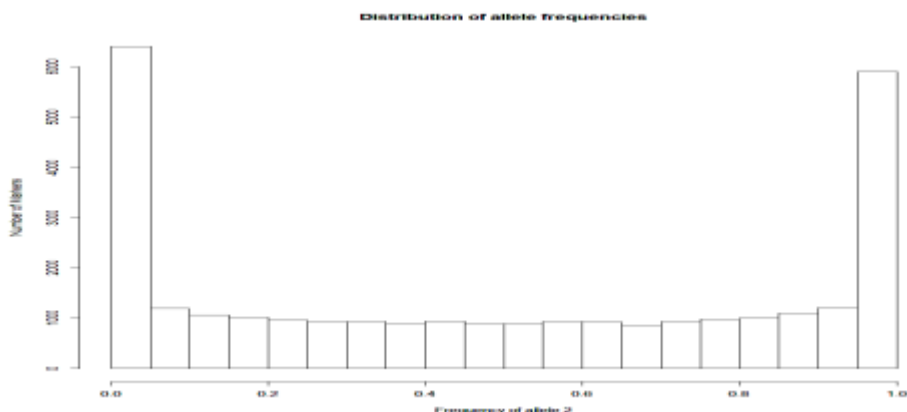
توزیع فراوانی آلل دوم در تمامی جایگاه‌ها پس از ۱۰۰۰ نسل تلاقی تصادفی در شکل ۱ نشان داده شده است. با توجه به پروسه تفرق و تمایل جایگاه‌ها برای تثبیت یا حذف در جوامع کوچک، شکل توزیع فراوانی آلی در این گونه جوامع پس از چندین نسل به صورت شکل U انگلیسی درآمد، بدین صورت که جایگاه‌هایی در ژنوم با فراوانی آلی صفر و یک که حاصل تفرق است، دارای بیش‌ترین فراوانی و جایگاه‌هایی که دارای فراوانی میانه یا نزدیک به ۰/۵ هستند، در کم‌ترین میزان خود قرار دارند. البته این امر برای سایر فراوانی‌های آلی غیر از صفر و یک نیز صادق می‌باشد. در این حالت، نوعی تعادل بین تفرق و جهش حاصل می‌شود که با افزایش نسل‌ها میزان فراوانی آلی در جایگاه‌های مختلف تقریباً ثابت می‌ماند، به طوری که می‌توان از آن به عنوان تعادل جهش-تفرق نام برد. جدول ۱، میانگین عدم تعادل پیوستگی یا همان LD را در آخرین نسل جمعیت تاریخی (نسل هزارم) نشان می‌دهد. در این جدول میزان LD در فواصل متفاوت ژنوم براساس مقیاس سانتی‌مورگان آورده شده است. معیار LD در مطالعه حاضر با استفاده از آماره r^2 محاسبه شده است همان طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، در نسل اول که تلاقی‌ها تصادفی بوده و هیچ‌گونه انتخابی در جمعیت اعمال نشده است، میزان عددی، تابعیت ارزش‌های اصلاحی واقعی از ارزش‌های اصلاحی برآورد شده نزدیک به عدد ۱ است. ولی با آغاز پروسه انتخاب در نسل دوم، این مقدار به سمت مقادیر کم‌تر از عدد یک، انحراف پیدا می‌کند. این انحراف در نسل اول انتخاب بسیار شدید بوده و هرچه از نسل اول فاصله می‌گیریم، شدت انحراف کم‌تر می‌شود به طوری که پس از حدود ۴ نسل انتخاب دیگر میزان انحراف ثابت می‌ماند.

جمعیت اخیر ۱۰ نسل، ماده‌ها در هر دو سناریو و در هر نسل ۲ فرزند تولید کردند تا بتواند ۴۰۰۰ و ۲۰۰۰۰ حیوان را تولیدکرد تا تمام معیارهای انتخاب در طول نسل ثابت بماند. برای هر سناریو، سه صفت با وراثت‌پذیری متفاوت (h^2) از (۰/۱، ۰/۲۵، ۰/۴) شبیه سازی شد. روش انتخاب حیوانات نر جهت ژنوتیپ کردن در نسل اول به صورت انتخاب تصادفی بوده و براساس ارزش اصلاحی تخمین زده شده حیوانات از نسل ۲ تا ۱۰ پایه گذاری شده است. از آن جاکه نرها برای ژنوتیپ انتخاب شدند، انتخاب‌نرها فقط براساس ارزش‌های اصلاحی برآورد شده انجام شد. در این مطالعه، ژنومی به طول ۳۰۰۰ سانتی‌مورگان حاوی ۳۰ کروموزوم اتوزوم با طول متفاوت و مشابه اندازه کروموزوم‌های سایر حیوانات شبیه‌سازی شد. ۱۰۰۰ نشانگر دو آلی و QTL۵۰ دو آلی با فراوانی آلی اولیه برابر با توزیع یکنواخت برای هر حیوان شبیه‌سازی شد. تعداد کل نشانگرها و QTL به ترتیب ۳۰۰۰ و ۱۵۰۰ به طور تصادفی در سراسر ژنوم پخش شد، مقادیر هر آماره ارائه شده در این مقاله، میانگین ۲۰ تکرار از جمعیت شبیه سازی شده بود. برآورد مقادیر ارزش اصلاحی حیوانات ژنوتیپ شده انتخابی از خارج محاسبه و با استفاده از نرم‌افزار DMU ارزش‌های اصلاحی حیوانات انتخاب شده محاسبه گردید، سپس با استفاده از یک فایل ورودی به عنوان گزینه ارزش‌های اصلاحی خارجی به QMSim معرفی شد و بعد از آن، پیش‌بینی کننده BLUP از طریق یک مدل حیوانی توسط مدل خطی مختلط هندرسون مورد استفاده قرار گرفت (۱۲). مدل آماری شامل اثرات تصادفی SNPها بود و در واقع یک مدل استاندارد SNP-BLUP بوده و مدل پیشنهادی به صورت رابطه زیر می‌باشد:

$$y_i = \mu + Qg + e_i$$

در این معادله، y_i بردار ارزش‌های اصلاحی برآورد شده بوده که از مجموع اثرات مارکرها (g) محاسبه می‌شود. μ میانگین کل، Q ماتریس طرح مرتبط کننده اثرات مارکرها به فنوتیپ، g اثر مارکرها و e اثرات باقی‌مانده مدل می‌باشد.

آماره‌های مختلفی برای محاسبه اریبی پیش‌بینی ارزش‌های ژنومی پیشنهاد شده‌اند که عبارتند از: رگرسیون خطی مقادیر ارزش اصلاحی واقعی (TBVs) روی مقادیر ارزش اصلاحی تخمین زده شده (EBVs)، ضریب همبستگی خطی بین پیش‌بینی‌های بعدی و واریانس اختلاف پیش‌بینی ژنومی (منهای پیش‌بینی قبلی) (۱۲). در یک مطالعه شبیه‌سازی که اثرات واقعی QTL شناخته شده است، می‌توان به راحتی از رگرسیون مقادیر ارزش اصلاحی واقعی بر روی مقادیر ارزش اصلاحی تخمین زده شده اریبی را محاسبه و از آن استفاده کرد. دقت ارزیابی با استفاده از همبستگی TBVs و GEBVs

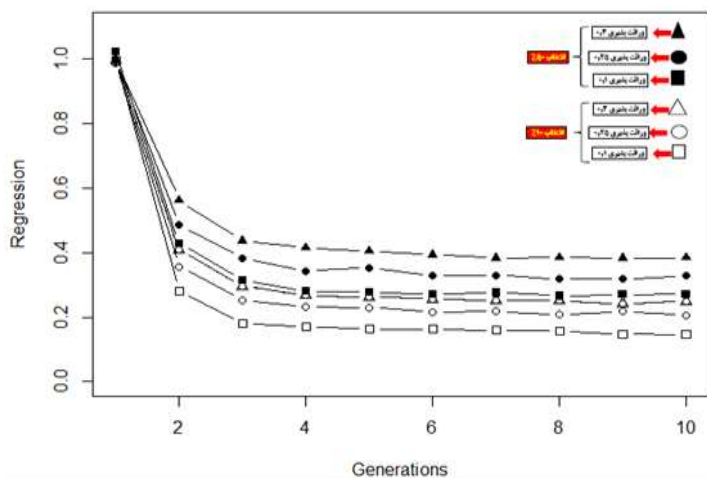


شکل ۱: توزیع U شکل (توزیع یونیفرم) فرکانس‌های آللی برای آلل دوم در یک مدل دوآللی برای همه موقعیت‌ها (تعداد رانش جهش) برای آخرین جمعیت تاریخی (یک نسل جلوتر از انتخاب مصنوعی). محور x فراوانی آللی برای الل شماره ۲ در هر مارکر و محور y تعداد مارکرها را نشان می‌دهد.

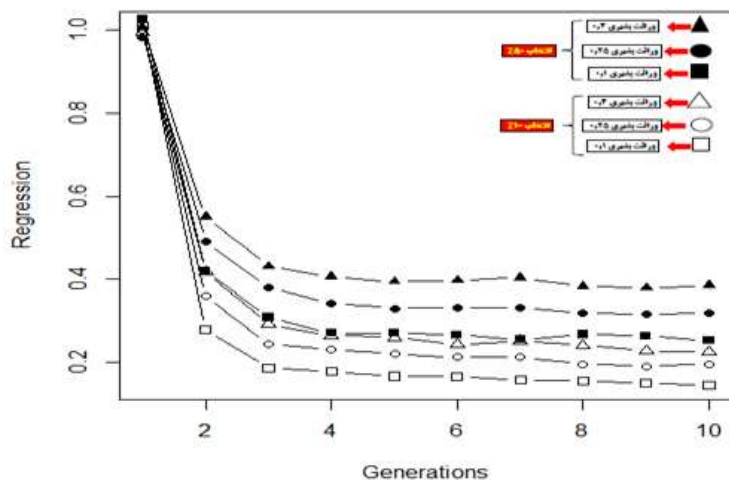
جدول ۱: متوسط LD برای آخرین نسل جمعیت تاریخی در توزیع‌های آماری مختلف

طول ژنوم (cM)	متوسط LD(R ²)	انحراف معیار	طول ژنوم (cM)	متوسط LD(R ²)	انحراف معیار
[۰ و ۰/۰۵)	۰/۲۶۴	۰/۰۰۷	[۰/۷ و ۰/۸)	۰/۰۱۷	۰/۰۰۰۱
[۰/۰۵ و ۰/۱)	۰/۱۶۹	۰/۰۰۶	[۰/۸ و ۰/۹)	۰/۰۱۵	۰/۰۰۰۰
[۰/۱ و ۰/۲)	۰/۰۹۸	۰/۰۰۳	[۰/۹ و ۱)	۰/۰۱۳	۰/۰۰۰۰
[۰/۲ و ۰/۳)	۰/۰۵۶	۰/۰۰۱	[۱ و ۲)	۰/۰۰۹	۰/۰۰۰۰
[۰/۳ و ۰/۴)	۰/۰۳۸	۰/۰۰۱	[۲ و ۳)	۰/۰۰۵	۰/۰۰۰۰
[۰/۴ و ۰/۵)	۰/۰۲۹	۰/۰۰۱	[۳ و ۴)	۰/۰۰۴	۰/۰۰۰۰
[۰/۵ و ۰/۶)	۰/۰۲۳	۰/۰۰۱	[۴ و ۵)	۰/۰۰۳	۰/۰۰۰۰
[۰/۶ و ۰/۷)	۰/۰۱۹	۰/۰۰۱			

Regression of TBVs on GEBVs over generations



Regression of TBVs on GEBVs over generations



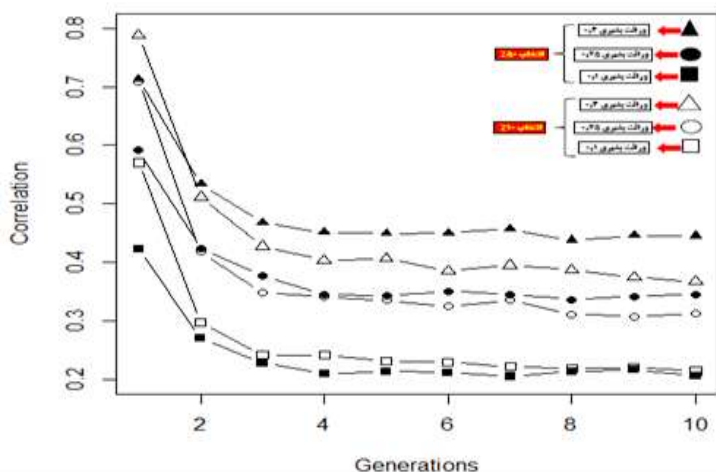
شکل ۲: مقایسه روند رگرسیون ارزش‌های اصلاحی واقعی بر ارزش‌های اصلاحی پیش‌بینی شده در ۳ صفت با وراثت‌پذیری ۰/۱ (مربع)، ۰/۲۵ (دایره) و ۰/۴ (مثلث) با شدت انتخاب ۱۰ درصدی (کاراکترهای توخالی) و ۵۰ درصدی (کاراکترهای توپر) در توزیع‌های آماری نرمال (راست) و گاما (چپ)

صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی در نسل‌های مختلف نشان داده شده است. این نمودار نشان می‌دهد هر چقدر نسل‌ها جلوتر می‌رود، صحت انتخاب کاهش پیدا می‌کند؛ ولی این کاهش پس از نسل چهارم به حالت ثابتی می‌رسد و دیگر کاهش پیدا نمی‌کند. بنابراین، از نسل چهارم به بعد، تقریباً برای همه سناریوها و وراثت‌پذیری‌ها، روند کاهش صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی متوقف می‌شود. از این مرحله به بعد روند کاهشی صحت برآورد ارزش‌های ارثی متوقف می‌شود و نشان می‌دهد که اربیبی در چند نسل اول می‌تواند متغیر باشد ولی هر چقدر نسل‌ها جلوتر می‌رود میزان اربیبی و میزان کاهش در صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی به حالت با ثبات‌تری می‌رسد. بنابراین می‌توان با دادن یک ضریب کاهشی ثابت به برآوردها که این ضریب بایستی در مطالعات بعدی برآورد گردد تا حدودی اربیبی حاصل شده را اصلاح نمود. به‌طور تقریبی برآوردهای ناریبی را می‌توان به‌دست آورد.

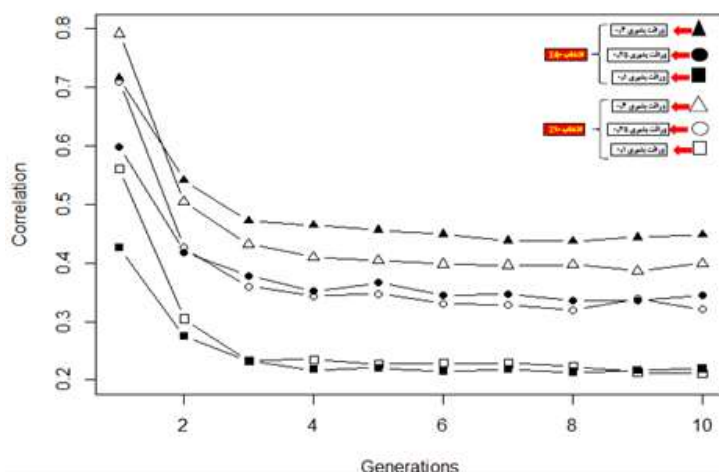
میزان تغییر در میزان اربیبی در توزیع نرمال (راست) از نسل اول تا نسل دوم برای سناریو SP50 به ترتیب ۰/۴۲، ۰/۴۹ و ۰/۵۵ و برای سناریو SP10 به ترتیب ۰/۲۷، ۰/۳۶ و ۰/۴۲ در صفات با وراثت‌پذیری ۰/۱، ۰/۲۵ و ۰/۴۰ به‌دست آمد. این میزان تغییر برای توزیع گاما (چپ) به ترتیب ۰/۷۳، ۰/۶۶ و ۰/۶۰ درصد برای سناریو SP50 و ۷۷، ۸۲ و ۷۴ درصد برای سناریو SP10 در صفات با وراثت‌پذیری ۰/۱، ۰/۲۵ و ۰/۴۰ کاهش می‌یابد. کاهش مربوط به نسل ۴ به نسل ۱۰ به ترتیب فقط ۲، ۳، ۴، ۴ و ۴ درصد برای توزیع نرمال و تقریباً به‌همین میزان برای توزیع گاما ارائه شده است. با توجه به میزان اربیبی و استفاده از مقایسه دو توزیع نرمال و گاما، این توزیع‌های آماری اثر چندانی در میزان و نتایج اربیبی نداشت.

روند همبستگی (صحت) انتخاب در ارزش اصلاحی واقعی
و ارزش اصلاحی ژنومی در طی نسل‌های متوالی: در شکل ۳ روند

Correlations of TBVs and GEBVs over generations



Correlations of TBVs and GEBVs over generations



شکل ۳: مقایسه همبستگی ارزش‌های اصلاحی واقعی و ارزش‌های اصلاحی پیش‌بینی شده در ۳ صفت با وراثت‌پذیری ۰/۱ (مربع)، ۰/۲۵ (دايره) و ۰/۴ (مثلث) با شدت انتخاب ۱۰ درصدی (کاراکترهای توخالی) و ۵۰ درصدی (کاراکترهای توپر) در توزیع‌های آماری نرمال (راست) و گاما (چپ)

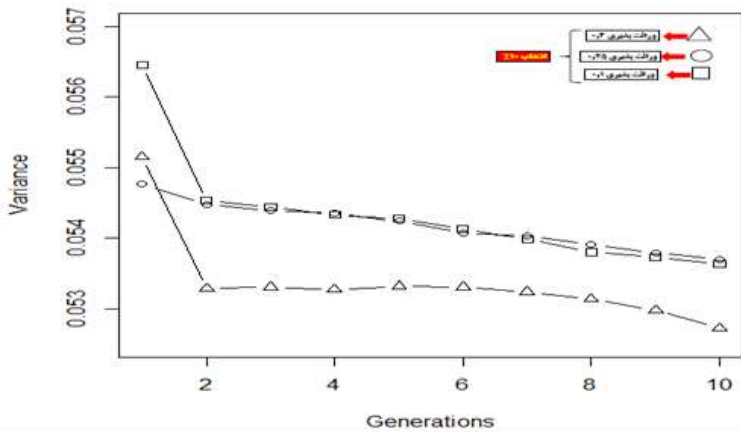
در یک شرایطی به حالت ثابتی می‌رسد و دیگر تغییر پیدا نمی‌کند؛ که این موضوع در نسل چهارم اتفاق می‌افتد؛ یعنی با آن سناریوهایی که انتخاب انجام شد، از نسل چهارم به بعد، تقریباً برای همه سناریوها و وراثت‌پذیری‌ها دیگر از این مرحله به بعد کاهشی در مورد معیار صحت انتخاب یا ضریب همبستگی بین برآوردها و ارزش‌های واقعی نبوده و نشان می‌دهد که اربیبی در چند نسل اول خیلی می‌تواند متغیر باشد؛ ولی هر چقدر نسل‌ها جلوتر می‌رود، میزان اربیبی و میزان کاهش در صحت انتخاب به حالت با ثبات‌تری می‌رسد و دیگر کاهش پیدا نمی‌کند. با وجود این تفاوت چندانی در میزان اربیبی به علت تفاوت در توزیع آماری اثرات مارکرها مشاهده نمی‌شود. شکل ۴، تغییرات

مقادیر عددی صحت برآورد ارزش‌های اصلاحی در نسل‌های متوالی، به تفصیل در شکل ۳ نشان داده شده است. صحت پیش‌بینی‌های ژنومی برای انتخاب ۵۰ درصد (۰/۴۲، ۰/۵۹ و ۰/۷۱) و برای انتخاب ۱۰ درصد (۰/۵۷، ۰/۷۱ و ۰/۷۹) برای صفات با وراثت‌پذیری‌های مختلف به ترتیب (۰/۱، ۰/۲۵ و ۰/۴۰) برآورد شده است. دقت و صحت پیش‌بینی‌ها با افزایش وراثت‌پذیری همان‌طور که انتظار می‌رفت، افزایش یافت و کمتر وابسته به شدت انتخاب بود. همان‌طور که در شکل ۳ دیده می‌شود، روند صحت برآورد انتخاب در نسل‌های مختلف، برای ارزش‌های اصلاحی ارائه شده است، نشان می‌دهد هر چقدر نسل‌ها جلوتر می‌رود صحت انتخاب کاهش پیدا می‌کند. منتها این کاهش،

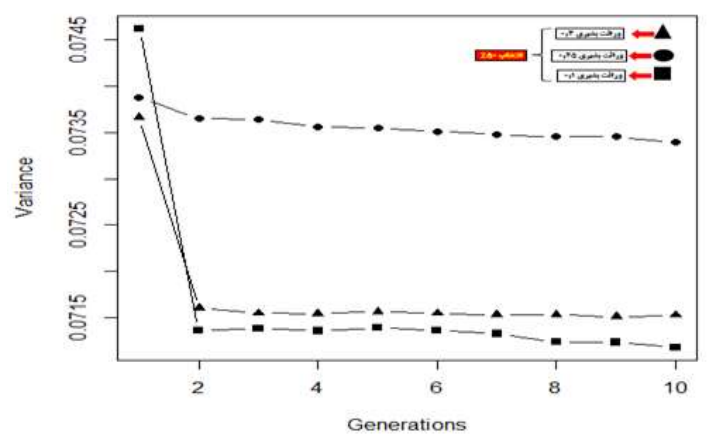
شد؛ این پدیده عمدتاً به دلیل کاهش چشمگیر واریانس ژنتیکی است که توسط محاسبات واریانس فراوانی آلی نشان داده شده است (شکل ۴). الگوی کاهش در دقت همانند ضرایب رگرسیون و همچنین برای واریانس فراوانی آلی بود و با توجه به میزان اریبی و استفاده از مقایسه دو توزیع نرمال و گاما این توزیع‌های آماری تاثیر چندانی در میزان و نتایج اریبی نداشت (شکل‌های ۲، ۳ و ۴).

واریانس فراوانی آلی در نسل‌های متوالی در جمعیت تحت پیش‌انتخاب ژنومی را نشان می‌دهد که در تمامی سناریوها روند تغییرات واریانس فراوانی آلی رو به کاهش است؛ بیش‌ترین میزان واریانس فراوانی آلی در نسل اول و کم‌ترین آن مربوط به نسل دهم پس از انتخاب می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، دقت با افزایش h^2 همان‌طور که انتظار می‌رفت افزایش یافت و کم‌تر وابسته به SI بود در حالی که انتخاب بر اساس EBV‌های بالاتر از نسل ۲ به بعد شروع

Variance of allele frequencies over generations



Variance of allele frequencies over generations

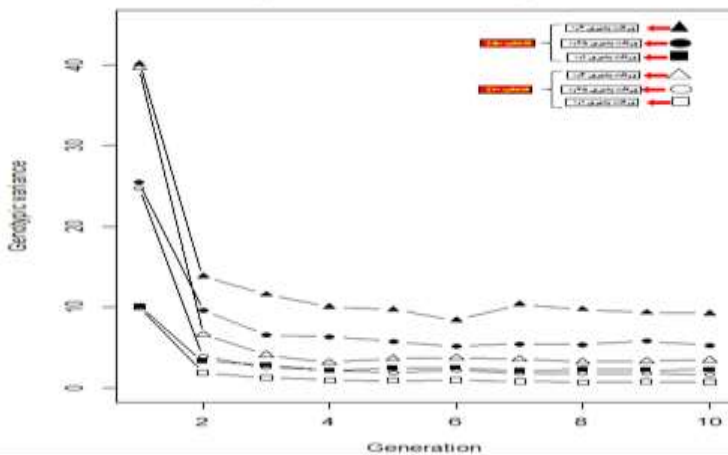


شکل ۴: روند تغییر در واریانس فراوانی‌های آلی در جمعیت تحت انتخاب در ۳ صفت با وراثت‌پذیری ۰/۱ (مربع)، ۰/۲۵ (مثلث) و ۰/۴ (دایره) با شدت انتخاب ۱۰ درصدی (کاراکترهای توخالی) و ۵۰ درصدی (کاراکترهای توپر)

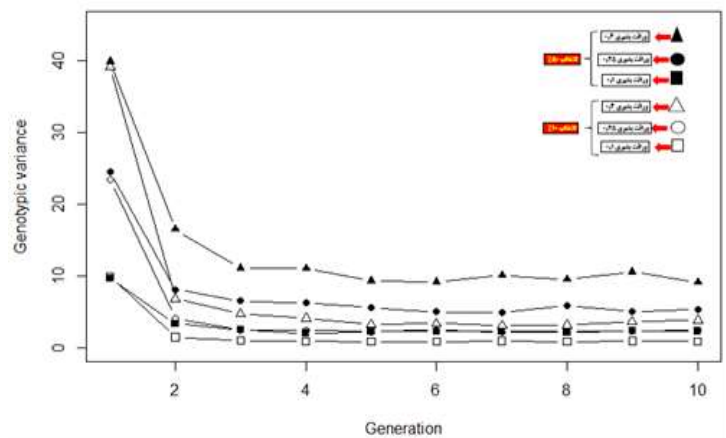
نظر ژنتیکی این مقدار کاهش پیدا می‌کند؛ هرچه بر تعداد نسل‌های انتخاب شده افزوده می‌شود، از میزان واریانس ژنتیکی کاسته می‌شود.

انتخاب ۵۰ درصدی و ۱۰ درصدی نشان می‌دهد. واریانس ژنتیکی در این جمعیت در نسل اول که انتخاب به صورت تصادفی است، در بالاترین میزان خود بوده و با شروع انتخاب حیوانات برتر از

Genotypic Variance over generations



Genotypic Variance over generations



شکل ۵: روند تغییر در واریانس‌های ژنتیکی افزایشی در طول ۱۰ نسل در جمعیت تحت انتخاب در ۳ صفت با وراثت‌پذیری ۰/۱ (مربع)، ۰/۲۵ (دایره) و ۰/۴ (مثلث) با شدت انتخاب ۱۰ درصدی (کاراکترهای توخالی) و ۵۰ درصدی (کاراکترهای توپر) در توزیع‌های آماری نرمال (راست) و گاما (چپ)

بحث

در شبیه‌سازی‌های ژنومی، برای تولید یک جمعیت پایه که شباهت ساختار ژنومی آن با جوامع کوچک مورد بحث در مباحث اصلاح نژاد قابل اعتماد باشد، باید از نظر توزیع فراوانی‌های آللی از فراوانی صفر تا فراوانی یک، دارای توزیع هم‌سانی باشد. بدین نحو که در صورتی که توزیع فراوانی‌های آللی در بازه‌های ۰/۱ رسم گردد، توزیع آماری آن‌ها شبیه توزیع یکنواخت است. البته به دلیل تفرق در جوامع کوچک، همیشه گوشه‌های توزیع فراوانی آللی در این حالت دارای فراوانی بیش‌تری از سایر بازه‌ها خواهد بود که دقیقاً با قواعد ژنتیک جمعیت می‌تواند توضیح داده شود (۱۴). ساده‌ترین کار برای بررسی جمعیت مورد مطالعه، یک نمودار از فراوانی‌های آللی است؛ اگر در یک جمعیت تعادل آللی یکنواختی برقرار نباشد، برای این که فراوانی‌های آللی یکنواخت شود، چندین نسل لازم خواهد بود تا این امر محقق شود. در مطالعه حاضر، همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، توزیع یکنواخت آلل دوم در تمامی جایگاه‌ها، در سطح کروموزومی ژنوم به خوبی شبیه‌سازی شده است؛ که نشان می‌دهد که آلل دوم در طول ژنوم دارای فراوانی تقریباً یکسان است. اهمیت این توزیع خیلی مهم است زیرا نشان می‌دهد که جمعیت در یک حالت تعادل آلل قرار داشته یعنی جمعیت در حالتی هست که تغییر در فراوانی آللی ناشی از انتخاب برای یک صفت می‌تواند عامل تعیین‌کننده ساختار ژنتیکی جامعه قلمداد شود. بنابراین، تغییرات آتی در فراوانی آللی در جمعیت تحت انتخاب، در نتیجه تغییرات عدم تعادل توزیع فراوانی آللی نبوده، بلکه در نتیجه تغییرات جدید است که در اثر عوامل جدید از جمله انتخاب به وجود آمده است. این حالت زمانی اتفاق می‌افتد که قصد داریم جمعیت تاریخی را تشکیل بدهیم و از آن، برای اهداف اصلاح نژادی استفاده کنیم. زمانی که نرم‌افزارهای شبیه‌سازی ژنومی می‌خواهند یک جمعیت را شبیه‌سازی کنند، ابتدا فراوانی آللی هر دو آلل را یکسان در نظر می‌گیرند و در طی نسل‌های متمادی، این فراوانی آللی به یک حالت تعادلی می‌رسد که بسته به جایگاه آللی ممکن است متفاوت باشند؛ ولی در حالت تعادل هست و این تعادل فراوانی آللی در شرایطی که ما شبیه‌سازی را انجام دادیم، در نسل هزارم محقق شد که در شکل ۱ برای آخرین جمعیت تاریخی (یک نسل جلوتر از انتخاب مصنوعی) آورده شده است. این امر خود می‌تواند عامل اصلی در لینکاژ نامتعادل بین قطعات کروموزومی باشد. در رابطه با میزان و پراکندگی لینکاژ نامتعادل در سطح ژنوم، همان‌طوری که در جدول ۱ قابل مشاهده است، هرچقدر فاصله بین مارکرها کم‌تر باشد، میانگین LD بالاتر است و بالعکس؛ یعنی این یک قاعده است که هرچقدر فاصله مارکر بیش‌تر باشد، امکان کراسینگ‌آور بیش‌تر

خواهد بود و وقتی که امکان کراسینگ‌آور بیش‌تر باشد، در نتیجه، پیوستگی بین مارکرها از بین می‌رود و نهایتاً میانگین LD پایین می‌آید، بنابراین، یک روند تقریباً قابل پیش‌بینی از میانگین عدم تعادل پیوستگی که در جدول ۱ ارائه شده است مشاهده گردید؛ پس از اطمینان از ساختار ژنتیکی دارای خصوصیت مشابه جوامع کنونی تحت انتخاب، می‌توان مطالعات ژنتیک جمعیت را بر روی آن‌ها انجام داد. هم‌چنان که قبلاً هم اشاره شد، هدف اصلی این مطالعه بررسی روند اربیبی برآورد ارزش‌های اصلاحی حیوانات با مقادیر واقعی ناشی از پیش‌انتخاب حیوانات برای ژنوتیپ شدن است که با ضریب رگرسیون این دو نشان داده می‌شود، فقط در سناریوهایی که وراثت‌پذیری بالاتری دارند، این مقدار کم‌تر اربیبی است و هرچقدر وراثت‌پذیری پایین‌تر باشد، این مقدار بیش‌تر اربیبی است. هرچقدر که شدت انتخاب کم‌تر باشد، یعنی انتخاب‌ها از تعداد بیش‌تری از حیوانات انتخاب می‌شوند و در نتیجه، اربیبی هم کم‌تر خواهد بود و به بالعکس هرچقدر تعداد حیوانات کم‌تری انتخاب کنید یعنی شدت انتخاب بالاتر باشد در نتیجه اربیبی بیش‌تر خواهد بود بنابراین این روند نشان می‌دهد که میزان اربیبی با شدت انتخاب نسبت مستقیم دارد، یعنی هرچه شدت انتخاب بیش‌تر باشد، اربیبی هم بیش‌تر است و با وراثت‌پذیری نسبت عکس دارد؛ یعنی هرچقدر وراثت‌پذیری بالاتر باشد، اربیبی کم‌تر و هرچقدر وراثت‌پذیری پایین‌تر باشد اربیبی بیش‌تر است که با نتایج سایر محققین هم‌انگهی دارد (۹، ۱۶، ۱۷). همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، هرچه میزان وراثت‌پذیری یک صفت کم‌تر باشد، میزان اربیبی ناشی از پیش‌انتخاب بیش‌تر است؛ علاوه بر این، هرچه شدت انتخاب در یک جمعیت بیش‌تر باشد، میزان اربیبی بیش‌تر خواهد بود. نتایج حاصل از این مطالعه با مطالعات قبلی در این رابطه مطابقت دارد (۹، ۱۶). برای مطالعه دقیق‌تر، نتایج روند اربیبی ناشی از انتخاب که ضریب رگرسیون ارزش‌های TBVS بر GEBVS در شکل ۲ ارائه شده است. این ضریب رگرسیون در حالتی که ناریب باشد، باید یک مقداری در حدود عدد یک باشد، یعنی میزان برآوردها همان‌قدر تغییر کند که میزان واقعی ارزش‌های اصلاحی هست؛ ولی متأسفانه در نتیجه انتخاب این امر محقق نمی‌شود و برآوردها معمولاً بالاتر از مقدار واقعی هستند یا "بیش‌برآوردی" می‌باشند. در نتیجه، رگرسیون ارزش‌های اصلاحی واقعی بر ارزش‌های اصلاحی تخمین زده شده کم‌تر از یک می‌شود، یعنی به‌ازای هر یک واحد تغییر در ارزش‌های اصلاحی واقعی بیش‌تر از یک واحد تغییر در ارزش‌های اصلاحی برآورد شده می‌بینیم و این عددی که برآورد می‌شود و زیر یک هست یعنی این که به‌ازای هر واحد تغییر در میزان (این عدد همان شیب خط ضریب رگرسیون هست در محور مختصات اگر ارزش‌های اصلاحی واقعی را در محور y و ارزش‌های اصلاحی تخمین زده شده

انتخاب تاثیر دارد. با توجه به این که وراثت‌پذیری، یک صفت تابعی از نسبت واریانس ژنتیکی به واریانس فنوتیپی است و در پروسه انتخاب این نسبت به دلیل کاهش واریانس ژنتیکی کاهش می‌یابد، در نتیجه باعث تفاوت برآورد وراثت‌پذیری در دو نسل متوالی شده و عامل آریبی برآوردهاست. از سوی دیگر اعمال شدت انتخاب بر یک جامعه، باعث انتخاب بخشی از یک جامعه شده و ناگفته پیداست که اجزای واریانس در یک بخش از جامعه کوچک‌تر از مقدار آن در کل جامعه پیش از انتخاب است، که این نیز خود عامل مهمی برای آریبی برآوردها می‌باشد. جالب است که هر دوی این عوامل، اثر خود را بر روی آریبی برآوردها از طریق تغییر در اجزاء واریانس اعمال می‌کنند. و این نشان‌دهنده آن است که کاهش واریانس، محرک اصلی برای برآورد آریبی ارزش‌های اصلاحی است و با ایجاد تفاوت ساختاری از نظر ژنتیکی بین نسل والدین و نسل فرزندان، منجر به پیش‌بینی‌های آریب می‌گردد. هم‌چنان که مشاهده می‌شود، هرچقدر شدت انتخاب بیش‌تر باشد، و یا وراثت‌پذیری صفت کم‌تر باشد، در نتیجه واریانس بیش‌تر کاهش پیدامی‌کند و هرچه شدت انتخاب کم‌تر باشد، یعنی اگر ۵۰ درصد از حیوانات را به جای ۱۰ درصد انتخاب کنیم، در این صورت شدت انتخاب پایین است وقتی که شدت انتخاب پایین‌تر باشد، در نتیجه کاهش در واریانس ژنتیکی و کاهش در واریانس فراوانی آلی کم‌تر می‌شود؛ طبیعی هم هست چون هرچقدر شدت انتخاب کم‌تر باشد، فشار کم‌تری را بر روی انتخاب آوردیم و انتخاب‌هایمان خیلی شدید نیست و در نتیجه، مقدار بیش‌تری از آلل‌ها باقی می‌مانند و کم‌تر تثبیت می‌شوند؛ در نتیجه، هنوز واریانس در جمعیت وجود دارد؛ بنابراین، هرچقدر شدت انتخاب کم‌تر باشد، کاهش در واریانس ژنتیکی و کاهش واریانس فراوانی آلی کم‌تر خواهد بود. هم‌چنین هرچقدر که وراثت‌پذیری کم‌تر باشد، در نتیجه انتخاب کم‌تر موثر است. یعنی در صفاتی که وراثت‌پذیری پایینی دارند، انتخاب ژنتیکی خیلی موثر نیست، در نتیجه کاهش در واریانس فراوانی ژنتیکی هم کم‌تر می‌باشد. به همین دلیل است که در فراوانی‌های ۱۰ درصد، کاهش در واریانس کم‌تر از زمانی است که وراثت‌پذیری ۴۰ درصد است؛ یعنی حداکثر کاهش را بیش‌تر در زمانی داریم که وراثت‌پذیری بالا است، چون وراثت‌پذیری بالا دقت انتخاب‌ها را بالاتر می‌برد و در نتیجه، واریانس بیش‌تر کاهش پیدا می‌کند یعنی حداقل واریانس را خواهیم داشت.

نتایج نشان دادند که تفاوت در توزیع آماری اثرات مارکرهای ژنتیکی در دو توزیع نرمال و گاما اثر چندانی بر میزان و روند آریبی نداشته و روند آریبی برآورد ارزش‌های اصلاحی در هر دو توزیع دارای تشابه زیادی است. بررسی روند آریبی در نسل‌های متوالی، متاثر از پیش‌انتخاب ژنومی در تحقیق حاضر، نشان داد که فقط حدود ۴ نسل کافی است تا تعادل جهش-تفرق در جمعیت به نقطه‌ای برسد

را در محور xها قرار دهیم) ارزش‌های اصلاحی واقعی، بیش‌تر از یک واحد تغییر در ارزش‌های اصلاحی تخمین زده شده مشاهده می‌شود. در نتیجه، شیب خط کم‌تر از یک می‌شود این ضریب رگرسیون کم‌تر از یک خواهد بود و هم‌چنان که مشاهده می‌شود در همه سناریوها، این ضریب رگرسیون کم‌تر از یک است یعنی پیش‌بینی‌ها، بالاتر از واقعیت است. در مطالعه‌ای که در سال‌های گذشته انجام گرفته به خوبی نشان داده شده است که کاهش دقت پیش‌بینی‌های ژنومی نتیجه انتخاب است (۱۸). به نظر می‌رسد محرک اصلی چنین الگوهایی، واریانس ژنتیکی در هر نسل است (شکل ۵). کاهش واریانس ژنتیکی، منجر به کاهش وراثت‌پذیری خواهد شد. از آن‌جاکه انتخاب بر روی اجزای واریانس تاثیر می‌گذارد، در نتیجه تخمین وراثت‌پذیری که ترکیبی از اجزای واریانس در جمعیت تحت انتخاب می‌باشد بایستی با دقت بالاتری مورد توجه قرار گیرد (۱۹). علاوه بر این روش‌های برآورد ارزش‌های اصلاحی می‌تواند بر میزان آریبی تاثیرگذار باشد که در بین روش‌های آماری روش تک مرحله‌ای GBLUP از این نظر مناسب‌تر است (۱۹). در یک مطالعه جدید نشان داده شد که برآوردهای ارزش اصلاحی به صورت GBLUP تک مرحله‌ای، آریبی را کاهش داده و صحت پیش‌بینی را افزایش می‌دهد (۳). در خصوص روند آریبی نتایج این مطالعه نشان داد که کاهش ارزش‌های اصلاحی ژنومی را می‌توان با استفاده از یک پارامتر با ضریب دادن اصلاح کرد و به حرکت مجدد آریبی در نسل ۴ به بعد کمک نمود. برای بررسی روند تغییرات اجزای واریانس که عامل اصلی تغییر ساختار جمعیت می‌باشد، ابتدا روند تغییرات واریانس ژنتیکی در جمعیت تحت انتخاب مطالعه گردید (شکل ۲). هم‌چنان که ملاحظه می‌شود، تغییرات فراوانی آلی همان روندی را طی می‌کند که در روند تغییرات آریبی و در تغییرات همبستگی برآوردهای ارزش‌های اصلاحی با مقادیر واقعی مشاهده شد. این شکل نشان می‌دهد که آریبی در برآوردها و کاهش صحت انتخاب، تابعی از تغییر واریانس فراوانی آلی و به تبع آن، تغییر در واریانس ژنتیکی و فنوتیپی در جامعه تحت انتخاب می‌باشد. کاهش واریانس فراوانی آلی در جایگاه‌های ژنومی، زمانی که یک جمعیت تحت انتخاب قرار می‌گیرد به اثر بولمر معروف است و موضوعی شناخته شده در ژنتیک جمعیت است (۲۰، ۲۱). اثر بولمر اثری هست که باعث کاهش واریانس در نتیجه انتخاب می‌شود. می‌توان نتیجه گرفت که هر منبعی که منجر به تغییر مولفه‌های واریانس و وراثت‌پذیری شود، بر برآورد پیش‌بینی‌های ارزش‌های اصلاحی اثر می‌گذارد. هم‌چنین تاثیر وراثت‌پذیری در شدت انتخاب معین نشان داد که در صفات با وراثت‌پذیری بالاتر برآوردها بهبود یافته و آریبی کاهش می‌یابد. نکته جالب توجه این است که تفاوت در شدت انتخاب به همان میزان بر روی میزان آریبی برآورد ارزش‌های اصلاحی موثر است که شدت

4. **VanRaden, P., 2009.** Invited review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *Journal of dairy science*. 92(1): 16-24.
5. **Rahbar, R., 2020.** Effect of age at first calving (AFC) on yield, variance components and genetic trend of productive traits of Holstein cows in Isfahan province. *Journal of Animal Environmental*. 11(4): 53-60. (In Persian)
6. **Robinson, G.K., 1991.** That BLUP is a good thing: the estimation of random effects. *Statistical science*. 6(1): 15-32.
7. **Patry, C. and Ducrocq, V., 2011.** Evidence of biases in genetic evaluations due to genomic preselection in dairy cattle. *Journal of dairy science*. 94(2): 1011-1020.
8. **VanRaden, P.M., 2008.** Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. *J. Dairy Sci*. 91: 4414-4423.
9. **Vitezica, Z., 2011.** Bias in genomic predictions for populations under selection. *Genetics Research*. 93(5): 357-366.
10. **Ehsani, A., Janss, L. and Christensen, O., 2011.** Effects of selective genotyping on genomic prediction. In *World Congress on Genetic Applied to Livestock Production Abstract*.
11. **Sargolzaei, M. and Schenkel, F.S., 2009.** QMSim: a large scale genome simulator for livestock. *Bioinformatics*. 25(5): 680-681.
12. **Henderson, C.R., 1975.** Best Linear Unbiased Estimation and Prediction under a Selection Model. *Biometrics*. 31(2): 423-447.
13. **Reverter, A., 1994.** Technical note: detection of bias in genetic predictions. *Journal of Animal Science*. 72(1): 34-37.
14. **Falconer, D.S., 1996.** *Introduction to Quantitative Genetics*. Prentice Hall, Harlow, England.
15. **Zargarian, B., Amin Afshar, M., Saatchi, M. and Noushtari, A., 2010.** Effect of increasing the density of the markers on the accuracy of predicted breeding values genomic. *Journal of Animal Environmental*. 2(1): 37-44. (In Persian)
16. **Hsu, W.L., Garrick, D.J. and Fernando, R.L., 2017.** The accuracy and bias of single-step genomic prediction for populations under selection. *G3: Genes, Genomes, Genetics*. 7: 2685-2694.
17. **Zhao, Y., Gowda, M., Longin, F.H., Würschum, T., Ranc, N. and Reif, J.C., 2012.** Impact of selective genotyping in the training population on accuracy and bias of genomic selection. *Theoretical and Applied Genetics*. 125(4): 707-713. <https://doi.org/10.1007/s00122-012-1862-2>.
18. **Bijma, P., 2012.** Accuracies of estimated breeding values from ordinary genetic evaluations do not reflect the correlation between true and estimated breeding values in selected populations. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 129(5): 345-358.
19. **Cesarani, A., Pocrnic, I., Macciotta, N.P.P., Fragomeni, B.O., Misztal, I. and Lourenco, D.A.L., 2019.** Bias in heritability estimates from genomic restricted maximum likelihood methods under different genotyping strategies. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 136: 40-50.
20. **Bulmer, M.G., 1976.** The effect of selection on genetic variability. *Genetic Research*. 28: 101-117.
21. **Van Grevenhof, E.M., Van Arendonk, J.A. and Bijma, P., 2012.** Response to genomic selection: The Bulmer effect and the potential of genomic selection when the number of phenotypic records is limiting. *Genetics Selection Evolution*. 44(1): 26.

که انتخاب، اثر چندانی بر تفاوت واریانس در نسل‌های بعدی نداشته باشد و اصطلاحاً مقدار اریبی در یک ارزش عددی ثابت باقی بماند. بنابراین، با یافتن یک ضریب عددی مناسب برای هر جمعیت، می‌توان برآوردهای ارزش‌های اصلاحی حیوانات را مجدداً به صورت ناریب محاسبه نمود. البته مطالعه حاضر براساس داده‌های شبیه‌سازی شده بوده و ممکن است یافته‌های فوق در جمعیت‌های واقعی متفاوت باشد؛ همان‌گونه که در مطالعات پیشین نیز علت اصلی اریبی ناشی از انتخاب به دلیل تفاوت واریانس ژنتیکی و فنوتیپی بین نسل والدین و نسل فرزندان اعلام شده بود، در مطالعه حاضر نیز این مهم با محاسبه تغییرات اجزاء واریانس در طول نسل‌های متوالی و رسم شکل‌های مربوطه به وضوح نشان داده شد و تایید گردید. بررسی روند اریبی نشان داد که در انتخاب ژنومی، به دلیل دستیابی به ژنوم، تعداد بسیار بیشتری کاندیدای انتخاب و انجام عمل انتخاب در یک حوزه جمعیتی بزرگ‌تر، امکان انتخاب حیوانات برتر بدون کاهش قابل ملاحظه در واریانس ژنتیکی در نسل‌های متوالی می‌تواند محقق شود و این امر می‌تواند به ثابت ماندن میزان عددی اریبی ناشی از انتخاب کمک نماید. نتیجه‌گیری نهایی هم می‌تواند این باشد که در انتخاب ژنومی، اریبی در نسل اول و دوم، بسیار بیش‌تر از انتخاب معمول می‌باشد، به دلیل این که دقت انتخاب بالا است و انتخاب براساس ارزش‌های ژنتیکی و ارزش‌های ژن‌ها اتفاق می‌افتد، در نتیجه، در سال‌های اول و نسل‌های اول، شدت اریبی زیاد است، ولی به همان میزان که شدت اریبی در سال‌های اول زیاد هست با سرعت بیش‌تری هم به ثبات می‌رسد و پس از آن در همین حالت با ثبات باقی خواهد ماند. با این همه نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر فقط براساس داده‌های شبیه‌سازی بوده و به نظر نمی‌رسد در دنیای واقعی تغییرات در اجزاء واریانس کاملاً مطابق یافته‌های مشاهده شده در این مطالعه باشد و با توجه به میزان اریبی و استفاده از مقایسه دو توزیع نرمال و گاما این توزیع‌های آماری اثر چندانی در میزان و نتایج اریبی نداشت.

منابع

1. **Villumsen, T.M. and Janss, L., 2009.** Bayesian genomic selection: the effect of haplotype length and priors. *BMC Proc* 3. Supplement. 1: 11-38.
2. **Meuwissen, T.H.E., Hayes, B.J. and Goddard M.E., 2001.** Prediction of Total Genetic Value Using Genome Wide Dense Marker Maps. *Genetics*. 157(4): 1819-1829.
3. **Gowane, G.R., Lee, S.H., Clark, S., Moghaddar, N., AlMamun, H.A. and Van der Werf, J.H.J., 2019.** Effect of selection and selective genotyping for creation of reference on bias and accuracy of genomic prediction. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 136: 390-407.