مدلهای غیر افزایشی

مترجم : علی روحانی نوسر
ranpico@gmail.com

مهندسی کشاورزی گرایش ژنتیک واصلاح دام دانشگاه آزاد اسلامی -واحد قائمشهر

****

دراغلب کاربردهای اصلاح نژادی؛ تنها به اثرات ژنتیکی افزایشی در ارزیابی های ژنتیکی حیوان توجه میشود. مد لهای نا محدود حیوان دراین حالت با فرض آمیزش تصادفی حیوانات همراه هستند.

هرچند به مدلهایی که توجه بیشتری به اثرات ژنتیکی غیر افزایشی داشته اند توجه خاصی میشود؛ اما کاربرد آنها بخاطر نیاز به روابط ژنتیکی غالبیت محدود شده است.(البته میتوان انهارا با ماتریس روابط ژنومی برای جوامع همخون محاسبه کرد).در مورد ماتریس روابط ژنتیکی غیر افزایشی راه آسانی برای محاسبه ی معکوسها وجود ندارد.

Hoeschele and VanRaden (1991)

یک روش معکوس سازی ماتریس روابط ژنتیکی غیر افزایشی غلبه را که شامل تعداد زیادی والد نرواثرات زیر دسته ای والدین ماده درمدل جوامع غیرهمخون بود ارائه کردند که در بسیاری از مطالعات تحقیقاتی مورد استفاده قرار گرفت. اخیرا هم روشی پیدا شده که حتی در آن نیازی به محاسبه ی معکوس ماتریسهای کوواریانسی اثرات ژنتیکی غیر افزایشی نیست.

اگراثرات ژنتیکی غیر افزایشی در مدل حیوان لحاظ شوند فرض تصادفی بودن آمیزشها هنوز برجا خواهد ماند؛بعارت دیگر کوواریانسهای غیر صفربین اثرات ژنتیکی افزایشی و غلبه را میتوان بدست آورد که البته مدل بسیار پیچیده ای را طلب میکند. در بسیاری از مطالعات فرض براین بوده که همخونی وجود ندارد زیرا که محاسبه ی ماتریسهای کوواریانسی اثرات غیر افزایشی در این شرایط بسیار سخت خواهد شد؛هرچند که این فرض بطور قطع ضرورت ندارد.به همین خاطر همه ی مدلهایی که دراین مقاله پیگیری میشود تقریبی هستند. توجه شود که مدل ساده ی حیوان بااثرات ژنتیکی افزایشی؛ غلبه ؛اثرات متقابل غلبه وافزایشی ومشاهدات تکرارشده برای هر حیوان مفروض میباشد.

$$y_{ij} = \mu + a_i + d_i + (ad)_i + p_i + e_{ij},$$

$$Var\begin{pmatrix} \mathbf{a} \\ \mathbf{d} \\ \mathbf{ad} \\ \mathbf{p} \\ \mathbf{e} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{A}\sigma_{10}^2 & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{D}\sigma_{01}^2 & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{A} \odot \mathbf{D}\sigma_{11}^2 & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{I}\sigma_p^2 & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{I}\sigma_e^2 \end{pmatrix}$$

شبیه سازی داده ها

برای درک و فهم مدل طراحی شده وروش شناسی آن داده ها باید دارای ساختار مناسبی باشند.نمونه ای در جدول زیر آورده شده است

Animal	Number of Records
1	3
2	2
3	1
4	4

با این مفروضات که:

$$\begin{aligned}\sigma_{10}^2 &= 324, \quad \sigma_{01}^2 = 169,\\ \sigma_{11}^2 &= 49, \quad \sigma_p^2 = 144,\\ \sigma_e^2 &= 400.\end{aligned}$$

ماتریس ژنتیکی افزایشی برای چهار حیوان:

$$\begin{aligned}\mathbf{A} &= \mathbf{L}_{10}\mathbf{L}_{10}'\\ &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0\\ .5 & .866 & 0 & 0\\ .25 & 0 & .9682 & 0\\ .75 & .433 & 0 & .7071\end{pmatrix}\mathbf{L}_{10}'\\ &= \begin{pmatrix} 1 & .5 & .25 & .75\\ .5 & 1 & .125 & .75\\ .25 & .125 & 1 & .1875\\ .75 & .75 & .1875 & 1.25\end{pmatrix}.\end{aligned}$$

ماتریس ژنتیکی غیرافزایشی غلبه برایر چهارحیوان:

$$\begin{aligned}\mathbf{D} &= \mathbf{L}_{01}\mathbf{L}_{01}'\\ &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0\\ .25 & .9682 & 0 & 0\\ .0625 & -.0161 & .9979 & 0\\ .125 & .0968 & -.00626 & .9874\end{pmatrix}\mathbf{L}_{01}'\\ &= \begin{pmatrix} 1 & .25 & .0625 & .125\\ .25 & 1 & 0 & .125\\ .0625 & 0 & 1 & 0\\ .125 & .125 & 0 & 1\end{pmatrix}.\end{aligned}$$

ماتریس ژنتیکی افزایشی در غلبه بروش ضرب هادامارد که ضرب مستقیم هریک از عناصر ماتریسها در همدیگراست بدست می آید.

$$
\begin{aligned}
\mathbf{A} \odot \mathbf{D} &= \mathbf{L}_{11}\mathbf{L}'_{11} \\
&= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ .125 & .9922 & 0 & 0 \\ .015625 & -.00197 & .999876 & 0 \\ .09375 & .08268 & -.0013 & 1.1110 \end{pmatrix} \mathbf{L}'_{11}
\end{aligned}
$$

$$
= \begin{pmatrix} 1 & .125 & .015625 & .09375 \\ .125 & 1 & 0 & .09375 \\ .015625 & 0 & 1 & 0 \\ .09375 & .09375 & 0 & 1.25 \end{pmatrix}
$$

تجزیه چالسکی هریک از این ماتریسها برای شبیه سازی جداگانه اثرات ژنتیکی ضروریست. اثرات ژنتیکی شبیه سازی شده برای چهارحیوان با انحرافات تصادفی ونرمال بصورت زیر هستند:

$$
\begin{aligned}
\mathbf{a} &= (324)^{.5}\mathbf{L}_{10}\mathbf{v}_a, \\
&= \begin{pmatrix} 12.91 \\ 13.28 \\ -10.15 \\ 38.60 \end{pmatrix}, \\
\mathbf{d} &= (169)^{.5}\mathbf{L}_{01}\mathbf{v}_d, \\
&= \begin{pmatrix} 15.09 \\ 5.32 \\ -17.74 \\ 3.89 \end{pmatrix}, \\
(\mathbf{ad}) &= (49)^{.5}\mathbf{L}_{11}\mathbf{v}_{ad}, \\
&= \begin{pmatrix} -12.22 \\ -1.32 \\ -4.30 \\ 5.76 \end{pmatrix}.
\end{aligned}
$$

در مدل ژنتیکی افزایشی حیوان؛ابتدا جامعه ی مبنای حیوانات شبیه سازی میشود وسپس با میانگین ارزشهای ژنتیکی افزایشی والدین واضافه کردن اثر نمونه برداری مندلی؛ارزشهای ژنتیکی افزایشی نتاج رابدست می آورند.در هنگام کار با مدلی که اثرات ژنتیکی غیر افزایشی را مد نتضر دارد؛لازم است که ماتریسهای ژنتیکی خویشاوندی به دقت تجزیه وآنالیز شوند.مراحل بعدی به ترتیب تخمین تعداد جایگاهای ژنی تأثیر گذاربرصفت؛تولید وطراحی ژنوتیپ ها برای هر حیوان بعداز تعریف کردن جایگاهایی با اثرات ژنتیکی غلبه وآنهاییکه که دارای اثرات افزایشی وغلبه هستند؛می باشد.

ماتریس اثرات محیطی دائمی برای چهار حیوان:

$$
\mathbf{p} = \begin{pmatrix} 8.16 \\ -8.05 \\ -1.67 \\ 15.12 \end{pmatrix}.
$$

مشاهدات بروی جهار حیوان بعداز اضافه کردن یک اثر باقیمانده ی جدید برای هر رکورد با میانگین صفر در جدول زیر آمده است.

Animal	**a**	**d**	**(ad)**	**p**	1	2	3	4
1	12.91	15.09	-12.22	8.16	36.21	45.69	49.41	
2	13.28	5.32	-1.32	-8.05	9.14	-14.10		
3	-10.15	-17.74	-4.30	-1.67	-20.74			
4	38.60	3.89	5.76	15.12	24.13	83.09	64.67	50.13

HMME

با استفاده از اطلاعات شبیه سازی شده؛ مدل معادلات مختلط نیاز به طراحی ماتریسهای زیردارد.

$$\begin{pmatrix} \mathbf{X'X} & \mathbf{X'Z} & \mathbf{X'Z} & \mathbf{X'Z} & \mathbf{X'Z} \\ \mathbf{Z'X} & \mathbf{Z'Z}+\mathbf{A}^{-1}k_{10} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} \\ \mathbf{Z'X} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z}+\mathbf{D}^{-1}k_{01} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} \\ \mathbf{Z'X} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z}+(\mathbf{A}\odot\mathbf{D})^{-1}k_{11} & \mathbf{Z'Z} \\ \mathbf{Z'X} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z}+\mathbf{I}k_p \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{\mathbf{b}} \\ \hat{\mathbf{a}} \\ \hat{\mathbf{d}} \\ \hat{\mathbf{ad}} \\ \hat{\mathbf{p}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{X'y} \\ \mathbf{Z'y} \\ \mathbf{Z'y} \\ \mathbf{Z'y} \\ \mathbf{Z'y} \end{pmatrix},$$

که

$$k_{10} = 400/324,\ k_{01} = 400/169,\ k_{11} = 400/49, \text{ and } k_p = 400/144.$$

پس هفده برای چهار حیوان تنها از ده مشاهده؛توجه کنید که

$$\mathbf{X'y} = (327.63)\,,$$

و

$$\mathbf{Z'y} = \begin{pmatrix} 131.31 \\ -4.96 \\ -20.74 \\ 222.02 \end{pmatrix}$$

و نتایج حاصل بدین ترتیب هستند.

$$\hat{\mathbf{a}} = \begin{pmatrix} 12.30 \\ 1.79 \\ -8.67 \\ 15.12 \end{pmatrix},\quad \hat{\mathbf{d}} = \begin{pmatrix} 4.18 \\ -4.86 \\ -6.20 \\ 8.19 \end{pmatrix},\quad \hat{\mathbf{ad}} = \begin{pmatrix} 1.49 \\ -1.68 \\ -1.87 \\ 3.00 \end{pmatrix},\quad \hat{\mathbf{p}} = \begin{pmatrix} 4.56 \\ -6.18 \\ -5.57 \\ 7.18 \end{pmatrix},$$

و $\hat{\mu} = 17.02.$

شایستگی ژنتیکی یک حیوان میتواند بوسیله ی جمع همه ی نتایج مسئله برای ارزشهای ژنتیکی افزایشی ؛غلبه وغلبه وافزایشی برآورد شود.

$$\hat{\mathbf{g}} = \begin{pmatrix} 17.97 \\ -4.75 \\ -16.73 \\ 26.32 \end{pmatrix} = (\hat{\mathbf{a}} + \hat{\mathbf{d}} + \widehat{\mathbf{ad}}).$$

از لحاظ عملی نتایج جداگانه ای که برای اثرات غلبه وغلبه وافزایشی بدست می آیند میبایست در برنامه های اصلاحی مورد استفاده قرار گیرند.....

اما چگونه؟ .....اثرات غلبه بواسطه ی آمیزش والد نرو ماده بوجود میآید وبنا براین ارزشهای ژنتیکی غالبیت می تواند بمنظور تعیین بهترین آمیزش؛ بکار گرفته شوند هرچند که نتایج بدست آمده از ضرب افزایشی در غلبه ممکن است فوایدکمتری داشته باشند. شاید نکته مهم آن هست که اگر اثرات غیر افزایشی معنی دارهستند میبایست آنها رابکمک مدلی که دقت برآورد بهتری از اثرات ژنتیکی افزایشی دارد حذف کرد با این فرض که آنه دارای اثرات به مراتب بزرگتروبیشتری نسبت به اثرات ژنتیکی افزایشی دارند.

محاسبه ی ساده

معادلات مدل مختلط را بصورت نشان داده شده ایجاد کنید.

$$\begin{pmatrix} \mathbf{X'X} & \mathbf{X'Z} & \mathbf{X'Z} & \mathbf{X'Z} & \mathbf{X'Z} \\ \mathbf{Z'X} & \mathbf{Z'Z} + \mathbf{A}^{-1}k_{10} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} \\ \mathbf{Z'X} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} + \mathbf{D}^{-1}k_{01} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} \\ \mathbf{Z'X} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} + (\mathbf{A} \odot \mathbf{D})^{-1}k_{11} & \mathbf{Z'Z} \\ \mathbf{Z'X} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} & \mathbf{Z'Z} + \mathbf{I}k_p \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{\mathbf{b}} \\ \hat{\mathbf{a}} \\ \hat{\mathbf{d}} \\ \widehat{\mathbf{ad}} \\ \hat{\mathbf{p}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mathbf{X'y} \\ \mathbf{Z'y} \\ \mathbf{Z'y} \\ \mathbf{Z'y} \\ \mathbf{Z'y} \end{pmatrix}$$

حل معادله ی اثرات ژنتیکی غلبه راازمعادله یاثرات ژنتیکی افزایشی کسرکنید ،بطورمشابه میتوانید از همین روش اثرات افزایشی درغلبه ومحیطی دائمی را محاسبه کنید.

$$\begin{aligned} \mathbf{A}^{-1}k_{10}\hat{\mathbf{a}} - \mathbf{D}^{-1}k_{01}\hat{\mathbf{d}} &= \mathbf{0} \\ \mathbf{A}^{-1}k_{10}\hat{\mathbf{a}} - (\mathbf{A} \odot \mathbf{D})^{-1}k_{11}\widehat{\mathbf{ad}} &= \mathbf{0} \\ \mathbf{A}^{-1}k_{10}\hat{\mathbf{a}} - \mathbf{I}^{-1}k_p\hat{\mathbf{p}} &= \mathbf{0} \end{aligned}$$

وبا جابجا کردن اجزای تساوی خواهیم داشت:

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{d}} &= \mathbf{D}\mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_{01})\hat{\mathbf{a}} \\ \widehat{\mathbf{ad}} &= (\mathbf{A} \odot \mathbf{D})\mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_{11})\hat{\mathbf{a}} \\ \hat{\mathbf{p}} &= \mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_p)\hat{\mathbf{a}} \end{aligned}$$

تنها نیاز به معکوس کردن ماتریس ژنتیکی افزایشی داریم وتساوی حل شده به بزرگی یا اندازه ی معمولی مدل معادلات مختلط حیوانات است. مراحل بعدی تکراری هستند.

مرحله ی اول:تصحیح بردار مشاهدات برای نتاج حاصل از برآورد غلبه وغلبه-افزایشی ومحیطی (در ابتدا صفر هستند)بدین صورت:

$$\tilde{\mathbf{y}} = \mathbf{y} - \mathbf{Z}(\hat{\mathbf{d}} + \widehat{\mathbf{ad}} + \hat{\mathbf{p}}).$$

مرحله ی دوم:حل تساوی زیر.

$$
\begin{aligned}
\hat{\mathbf{d}} &= \mathbf{D}\mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_{01})\hat{\mathbf{a}} \\
\widehat{\mathbf{ad}} &= (\mathbf{A}\odot\mathbf{D})\mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_{11})\hat{\mathbf{a}} \\
\hat{\mathbf{p}} &= \mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_{p})\hat{\mathbf{a}}.
\end{aligned}
$$

مرحله ی سوم:

بدست آوردن نتایج حاصل برآودهای غلبه؛غلبه-افزایشی ومحیطی دائمی با استفاده از روابط صفه بعد.

$$
\begin{aligned}
\hat{\mathbf{d}} &= \mathbf{D}\mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_{01})\hat{\mathbf{a}} \\
\widehat{\mathbf{ad}} &= (\mathbf{A}\odot\mathbf{D})\mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_{11})\hat{\mathbf{a}} \\
\hat{\mathbf{p}} &= \mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_{p})\hat{\mathbf{a}}.
\end{aligned}
$$

مرحله ی چهارم:بازگشت به مرحله اول وتکرار مراحل تا رسیدن به همگرائی.

برآورد واریانسها

با الگوریتم محاسباتی گیبس وبا استفاده از نمونه های ابزاری؛میتوان واریانس رابرآورد کرد.توجه کنید با استفاده از فرمولهای بالاداریم.

$$
\begin{aligned}
\mathbf{w}_{01} &= (\mathbf{D}^{-1}\hat{\mathbf{d}}) \;=\; \mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_{01})\hat{\mathbf{a}} \\
\mathbf{w}_{11} &= ((\mathbf{A}\odot\mathbf{D})^{-1}\widehat{\mathbf{ad}}) \;=\; \mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_{11})\hat{\mathbf{a}} \\
\mathbf{w}_{p} &= (\mathbf{I}\hat{\mathbf{p}}) \;=\; \mathbf{A}^{-1}(k_{10}/k_{p})\hat{\mathbf{a}}.
\end{aligned}
$$

محاسبه ی ماتریسهای غالبیت وغلبه وافزایشی ضروری نیستند. بنابراین فرم درجه ی دوم آنها.

$$
\begin{aligned}
\hat{\mathbf{d}}'\mathbf{w}_{01} &= \hat{\mathbf{d}}'\mathbf{D}^{-1}\hat{\mathbf{d}}, \\
\widehat{\mathbf{ad}}'\mathbf{w}_{11} &= \widehat{\mathbf{ad}}'(\mathbf{A}\odot\mathbf{D})^{-1}\widehat{\mathbf{ad}} \\
\hat{\mathbf{p}}'\mathbf{w}_{p} &= \hat{\mathbf{p}}'\hat{\mathbf{p}},
\end{aligned}
$$

درجه های آزادی در مخرج کسرها و برابر با تعداد حیوانات دراثز افزایشی برآوردشده هستند.وچهار تساوی زیر منابع تغییرات آرمون کای اسکور می باشند.

$$
\begin{aligned}
\sigma_{10}^2 &= \hat{\mathbf{a}}'\mathbf{A}^{-1}\hat{\mathbf{a}}/C_1 \\
\sigma_{01}^2 &= \hat{\mathbf{d}}'\mathbf{w}_{01}/C_2 \\
\sigma_{11}^2 &= \widehat{\mathbf{ad}}'\mathbf{w}_{11}/C_3 \\
\sigma_{p}^2 &= \hat{\mathbf{p}}'\mathbf{w}_{p}/C_4.
\end{aligned}
$$

واریانس باقیمانده هم برابراست با.,

$$\sigma_e^2 = \hat{\mathbf{e}}'\hat{\mathbf{e}}/C_5.$$

که مخرج این کسر یک متغییر تصادفی در آزمون کای اسکور با درجه آزادیی برابر با کل تعداد حیوان مشاهده شده می باشد.
البته بطور کلی این نتایج ممکن است صحیح نباشدونیاز به تعریف دوباره محتمل وضروریست اما میتوان ازاین نتایج یعنوان نطقه ی شروع یادکرد

ضمیمه ۱

بطور کلی جداسازی اثرات ژنتیکی غیرافزایشی به معنای برطرف کردن برخی اختطلاط که حضورشان سب بروز اریبی در نتایج آنالیزها میشوداست. که با دردست داشتن برآورد آنها می توان در انتخاب جفتها گزینش بهتری داشت.
اثرات ژنتیکی غالبیت؛ ناشی ازاثر متقابل جفت آلل هادریک جایگاه ژنی بریک صفت هستند. اگر والدین یااجداد درحیوان مشترک باشند ممکن است دارای جفت آلل های مشترک هم باشند. رابطه خویشاوندی غالبیت بین چنین حیواناتی= احتمال اینکه این حیوان دارای جفت آلل های یکسان ومشترکی داشته باشند.

Dxy=0.25(Usf*Udm + Udf*Usm)

ضمیمه ۲

عموما نکات مهم درباره ی مدلهای غیرافزایشی ومحاسبه ی اثرات ژنتیکی غالبیت را میتوان دارای خصوصیات زیردانست.

- بحساب آوردن برادران وخواهران تنی ه هر دام دارای یک رکورد هستند.
- بحساب آوردن والدین برتدران وخواهران تنی.
- بحساب آوردن والدین برادر وخواهران ناتنی ه هردام دارای یک رکورد هستند.
- حیوانات بدون رکورد بامادران وپدران شناخته شده همراه برآورذ قابلیت اعتماد آنها.

ضمیمه ۳

روش پیش بینی اثرات غالبیت برای آمیزش والدین

مدل مرد نظر برای این روش کار ارزیابی ژنتیکی وتخمین اجزای واریانس بوسیله(Misztal(1997 توسعه یافت وتنها شامل آمیزش والدینی بود که مستقیما بارکوردها مرتبط بودند. بنابراین فقط بخش کوچکی از آمیزش والدین را در بر می گیرد.Misztal از معادلات مدل مختلط Henderson(1989) بعنوان مدل پایه این روش استفاده کرد.

$$\mathbf{f}^* = \begin{bmatrix} \mathbf{f} \\ f_{xy} \end{bmatrix}, \text{var}(\mathbf{f}^*) = \mathbf{F}^* = \begin{bmatrix} \mathbf{F} & \mathbf{F}_{xy} \\ \mathbf{F}_{xy} & 1 \end{bmatrix}$$

$$E(f_{xy}|\mathbf{f}) = \mathbf{F}_{xy}\mathbf{F}^{-1}\mathbf{f},$$

$$E(f_{xy}|\mathbf{f}) = \sum_{i \neq xy} \frac{-f^{*}_{i} f_{xy,i}}{f_{xy,xy}},$$

منابع

1. Mrode, R. A. (2005). Linear models for the prediction of animal breeding values. CAB International, Wallingford, Oxon OX10 8DE, UK, 2 edition.

2. Wright, S. (1922). Coefficients of inbreeding and relationship. Am. Nat., 56:330–338.

3. Studies on the value of incorporating the effect of dominance in genetic evaluations of dairy cattle, beef cattle and swine
Ignacy Misztal (1), Luis Varona (1), Matthew Culbertson (1), (2) J. Keith Bertrand

.

4. Misztal I. (1997). Estimation of variance components with l a rge-scale dominance models. *J. Dairy Sci.* **8 0**, p. 965–974.
Misztal I., Gianola D. (1987). Indirect solution of mixed model equations. *J. Dairy Sci.* **70**, p. 716–723.