

اللَّهُمَّ ارْحَمْنا

ژنتیک و سلامت میگو

ارائه دهنده:

دکتر محمدمهدی سیمرونی

شهریور ۱۴۰۵

نقش ژنتیک میزبان در مقاومت، تحمل بیماری و اصلاح نژاد

کلیدواژه‌ها:

Host Genetics ➡

Disease Resistance ➡

WSSV ➡

AHPND ➡

Genomics ➡

Genomic Selection ➡

چرا ژنتیک سلامت میگو مهم است؟

Disease outcome = Host × Pathogen × Environment

دو میگو با:

✓ محیط مشابه

✓ تغذیه مشابه

✓ تراکم مشابه

✓ مواجهه با یک پاتوژن

ممکن است پاسخ‌های کاملاً متفاوتی داشته باشند.

چه مقدار از این تفاوت ناشی از ژنتیک میزبان است؟

در بسیاری از صفات سلامت، تفاوت ژنتیکی قابل اندازه‌گیری وجود

دارد؛ اما مقدار آن به بیماری، جمعیت، فنوتیپ و شرایط آزمایش

وابسته است

مفهوم سلامت در میگو

سلامت را نباید فقط با Survival تعریف کرد.

Health phenotype

- Survival
- Disease resistance
- Disease tolerance
- Viral/bacterial load
- Growth under infection
- Recovery
- Immune response
- Stress tolerance
- Reproductive performance

تغییر پارادایم:

Dead/Alive

Quantitative disease phenotype

SPF $\neq$ SPR $\neq$ SPT $\neq$ Disease Resistant

❖ SPF : Specific Pathogen Free

عاری از پاتوژن‌های مشخص در شرایط تعریف‌شده.

❖ SPR — Specific Pathogen Resistant

دارای ظرفیت ژنتیکی بالاتر برای مقاومت در برابر پاتوژن مشخص.

❖ Resistance

کاهش احتمال عفونت، تکثیر یا اثر پاتوژن.

❖ Tolerance

توانایی حفظ بقا و عملکرد علی‌رغم وجود عفونت.

نکته کلیدی

SPF بودن به معنی مقاوم بودن ژنتیکی نیست. این تفکیک برای برنامه‌های اصلاح نژاد بسیار مهم است

سیستم ایمنی میگو

میگو فاقد سیستم ایمنی تطبیقی کلاسیک مهره‌داران است و دفاع آن عمدتاً بر **innate immunity** متکی است.

اجزای مهم:

Pattern Recognition Receptors ➤

Toll pathway ➤

IMD pathway ➤

JAK/STAT ➤

RNA interference ➤

Prophenoloxidase system ➤

Antimicrobial peptides ➤

Phagocytosis ➤

Encapsulation ➤

Apoptosis ➤

نتیجه:

تنوع ژنتیکی در اجزای این شبکه می‌تواند بر تفاوت پاسخ افراد و خانواده‌ها به بیماری اثر بگذارد.

محور Host–Pathogen Interaction

- Host genotype
- Recognition of pathogen
- Innate immune signaling
- Viral/bacterial replication
- Immune damage / tissue damage
- Survival / mortality

نکته کلیدی

ژن‌ها معمولاً به صورت منفرد عمل نمی‌کنند؛ بلکه شبکه‌ای از ژن‌ها و مسیرهای مولکولی **phenotype** نهایی را شکل می‌دهند.

بیماری‌های مهم از دیدگاه ژنتیک

➤ Bacterial diseases

- ✓ AHPND
- ✓ *Vibrio parahaemolyticus*
- ✓ *Vibrio* spp سایر

➤ Viral diseases

- ✓ WSSV
- ✓ TSV
- ✓ IHHNV
- ✓ IMNV
- ✓ DIV1

هدف اصلاح ژنتیکی

Disease-free shrimp

نه صرفاً:

Disease-resilient shrimp

بلکه:

WSSV ؛ مطالعه موردی اصلی (White Spot Syndrome Virus)

یکی از مهم ترین عوامل خسارت اقتصادی در صنعت میگوی پرورشی.

در یک مطالعه روی ۱۵۰ خانواده و حدود
۱۵,۰۰۰ میگو، تفاوت معنی دار مقاومت
بین خانواده ها مشاهده شد و خانواده های
مقاوم تر **viral load** پایین تری داشتند.

چرا WSSV برای ژنتیک مناسب است؟

➤ فنوتیپ قابل اندازه گیری: survival

➤ امکان challenge test

➤ تفاوت معنی دار بین خانواده ها

➤ امکان اندازه گیری viral load

➤ وجود شواهد وراثت پذیری

آیا مقاومت به WSSV ارثی است؟

Heritability ➡

در مطالعات مختلف، برآورد وراثت پذیری WSSV resistance متغیر بوده است.

➡ یک مطالعه نشان داد:

❖ در مراحل اولیه عفونت: وراثت پذیری متوسط

❖ در مراحل دیرتر: کاهش شدید وراثت پذیری

❖ مقادیر تبدیل شده در آن مطالعه حدود ۰.۰۱ تا ۰.۳۱ گزارش شد.

نکته مهم:

Heritability یک عدد ثابت برای "مقاومت به WSSV" نیست.

به موارد زیر وابسته است:

- Challenge method
- Population
- Age
- Virulence
- Environmental conditions
- Phenotype definition
- Statistical model

یک نتیجه بسیار مهم درباره Phenotype

- اگر مقاومت را به صورت: **Survival at day 15** اندازه گیری کنیم، ممکن است **genetic signal** ضعیف باشد.
- اما اگر **Early survival / survival time** را اندازه گیری کنیم، ممکن است مؤلفه ژنتیکی آشکارتری مشاهده شود.
- در مطالعه **WSSV**، همبستگی ژنتیکی بین زمانهای مختلف بقا بسیار بالا گزارش شد، در حالی که وراثت پذیری در مراحل دیرتر کاهش یافت.

پیام:

**Phenotype design is as important
as genotype measurement**

Resistance در برابر Tolerance Resistance

➤ **Resistance:** کاهش بار پاتوژن یا جلوگیری از استقرار/تکثیر آن.

➤ **Tolerance:** کاهش خسارت ناشی از پاتوژن بدون الزاماً کاهش بار پاتوژن.

➤ مثال مفهومی:

➤ **Shrimp A: Low viral load → survives**

➤ **Shrimp B: High viral load → survives**

➤ این دو الزاماً دارای یک مکانیسم ژنتیکی نیستند.

نتیجه:

در برنامه اصلاحی باید مشخص کنیم برای چه چیزی انتخاب می‌کنیم؟

- Resistance?
- Tolerance?
- Survival?
- Viral load?

رابطه رشد و مقاومت بیماری

یکی از نگرانی‌های اصلاح نژاد:

➤ آیا انتخاب برای Growth باعث کاهش Disease Resistance می‌شود؟

پاسخ قطعی و عمومی وجود ندارد.

➤ در یک مطالعه WSSV، همبستگی‌های ژنتیکی رشد و مقاومت در برخی مراحل منفی گزارش شدند، اما رابطه کلی پیچیده و وابسته به مرحله و روش اندازه‌گیری بود.

بنابراین:

Growth-only breeding

ممکن است کافی نباشد.

هدف بهتر:

Multi-trait breeding objective

از Genomics تا Phenotypic Selection

Mass selection

Family selection

BLUP / EBV

Marker-Assisted Selection

Genomic Selection

➡ نسل اول:

➡ نسل دوم:

➡ نسل سوم:

➡ نسل چهارم:

➡ نسل پنجم:

نسل آینده

Multi-omics + AI + Precision Breeding

QTL و GWAS

➡ **GWAS:** Genome-Wide Association Study

➡ هدف:

شناسایی ارتباط بین SNPs و Disease phenotype

➡ **QTL:** Quantitative Trait Loci

➡ مناطق ژنومی مرتبط با صفات کمی.

Association $\neq$ Causation

اما:

یک **SNP** مرتبط با مقاومت الزاماً **SNP** علی نیست.

بنابراین **validation** در جمعیت‌های مستقل ضروری است.

Candidate Genes

برخی مسیرها و ژنهای مورد مطالعه در پاسخ ضدپاتوژنی میگو شامل:

- ❖ Toll-related genes
- ❖ IMD pathway
- ❖ Interferon regulatory factors
- ❖ Antilipopolysaccharide factors
- ❖ C-type lectins
- ❖ Apoptosis-related genes
- ❖ Antimicrobial peptides
- ❖ Antioxidant pathways

❖ مطالعات **transcriptomic** نیز تغییرات گسترده بیان ژن پس از عفونت **WSSV** را نشان داده‌اند؛ برای نمونه در یک مطالعه، صدها ژن **upregulated** و **downregulated** شناسایی شدند.

مثال: IRF و مارکر مولکولی

یکی از مطالعات، یک polymorphic SSR5 در ناحیه UTR ژن LvIRF را بررسی کرد. گزارش شد که:

- ↪ الگوی کوتاه‌تر تکرار CT با مقاومت بیشتر به WSSV/DIV1 همراه بود.
- ↪ الگوی طولانی‌تر با تحمل بالاتر نسبت به *Vibrio parahaemolyticus* همراه بود.
- ↪ صفات مشاهده‌شده در نتاج نیز قابل انتقال بودند.

اما:

این نتیجه باید در جمعیت‌های مستقل و
شرایط مختلف اعتبارسنجی شود

Genomic Selection چیست؟

➡ در **genomic selection** به جای استفاده از یک یا چند مارکر هزاران تا میلیون‌ها **SNP** در سراسر ژنوم استفاده می‌شود.

❖ هدف:

➡ **GEBV: Genomic Estimated Breeding Value**

یعنی:

پیش‌بینی ارزش ژنتیکی یک فرد بر اساس کل اطلاعات ژنومی.

چرا GS برای مقاومت بیماری جذاب است؟

➤ **مشکل:** برای تعیین مقاومت، باید میگو را در معرض پاتوژن قرار دهیم اما نمی‌خواهیم: Elite breeder را بکشیم.

➤ **راهکار:**

➤ Elite candidate → Genotyping

➤ **در کنار:**

➤ Sib group → Disease challenge

سپسی:

Phenotype of relatives + genotype of candidate



GEBV



انتخاب والدین مقاوم‌تر

شواهد Genomic Selection در WSSV

➤ مطالعات genomic selection در *L. vannamei* نشان داده‌اند که استفاده از اطلاعات ژنومی می‌تواند پیش‌بینی مقاومت به WSSV را نسبت به pedigree-based approaches بهبود دهد.

➤ در یک مطالعه جدیدتر:

➡ حدود ۱,۰۱۷ فرد

➡ ۲۰ خانواده

➡ حدود ۱۸ میلیون SNP باکیفیت

➡ مقایسه pBLUP، GBLUP و ssGBLUP انجام شد.

مدل‌های ژنومی دقت پیش‌بینی مقاومت WSSV را نسبت به مدل pedigree-based افزایش دادند.

مرحله بعدی AHPND (Acute Hepatopancreatic Necrosis Disease)

➤ عامل مهم:

➤ *Vibrio parahaemolyticus* حامل عوامل بیماری‌زایی مرتبط با Pir toxins .

➤ سؤال:

➤ آیا می‌توان برای AHPND نیز breeding resistance انجام داد؟

➤ شواهد جدید پاسخ امیدوارکننده‌ای ارائه می‌کنند.

➤ یک مطالعه منتشر شده در ۲۰۲۵ نشان داد که ssGBLUP و ssBR نسبت به PBLUP بهبود پیش‌بینی مقاومت AHPND را نشان دادند.

نتیجه:

Genomic selection

فقط برای بیماری‌های ویروسی مطرح نیست.

Genotype × Environment (G × E)

Farm A → excellent

Farm B → average باشد.

➤ یک ژنوتیپ ممکن است در

➤ ولی در

➤ عوامل:

❖ Temperature

❖ Salinity

❖ Oxygen

❖ Ammonia

❖ Density

❖ Feed

❖ Pond management

❖ Pathogen pressure

➤ می توانند phenotype ژنتیکی را تغییر دهند.

شواهد جدید درباره $G \times E$

یک متاآنالیز در سال ۲۰۲۴، نتایج ۳۲ مطالعه $G \times E$ در اصلاح نژاد میگو را بررسی کرد.

Genetic correlation Growth:

➤ $r_g = 0.72 \pm 0.05$

Survival:

➤ $r_g = 0.58 \pm 0.07$

همچنین $G \times E$ حدود

➤ growth در variation از 6.42%

➤ survival در variation از 7.13%

پیام:

انتخاب برای survival در یک محیط
الزاماً بهترین انتخاب برای محیط دیگر
نیست.

را در مجموعه مطالعات ANOVA توضیح داد.

سه گانه Genotype × Environment × Pathogen

❖ Genotype

❖ Environment

❖ Pathogen



✓ Disease phenotype

این مدل احتمالاً واقع بینانه تر از مدل ساده: Gene → Disease resistance است.

مثال:

یک خانواده ممکن است:

* در ۲۸ °C مقاوم باشد

* در ۳۲ °C حساس تر شود

* در شوری بالا رفتار متفاوتی نشان دهد.

بنابراین

breeding program

باید تا حد امکان

target production environment

را نمایندگی کند.

Microbiome و ژنتیک میزبان Host genetics

- ❖ Host genetics
- ❖ Microbiome
- ❖ Immune system
- ❖ Pathogen
- ❖ Environment

در آینده، سلامت میگو احتمالاً با یک مدل چندلایه بررسی خواهد شد:

Host Genome + Microbiome + Environment + Pathogen

سؤال پژوهشی مهم

آیا می‌توان genotype هایی را انتخاب کرد که microbiome پایدارتر و مقاوم‌تر در برابر dysbiosis داشته باشند؟

برخی اصطلاحات مهم

- Multi-omics Genomics
- Transcriptomics
- Proteomics
- Metabolomics
- Microbiomics

چه تفاوت ژنتیکی وجود دارد؟

کدام ژن‌ها فعال‌اند؟

کدام پروتئین‌ها تغییر کرده‌اند؟

چه مسیرهای متابولیکی تغییر کرده‌اند؟

چه جامعه میکروبی وجود دارد؟

Integrated Disease Biology

هدف:

Variant → Gene → Pathway → Phenotype → Breeding value

Biomarker Development

یک مسیر پیشنهادی:

SNP → Gene expression → Protein → Immune pathway → Disease phenotype → Biomarker

اما:

Candidate biomarker $\neq$ Validated biomarker

اعتبارسنجی باید در:

* جمعیت مستقل

* نسل مستقل

* محیط متفاوت

* challenge متفاوت انجام شود.

اصلاح نژاد چند صفتی

➡ **Breeding objective** نباید فقط **Growth** باشد.

بلکه:

➤ **Selection Index**

➤ **Growth**

➤ **Disease resistance**

➤ **Survival**

➤ **Feed efficiency**

➤ **Environmental robustness**

➤ **Reproductive performance**

هدف نهایی:

Balanced genetic gain

چالش‌های اصلی

1. Polygenic architecture

مقاومت اغلب حاصل اثر تعداد زیادی ژن است

2. Phenotype definition Survival

به تنهایی کافی نیست

3. $G \times E$

نتایج یک محیط الزاماً قابل تعمیم نیست

4. $G \times \text{Pathogen}$

مقاومت به یک پاتوژن الزاماً مقاومت به پاتوژن دیگر نیست

5. Inbreeding

انتخاب شدید بدون مدیریت تنوع ژنتیکی خطرناک است

6. Trade-offs

رشد، بقا، مقاومت و تولیدمثل ممکن است روابط ژنتیکی پیچیده‌ای داشته باشند

رشد، بقا، مقاومت و تولیدمثل ممکن است روابط ژنتیکی پیچیده‌ای داشته باشند.

نقشه راه پیشنهادی برای ایران

Iranian Shrimp Genetic Health Program

- مرحله ۱: ایجاد و شناسایی جمعیت‌های پایه
- مرحله ۲: **Genotyping** و ایجاد بانک اطلاعات ژنومی
- مرحله ۳: ثبت **pedigree** و **phenotype** استاندارد
- مرحله ۴: **Challenge test** استاندارد برای **WSSV + AHPND** + سایر بیماری‌های اولویت‌دار
- مرحله ۵: برآورد **Heritability + Genetic correlations + G×E**
- مرحله ۶: اجرای **Genomic Selection**
- مرحله ۷: انتخاب همزمان **Growth + Disease Resistance + Survival**
- مرحله ۸: ارزیابی در مزارع واقعی **National Disease-Resilient Shrimp Breeding Program**

جمع‌بندی نهایی

پنج پیام اصلی:

۱. سلامت میگو دارای مؤلفه ژنتیکی است.
۲. مقاومت به بیماری یک صفت پیچیده و اغلب چندژنی است.
۳. SPF بودن با **Disease Resistance** یکسان نیست.
۴. **Genomic Selection** می‌تواند انتخاب برای صفات دشوار مانند مقاومت به **WSSV** و **AHPND** را دقیق‌تر و کارآمدتر کند.
۵. آینده اصلاح نژاد میگو: **Environment + Microbiome + Genomics + Genetics + AI**

پیام کلیدی

«آینده سلامت میگو فقط در حذف پاتوژن نیست؛

در پرورش میگوی است که از نظر ژنتیکی

برای مواجهه با پاتوژن آماده‌تر باشد.»

با تشکر از توجه
شما

