



دانشگاه فردوسی مشهد
دانشکده کشاورزی
گروه علوم دامی

پایان نامه دکتری

مطالعات شبیه سازی ژنومی و بررسی آنها با استفاده از مدل شبکه عصبی مصنوعی

کریم نوبری

خرداد ماه ۹۱



دانشگاه فردوسی مشهد
دانشکده کشاورزی
پایان نامه کارشناسی ارشد

مطالعات شبیه سازی ژنومی و بررسی آنها با استفاده از مدل شبکه عصبی مصنوعی

کریم نوبری

استادان راهنما

دکتر علی اصغر اسلمی نژاد

دکتر محمد رضا نصیری

استادان مشاور

دکتر مجتبی طهمورث پور

دکتر علی اسماعیلی زاده کشکوئیه

اسفند ۱۳۹۰



از این رساله دکتری توسط کریم زبری دانشجوی متخ دکتری رشته علوم دامی-کرایش ژنتیک و اصلاح دام در تاریخ
لازم، هیات داوران این پایان نامه را با شماره عدد حروف و با درجه مورد تایید قرارداد ان داد.

عنوان رساله: مطالعات شیه سازی ژنومی و بررسی آنها با استفاده از شبکه مصبھی مصنوعی

سمت در هیات داوران نام و نام خانوادگی مرتبه علمی گروه موسسه / دانشگاه

امضاء

داور خارجی

داور

داور

نماینده تحصیلات تکمیلی

استاد راهنما	دکتر اسلمی نژاد	دانشیار	علوم دامی	دانشگاه فردوسی
استاد راهنما	دکتر نصیری	دانشیار	علوم دامی	دانشگاه فردوسی
استاد مشاور	دکتر طهمورث پور	دانشیار	علوم دامی	دانشگاه فردوسی
استاد مشاور	دکتر اسماعیلی زاده کشکوئیه	دانشیار	علوم دامی	دانشگاه شهید باهنر کرمان

تعهد نامه

عنوان پایان نامه: مطالعات شبیه سازی ژنومی و بررسی آنها با استفاده از مدل شبکه عصبی مصنوعی

اینجانب کریم نوبری دانشجوی دوره دکتری رشته علوم دامی گرایش ژنتیک و اصلاح نژاد دانشکده کشاورزی دانشگاه فردوسی مشهد تحت راهنمایی دکتر علی اصغر اسلمی نژاد و دکتر محمد رضا نصیری متعهد می شوم:

- نتایج ارائه شده در این پایان نامه حاصل مطالعات علمی و عملی اینجانب بوده، مسئولیت صحت و اصالت مطالب مندرج را به طور کامل بر عهده می گیرم.
- در خصوص استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد نظر استناد شده است.
- مطالب مندرج در این پایان نامه را اینجانب یا فرد دیگری به منظور اخذ هیچ نوع مدرک یا امتیازی تاکنون به هیچ مرجعی تسلیم نکرده است.
- کلیه حقوق معنوی این اثر به دانشگاه فردوسی مشهد تعلق دارد. مقالات مستخرج از پایان نامه، ذیل نام دانشگاه فردوسی مشهد (Ferdowsi University of Mashhad) به چاپ خواهد رسید.
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تاثیر گذار بوده اند در مقالات مستخرج از رساله رعایت خواهد شد.
- در خصوص استفاده از موجودات زنده یا بافتهای آنها برای انجام پایان نامه، کلیه ضوابط و اصول اخلاقی مربوطه رعایت شده است.

تاریخ

کریم نوبری

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، برنامه های رایانه ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده) به دانشگاه فردوسی مشهد تعلق دارد و بدون اخذ اجازه کتبی از دانشگاه قابل واگذاری به شخص ثالث نیست.
- استفاده از اطلاعات و نتایج این پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نیست.

چکیده

به دلیل پیچیدگی مکانیسم تاثیر عوامل ژنتیکی و غیر ژنتیکی مسئول بروز فنوتیپی صفت، منظور نمودن همه عوامل واقعی فوق در مدل کاربردی امکانپذیر نمی باشد. همچنین زمان بر و پرهزینه بودن تهیه جمعیت مناسب برای مطالعه، باعث گردیده است که از مطالعات شبیه سازی برای بررسی نحوه تاثیر برخی از شرایط بر روی نتایج مطالعات ژنومی استفاده شود. به دلیل زمان و هزینه بر بودن برخی از مطالعات شبیه سازی، مدل سازی و بسط مطالعه شبیه سازی با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی (ANN) از دیگر اهداف این تحقیق می باشد. در این تحقیق سه مطالعه شبیه سازی جهت بررسی تاثیر پارامترهای آزمایشی بر روی نتایج مطالعه ژنومی مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه شبیه سازی اول انحراف استاندارد QTL و اندازه جمعیت، فاصله مارکری میزان قدرت تشخیص QTL و صحت برآورد موقعیت و اثرات QTL را تحت تاثیر قرار داد. فواصل یک LOD پشتیبان و بیزی کوچکتر بود و درصد بیشتری از آنها موقعیت QTL را در بر داشتند. در مطالعه شبیه سازی دوم مدل شبکه عصبی مصنوعی (ANN) با R^2 برابر ۰/۹۹ و RMSE برابر ۳/۳۴ بهترین پیش بینی را نسبت به فرمولهای پیشنهاد شده ارائه داد. در مطالعه شبیه سازی سوم تاثیر برخی پارامترهای آزمایشی بر روی دقت ارزیابیهای ژنومی توسط روش GLM و ANN مدل سازی گردید. در کلیه مطالعات شبیه سازی نشان داده شد که مدل سازی ANN بهتر از دیگر روشهای مدل سازی و فرمولهای پیشنهاد شده می باشد. کلیه مطالعات شبیه سازی با استفاده از بهترین مدل ANN بسط یافته و مورد بررسی قرار گرفت. با مقایسه نتایج حاصل از مطالعات شبیه سازی اصلی و بسط یافته مشخص شد که در مطالعات بسط یافته روند تاثیر هر یک پارامترها مشابه با مطالعه اصلی می باشد و همچنین وضوح تاثیر سطوح مختلف پارامترهای آزمایشی و اثرات متقابل آنها در مطالعات بسط یافته بسیار بهتر می باشد.

کلید واژه ها: بسط مطالعه، شبکه عصبی مصنوعی، شبیه سازی، مدل سازی، مطالعه ژنومی

تشکر و قدردانی

منت خدای را عزوجل که طاعتش موجب قربت است و به شکر اندرش مزید نعمت، سپاس بی حد و حصر به درگاه ذات مقدس احدیت، آن معبود یکتا و بی همتا که در تمام مراحل زندگی انگشت اشارت و هدایتش فرا روی بوده و با استعانت از الطاف بیکرانش و به امید آرزو به توجهات او مراحل خطیر را پشت سر گذاشتم. بدینوسیله از راهنماییهای استادان راهنمایم آقایان دکتر علی اصغر اسلمی نژاد و دکتر محمد رضا نصیری کمال تقدیر و تشکر را دارم. همچنین از اشاره های اساتید مشاورم آقایان دکتر مجتبی طهمورث پور و دکتر علی اسماعیل زاده کشکوئیه کمال تشکر را دارم.

از دانشجویان گرامی آقایان مهندس امیر طاهری، داود کریمی و همه عزیزانی که بنده را در انجام تحقیق حاضر یاری نموده اند کمال تشکر و سپاسگذاری را دارم.

از مسئولین محترم اتاق کامپیوتر، سمعی و بصری نیز سپاسگذارم.

فهرست مطالب

فصل اول : کلیات

مقدمه	۱	۱-۱-			
.....					
ژنومی	۴	۲-۱-			
.....					
مکانیابی QTL با استفاده از روش رگرسیونی هالی و نات	۴	۱-۲-۱-			
.....					
برآورد قدرت تجزیه با استفاده از روش حداکثر درست نمایی	۶	۲-۲-۱-			
.....					
انتخاب	ژنومی	۷	۳-۲-۱-		
.....					
مدلسازی و بسط مطالعات شبیه سازی ژنومی با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی	۸	۳-۱-			
.....					
بیان	۹	۴-۱-			
..... مسئله					
	۱۰	۵-۱-			
..... اهداف					
مطالعات	شبه	سازی	ژنومی	۱۰	۱-۵-۱-
.....					
مکانیابی QTL با استفاده از روش رگرسیونی هالی و نات	۱۰	۱-۱-۵-۱-			
.....					

۱-۵-۱-۲- برآورد قدرت تجزیه با استفاده از روش حداکثر درست نمایی ۱۱

۱-۵-۱-۳- انتخاب ژنومی ۱۲

۱-۵-۲- مدلسازی و بسط مطالعات شبیه سازی ژنومی به کمک شبکه عصبی مصنوعی ۱۲

فصل دوم : بررسی منابع

۱-۲- مطالعات QTL در علوم دامی ۱۵

۱-۲-۱- مدل نامحدود ۱۶

۱-۲-۲- مدل محدود ۱۶

۱-۲-۱-۲- روش ژن کاندید ۱۷

۱-۲-۱-۲- روش نقشه یابی QTL ۱۷

۱-۲-۱-۲- نشانگرهای مولکولی ۱۹

۱-۲-۳- تابع های نقشه ۲۲

۱-۳-۱-۲- تابع نقشه مورگان ۲۳

۲۴	نقشه	تابع		۲-۳-۱-۲
..... هالدان				
۲۵	نقشه	تابع		۳-۳-۱-۲
..... کوسامبی				
۲۶	نشانگر	ترتیب	تجزیه	۴-۱-۲
.....				
۲۶	QTL	و	نشانگر	پیوستگی
.....				
۲۸	QTL	مکانیابی	تاریخچه	۶-۱-۲
.....				
۳۱	QTL	مکانیابی	اهداف	۷-۱-۲
.....				
۳۱	QTL	مکانیابی	آزمایشی	طرحهای
.....				
۳۲	ای	فاصله	مکانیابی	۹-۱-۲
.....				
۳۳	QTL	تجزیه	آماري	مدلهای
.....				
۳۵	QTL	تجزیه	آماري	روشهای
.....				
۳۵	نات	و	هالی	رگرسیوني
..... روش				
.....				
۳۶	دیگر	رگرسیوني	روشهای	۲-۱۱-۱-۲

۳۸ نمایی درست حداکثر روش -۳-۱۱-۱-۲

۳۸ F₂ جمعیت از استفاده با QTL مکانیابی -۱۲-۱-۲

۴۰ واقعی داده مقابل در سازی شبیه -۱۳-۱-۲

۴۱ QTL مکانیابی بر موثر آزمایشی عوامل -۱۴-۱-۲

۴۲ آماری پارامترهای -۱۵-۱-۲

۴۲ QTL مکانیابی در صحت و قدرت -۱-۱۵-۱-۲

۴۴ استراپ بوت اطمینان فاصله -۲-۱۵-۱-۲

۴۵ تجزیه قدرت -۳-۱۵-۱-۲

۴۷ دامی علوم در ژنومی ارزیابی -۲-۲

۴۷ نشانگر کمک به انتخاب -۱-۲-۲

۴۸ تعریف -۱-۱-۲-۲

۵۰	MAS	روشهای	انواع	-۲-۱-۲-۲
.....				
۵۱	MAS		مراحل	-۳-۱-۲-۲
.....				
۵۲	ژنومی		انتخاب	-۲-۲-۲
.....				
۵۴	مدلسازی	در	مصنوعی عصبی شبکه کاربرد	-۳-۲
.....				
۵۵	مصنوعی	عصبی	شبکه و مدلسازی	-۱-۳-۲
.....				
۵۷	مصنوعی	عصبی	شبکه تاریخچه	-۲-۳-۲
.....				
۵۸	شناختی	زیست	مبانی	-۳-۳-۲
.....				
۶۰	انتشار	پس	الگوریتم	-۴-۳-۲
.....				
۶۰	دامی	علوم	در مصنوعی عصبی شبکه کاربرد	-۵-۳-۲
.....				
فصل سوم : مواد و روشهای عمومی				
۶۳	مطالعه	اجرای	محل	-۱-۳
.....				
۶۳	ژنومی	مطالعات	اجرای مراحل	-۲-۳
.....				

۶۴	جمعیت	سازی	شیهه	انجام	۱-۲-۳
.....					
۶۴	F ₂ شیهه سازی جمعیت				
.....					
۶۵	پیچیده	ساختار	دارای	سازی	شیهه
.....					
۶۷	شده	سازی	شیهه	های	تجزیه داده
.....					
۶۸	نات	و	هالی	رگرسیون	مکانیابی QTL با استفاده از روش
.....					
۶۹	نمایی	درست	حداکثر	روش	مکانیابی QTL با استفاده از روش
.....					
۷۱	GBLUP	روش	از	استفاده	ارزیابی ژنومی با استفاده از روش
.....					
۷۲	ها	داده	تجزیه	از	جمع آوری نتایج حاصل از تجزیه داده ها
.....					
۷۲	موقعیت QTL				
.....					
۷۳	اثرات				
.....					
.....QTL					
۷۳	QTL	اثرات	و	موقعیت	قدرت آزمایش وصحت برآوردهای
.....					
۷۴	QTL	موقعیت	اطمینان	فاصله	۴-۳-۲-۳
.....					

۷۵ آن محاسبه فرمولهای و تجزیه قدرت -۵-۳-۲-۳

.....

۷۶ کاندید جمعیت در ژنومی و واقعی ارثی ارزش همبستگی -۶-۳-۲-۳

.....

۷۷ سناریوها بررسی از حاصل نتایج تجزیه -۳-۳

.....

۷۷ مصنوعی (ANN) عصبی شبکه بکارگیری -۴-۳

.....

۷۸ ANN از استفاده با مدل سازی -۱-۴-۳

.....

۷۸ ANN مدل ارزیابی -۲-۴-۳

.....

۷۹ ANN مدل از استفاده با آزمایش گسترش -۵-۳

.....

فصل چهارم : مطالعه شبیه سازی اول

۸۱ چکیده -۱-۴

.....

۸۳ مقدمه -۲-۴

.....

۸۴ روشها و مواد -۳-۴

.....

۸۴ F_2 جمعیت سازی شبیه -۱-۳-۴

.....

۸۴	آزمایشی	پارامترهای	۲-۳-۴
.....			
۸۵	آماري	پارامترهای	۳-۳-۴
.....			
۸۶	آن	ارزیابی و ANN مدلسازی	۴-۳-۴
.....			
۸۶	سازی	شیشه مطالعه گسترش	۵-۳-۴
.....			
۸۷	و	نتایج	۴-۴
.....			
بحث			
۸۷	آزمایش	قدرت	۱-۴-۴
.....			
۸۹	QTL	موقعیت برآورد صحت	۲-۴-۴
.....			
۹۱	QTL	اثرات برآورد صحت	۳-۴-۴
.....			
۹۳	صحت	و قدرت برای ANN مدلسازی	۴-۴-۴
.....			
۹۳	برآوردها	و صحت برای قدرت ANN بدست آمده برای قدرت آزمایش و صحت برآوردها	۵-۴-۴
.....			
۹۵	ANN	مدل از استفاده با مطالعه بسط	۶-۴-۴
.....			
۱۰۱	مختلف	روشهای حاصل از اطمینان فاصله	۷-۴-۴

.....
۸-۴-۴- در صد فاصله اطمینانهای صحیح و میانگین آنها ۱۰۳

.....
۹-۴-۴- مدل سازی و ارزیابی ANN برای درصد فاصله اطمینانهای صحیح و میانگین آنها ۱۱۰

.....
۱۰-۴-۴- بسط مطالعه برای فاصله اطمینانهای صحیح و میانگین آنها ۱۱۳

فصل پنجم: مطالعه شبیه سازی دوم

.....
۱-۵- چکیده ۱۲۳

.....
۲-۵- مقدمه ۱۲۴

.....
۳-۵- مواد و روشها ۱۲۶

.....
۱-۳-۵- توصیف داده ها و شبیه سازی ۱۲۶

.....
۲-۳-۵- پارامترهای آزمایشی و پارامتر آماری ۱۲۶

.....
۳-۳-۵- مدل سازی شبکه عصبی مصنوعی و ارزیابی ۱۲۷

.....
۴-۳-۵- ارزیابی فرمولهای محاسبه فاصله اطمینان ۱۲۸

.....
۵-۳-۵- بسط مطالعه با استفاده از مدل ۱۲۸

.....
۱۲۹ یافته بسط مطالعه نتایج تجزیه ۶-۳-۵

.....
۱۳۰ بحث و نتایج ۴-۵

.....
۱۳۰ آن ارزیابی و شبکه مدلسازی ۱-۴-۵

.....
۱۳۱ ANN مدل و فرمول مقایسه ۲-۴-۵

.....
۱۳۲ ۳-۴-۵ بسط مطالعه شبیه سازی با استفاده از مدل شبکه عصبی مصنوعی و فرمولها

.....
۱۳۶ ANN مدل استفاده از مدل بررسی نتایج حاصل از گسترش مطالعه با استفاده از مدل ANN ۴-۴-۵

.....
فصل ششم: مطالعه شبیه سازی سوم

.....
۱۴۱ چکیده ۱-۶

.....
۱۴۲ مقدمه ۲-۶

.....
۱۴۴ روشها و مواد ۳-۶

.....
۱۴۴ سازی شبیه و ها داده توصیف ۱-۳-۶

.....
۱۴۶ آماری پارامتر و پارامترهای آزمایشی ۲-۳-۶

۳-۳-۶- تجزیه آماری نتایج حاصل از شبیه سازی ۱۴۷

۴-۳-۶- مدل سازی شبکه عصبی مصنوعی و ارزیابی ۱۴۸

۵-۳-۶- مقایسه مدل آماری و مدل شبکه عصبی مصنوعی ۱۴۹

۶-۳-۶- بسط مطالعه با استفاده از روش مدل سازی منتخب ۱۴۹

۴-۶- نتایج و بحث ۱۵۰

۱-۴-۶- تجزیه مطالعه شبیه سازی با استفاده از مدل آماری ۱۵۰

۲-۴-۶- مدل سازی مطالعه شبیه سازی با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی و ارزیابی آن ۱۵۲

۳-۴-۶- مقایسه مدل آماری و شبکه عصبی ۱۵۳

۴-۴-۶- بسط مطالعه شبیه سازی به کمک مدل ۱۵۳

فصل هفتم: نتیجه گیری و بحث

۱-۷- نتیجه گیری و بحث ۱۵۷

۲-۷- ۱۶۲

پیشنهادات.....

فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱. اندازه LOD در موقعیت های ژنومی مختلف
 ۷
-
- شکل ۱-۲. ژنهای موثر بر روی برخی از صفات کیفی در موقعیت های ژنومی مختلف کروموزوم
 ۱۹
-
- شکل ۲-۲. منحنی ارتباط بین نسبت نوترکیبهای مشاهده شده و فاصله نقشه ای حاصل از تابع مورگان هالدان (۱۹۱۹)
 و
 ۲۵ کوزامبی
-
- شکل ۳-۲. موقعیت جایگاه QTL و مارکر بر روی یک کروموزوم
 ۲۷
-
- شکل ۴-۲. ترکیبات مختلف آللهای دو جایگاه پیوسته و فراوانی ترکیبات بر اساس نرخ نوترکیبی بین آنها (r)
 ۳۹
-
- شکل ۵-۲. نمایی از یک نرون (فرناندز و همکاران، ۲۰۰۶)
 ۵۶
-
- شکل ۶-۲. نرون طبیعی شامل دندریت، بدنه سلول و آکسون
 ۵۹
-
- شکل ۷-۲. اتصال نرونها در فضای سیناپسی
 ۵۹
-
- شکل ۱-۴. میانگین قدرت تشخیص QTL مطالعه اصلی و بسط یافته در ترکیب سطوح مختلف اندازه جمعیت و فاصله
 مارکری
 ۹۵
-

- شکل ۴-۲. میانگین قدرت تشخیص QTL مطالعه اصلی و بسط یافته در ترکیبات مختلف اندازه جمعیت و انحراف استاندارد
- ۹۶ QTL اثر
-
- شکل ۴-۳. میانگین صحت برآورد موقعیت QTL (سانتی مورگان) مطالعه اصلی و بسط یافته در سطوح مختلف فاصله مارکری
- ۹۷ اندازه و جمعیت
-
- شکل ۴-۴. میانگین صحت برآورد موقعیت QTL (سانتی مورگان) مطالعه اصلی و بسط یافته در ترکیبات مختلف اندازه جمعیت و انحراف استاندارد
- ۹۷ QTL استاندارد انحراف و جمعیت
-
- شکل ۴-۵. میانگین صحت برآورد اثر افزایشی مطالعه اصلی و بسط یافته در سطوح مختلف اندازه جمعیت و فاصله مارکری
- ۹۸
.....
- شکل ۴-۶. میانگین صحت برآورد اثر افزایشی مطالعه اصلی و بسط یافته در سطوح مختلف اندازه جمعیت و انحراف استاندارد
- ۹۹ اثر استاندارد
-QTL
- شکل ۴-۷. میانگین صحت برآورد اثر غالبیت مطالعه اصلی و بسط یافته در سطوح مختلف اندازه جمعیت و فاصله مارکری
- ۱۰
- شکل ۴-۸. میانگین صحت برآورد اثر غالبیت مطالعه اصلی و بسط یافته در سطوح مختلف اندازه جمعیت و انحراف استاندارد
- ۱۰ QTL اثر استاندارد
- ۱۰
-
- شکل ۴-۹. درصد فاصله اطمینانهای صحیح را در مقابل ترکیب میزان انحراف معیار اثر QTL (۰,۸ و ۰,۵ و ۰,۲) و نسبت انحراف معیار افزایشی به غالبیت (۰,۷۵ و ۰,۵ و ۰,۲) در روشهای مختلف
- ۱۰
- ۴
-

شکل ۴-۱۰. میانگین فواصل اطمینان صحیح را در مقابل ترکیب میزان انحراف معیار اثر QTL (۰,۲، ۰,۵ و ۰,۸) و

نسبت انحراف معیار افزایشی به غالبیت (۰,۲، ۰,۵ و ۰,۷۵) در روشهای مختلف ۱۰
۵

شکل ۴-۱۱. درصد فاصله اطمینانهای صحیح بدست آمده از روشهای مختلف در ترکیبات متفاوتی از انحراف معیار اثر

QTL (۰,۲، ۰,۸ و ۰,۵)، فاصله مارکری (۵ و ۱۰) و اندازه جمعیت (۳۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰) ۱۰
۶

شکل ۴-۱۲. میانگین فاصله اطمینانهای صحیح بدست آمده از روشهای مختلف در ترکیبات متفاوتی از انحراف معیار

اثر QTL (۰,۲، ۰,۸ و ۰,۵)، فاصله مارکری (۵ و ۱۰) و اندازه جمعیت (۳۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰) ۱۰
۶

شکل ۴-۱۳. میانگین فواصل اطمینان در ترکیبات مختلف مختلف انحراف استاندارد QTL، فاصله مارکری و نسبت

انحراف معیار افزایشی به غالبیت ۱۰
۷

شکل ۴-۱۴. اثر اندازه جمعیت و فاصله مارکری بر روی درصد فواصل اطمینان صحیح حاصل از روش ۱ LOD پشتیبان

در مطالعات اصلی و بسط ۱۱
۳ یافته.....

شکل ۴-۱۵. اثر فاصله مارکری و اندازه جمعیت بر روی درصد فواصل اطمینان بدست آمده از روش فاصله اطمینان

بیزی در مطالعات اصلی و بسط ۱۱
۴ یافته.....

شکل ۴-۱۶. اثر اندازه جمعیت و انحراف استاندارد اثر QTL بر روی درصد فواصل اطمینان حاصل از روش ۱ LOD

۱۱
۴

شکل ۴-۱۷. اثر پارامترهای آزمایشی فوق بر روی درصد فواصل اطمینان صحیح حاصل از روش فاصله معتبر ۱۱
۵ بیزی.....

شکل ۴-۱۸. اثر اندازه جمعیت و فاصله مارکری بر روی میانگین های فواصل اطمینان صحیح حاصل از روش یک