

"Research Paper"

Assessing the Performance of Ridge Regression Method-6 in Genomic Evaluation of Discrete Threshold Traits with Additive and Dominance Genetic Architecture

Farhad Ghafouri-Kesbi

Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran,
(Corresponding author: f.ghafouri@basu.ac.ir)

Received: 23 March, 2023 Accepted: 31 July, 2023

Extended abstract

Introduction and Objective: One of the important issues in genomic selection is estimating the effect of markers. In recent years, various methods have been proposed to estimate the effect of markers, each of which estimates genomic breeding values with different accuracy. One of the methods used in genomic evaluation is the ridge regression (rrBLUP), which has been used in different studies to predict genomic breeding values. Recently, by applying changes in the parameters of the rrBLUP method, a variety of this method so called Ridge Regression method 6 (RR-m6) has been proposed to solve regression problems. However, so far, this method has not been used in the genomic evaluation of threshold traits with additive and dominant genetic architecture, and its performance in this field is not known. Therefore, in this research, the prediction performance of this method was compared with other common methods of genomic evaluation.

Material and Methods: A genome consisting of 10 chromosomes, each containing 1000 bi-allelic single nucleotide polymorphism (SNP) was simulated at heritability level of 0.5. All quantitative trait loci (QTLs) were given additive genetic effects, and their effects were modeled by gamma distribution. Two scenarios of the number of QTL were considered as 1 and 10% of the total number of SNPs (100 and 1000 QTL, respectively). Also, in different scenarios, 0.0, 50 and 100% of QTLs were given dominance effect. Genomic breeding values were estimated using RR-m6, rrBLUP, GBLUP, BayesA, regression tree (RT), Random Forest (RF) and boosting, and the indicators of LR method, including prediction accuracy, bias and dispersion or inflation of genomic breeding values (inflation) were used to analyze the breeding values estimated by different methods. In addition, the computing time and the amount of memory needed to execute the codes of each method on the CPU were calculated.

Results: The results showed that the use of a purely additive model when the genetic dominance effects contributed to the phenotypic variation of the trait lead to decrease in accuracy and increase in the bias and dispersion of the genomic breeding values, amount of which depend on the number of QTLs that have dominance effect. Compared to other methods, the RR-m6 showed a very good performance, so that in all the studied scenarios, estimated genomic breeding values by RR-m6 had the highest accuracy and the lowest bias and dispersion, although in most cases the differences were not significant with BayesA. In terms of computational speed, the RR-m6 method was the fastest, and compared to other methods, it required less memory to perform the analysis.

Conclusion: The results showed that since the RR-m6 method predicted genomic breeding values with a high accuracy, and in the mean time it was very efficient in terms of the computing time and the required memory, it can be used for genomic evaluation of threshold traits.

Keywords: Dominance genetic effects, Genomic selection, QTL, Single nucleotide polymorphism



"مقاله پژوهشی"

بررسی عملکرد روش ششم از رگرسیون ریج در ارزیابی ژنومی صفات آستانه‌دار با معماری ژنتیکی افزایشی و غالبیت

فرهاد غفوری کسبی

گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران، (نویسنده مسوول: f.ghafouri@basu.ac.ir)
تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱/۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۵/۹
صفحه: ۱۰۲ تا ۱۱۳

چکیده مبسوط

مقدمه و هدف: یکی از مسائل مهم در انتخاب ژنومی، برآورد اثر نشانگرها است. روش‌های مختلفی در طی سال‌های اخیر جهت برآورد اثر نشانگرها پیشنهاد شده‌اند که هر کدام ارزش‌های اصلاحی ژنومی را با صحت متفاوتی برآورد می‌نمایند. یکی از روش‌های مورد استفاده در ارزیابی ژنومی روش رگرسیون ریج می‌باشد (rrBLUP) که در مطالعات مختلف برای پیش بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی مورد استفاده قرار گرفته است. اخیراً با اعمال تغییراتی در پارامترهای روش rrBLUP نسخه‌ای از این روش تحت عنوان رگرسیون ریج-روش ششم (RR-m6) برای حل مسائل رگرسیون پیشنهاد شده است. با این حال، تاکنون این روش در ارزیابی ژنومی صفات آستانه‌دار با معماری ژنتیکی افزایشی و غالبیت مورد استفاده قرار نگرفته است و عملکرد آن در این زمینه مشخص نیست. لذا در این تحقیق عملکرد پیش بینی این روش با سایر روش‌های ریج در ارزیابی ژنومی مقایسه شد.

مواد و روش‌ها: ژنومی شامل ۱۰ کروموزوم، هر کدام حاوی ۱۰۰۰ نشانگر تک نوکلئوتیدی دو آللی (SNP) در سطح وراثت‌پذیری ۰/۵ شبیه‌سازی شد. به همه جایگاه‌های صفات کمی (QTLها) اثرات ژنتیکی افزایشی داده شد که اثرات آنها با توزیع گاما مدل‌سازی شد. دو سناریو از تعداد QTL به صورت ۱٪ و ۱۰٪ از تعداد کل SNPها (به ترتیب ۱۰ و ۱۰۰ QTL به ازاء هر کروموزوم) در نظر گرفته شد. همچنین در سناریوهای مختلف به ۵۰، ۰/۰، و ۱۰۰٪ از QTLها اثر غالبیت داده شد. ارزش‌های اصلاحی ژنومی با استفاده از روش‌های rrBLUP، RR-m6، BayesA، GBLUP، و درخت رگرسیونی (RT)، جنگل تصادفی (Random Forest، RF) و Boosting برآورد شده و شاخص‌های صحت پیش بینی، اریبی و پراکنش (تورم ارزش‌های اصلاحی ژنومی) برای تجزیه و تحلیل ارزش‌های اصلاحی حاصل و مقایسه روش‌های مختلف مورد استفاده قرار گرفتند. در ضمن، زمان محاسباتی و میزان حافظه مورد نیاز برای پردازش کدهای مربوط به هر روش بر روی CPU محاسبه شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد استفاده از یک مدل صرفاً افزایشی زمانی که اثرات ژنتیک غالبیت در تنوع فنوتیپی صفت مشارکت داشته باشند، منجر به کاهش صحت و افزایش اریبی و پراکنش ارزش‌های اصلاحی ژنومی خواهد شد که میزان آن با تعداد QTLهایی که اثر غالبیت دارند رابطه مستقیم داشت. در مقایسه با سایر روش‌ها، روش RR-m6 عملکرد بسیار مطلوبی از خود نشان داد به‌صورتی که در تمامی سناریوهای مطالعه شده، ارزش‌های اصلاحی ژنومی حاصل از آن از بیشترین صحت و کمترین اریبی و پراکنش برخوردار بود اگرچه در بیشتر موارد تفاوت آن با روش BayesA معنی‌دار نبود. از نظر سرعت محاسباتی روش RR-m6 سریعترین روش‌ها بود و در ضمن در مقایسه با سایر روش‌ها به حافظه کمتری برای انجام تجزیه و تحلیل‌ها احتیاج داشت. **نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد از آن‌جا که روش RR-m6 ارزش‌های اصلاحی ژنومی را با صحت بالایی پیش بینی می‌کند و در ضمن از نظر مدت زمان انجام محاسبات و میزان حافظه مورد نیاز نیز بسیار کارآمد است، می‌توان از آن برای ارزیابی ژنومی صفات آستانه دار استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: انتخاب ژنومی، اثرات ژنتیکی غالبیت، نشانگر تک نوکلئوتیدی دو آللی، QTL

مقدمه

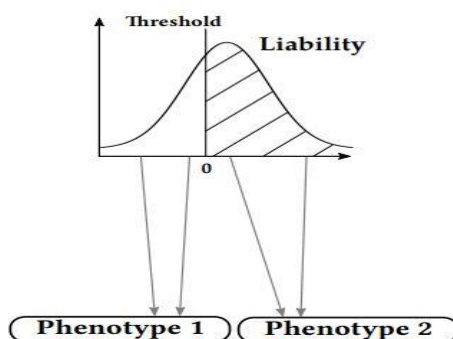
تأمین احتیاجات غذایی کشور همواره از اولویت‌های مهم دولت‌ها بوده است چرا که امنیت غذایی سلامتی نیروی کار و توسعه کشور در پی خواهد داشت. برای تأمین احتیاجات غذایی با منشأ دامی نمی‌توان صرفاً تعداد حیوانات موجود را افزایش داد، بلکه بایستی راه‌هایی که سبب افزایش تولید در واحد دامی شوند را جستجو کرد. این هدف از طریق اصلاح نژاد قابل حصول است (Hill, 2008). اصلاح نژاد علم و هنر تثبیت ژن‌های موثر در صفات تولیدی دام‌ها است و انتخاب یکی از راهبردهای مهم در اصلاح نژاد است. در سال‌های دور و قبل از کشف اصول توارث مندلی و چگونگی کنترل ژنتیکی صفات، انتخاب بر مبنای عملکرد فنوتیپی دام‌ها انجام می‌شد که به دلیل دخالت عوامل محیطی روش دقیقی نبود و لزوماً منجر به انتخاب حیوانات با پتانسیل ژنتیکی بالاتر نمی‌شد. از اواسط قرن بیستم به کمک معادلات مختلط ارائه شده توسط هندرسون (Henderson, 1975)، انتخاب حیوانات برتر بر اساس ارزش‌های اصلاحی آن‌ها که توسط مدل‌های حیوانی و با ترکیب اطلاعات فنوتیپی و شجره‌ای آنها تخمین زده می‌شد انجام می‌گرفت. این راهبرد

پیشرفت قابل‌توجهی در عملکرد تولیدی حیوانات اهلی ایجاد کرد (Hill, 2008). امروزه با پیشرفت علم اصلاح دام و تکنیک‌های ژنتیک ملکولی و شناسایی تعداد زیادی نشانگر ژنتیکی از نوع نشانگرهای چند شکلی تک نوکلئوتیدی (SNP)، می‌توان ارزش اصلاحی ژنومی مستقیم را از طریق تجمیع اثرات نشانگرهایی که کل ژنوم را پوشش می‌دهند انجام داد. به این روش، انتخاب ژنومی گفته می‌شود (Meuwissen et al., 2001). هدف از انتخاب ژنومی استفاده همزمان از داده‌های ژنوتیپی در سطح توالی DNA به‌همراه داده‌های فنوتیپی است تا بتوان بدون نیاز به صرف زمان و هزینه زیاد دام‌ها را ارزیابی کرده و دام‌های برتر را گزینش نمود. در تحقیقی گزارش شد که در مقایسه با روش رایج ارزیابی نتاج، انتخاب ژنومی میانگین پیشرفت ژنتیکی سالانه را در سه نژاد مونبلیارد، نورماندی و هلشتاین کشور فرانسه را به ترتیب به میزان ۵۰، ۷۱ و ۳۳ درصد افزایش داده و به موازات آن، فاصله نسل را در سه نژاد مذکور به میزان ۱/۷، ۱/۹ و ۲ سال کاهش داده است (Doublet et al., 2019). بسیاری از صفاتی که اهمیت زیست‌شناختی و اقتصادی دارند به شیوه‌ای ناپیوسته تغییر می‌کنند، ولی کنترل ژنتیکی

وجود داشته باشد. به‌طور کلی اگر i تعداد آستانه باشد، تعداد دسته فنوتیپی برابر $i+1$ خواهد بود.

یکی از مسائل مهم در انتخاب ژنومی، برآورد اثر نشانگرها است. روش‌های مختلفی در طی سال‌های اخیر جهت برآورد نشانگرها پیشنهاد شده‌اند (Howard et al., 2014) که هرکدام ارزش‌های اصلاحی ژنومی را با صحت متفاوتی برآورد می‌نمایند (Baneh et al., 2017; Ghafouri-Kesbi et al., 2016; Teimuria et al., 2016). یک روش خاص همیشه نمی‌تواند روش برتر در ارزیابی ژنومی صفات مختلف با معماری ژنتیکی متفاوت باشد و لازم است روش‌های مختلف در پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی حیوانات برای صفت موردنظر مورد بررسی و مقایسه قرار گیرند و بهترین روش با بیشترین صحت پیش‌بینی انتخاب مورد استفاده قرار گیرد (Neves et al., 2012).

آن‌ها به مشابه صفات کمی است و توسط ژن‌های زیادی کنترل می‌شوند. صفاتی مانند حساسیت به بیماری با دو دسته فنوتیپی مبتلا و سالم، تعداد نوزاد در یک زایمان و درجات مختلف سخت زایی در این دسته قرار می‌گیرند. برای این صفات یک متغیر پنهان (Latent Variable, Viability) متصور است (مانند سطح یک هورمون در خون) که تغییرات آن در جامعه به‌صورت نرمال است. مادامی که متغیر پنهان پایین‌تر از آستانه قرار گیرد، فرد موردنظر یکی از حالت‌های فنوتیپی مثلاً طبیعی را دارد و زمانی که متغیر پنهان آستانه موردنظر را رد کند، فرد در دسته فنوتیپی دوم (بیمار) قرار می‌گیرد (شکل ۱، از (de Villemereuil, 2018)). برای برخی صفات دیگر مانند تعداد نتاج در هر زایش ممکن است بیشتر از یک آستانه و در نتیجه تعداد بیشتری دسته‌های فنوتیپی



شکل ۱- تظاهر فنوتیپی یک صفت آستانه‌دار با یک آستانه و دو دسته فنوتیپی (de Villemereuil, 2018)
Figure 1. Phenotypic expression of a threshold trait with one threshold and two phenotypic classes (de Villemereuil, 2018)

برای یک صفت آستانه‌دار با معماری ژنتیکی افزایشی و غالبیت انجام شد.

مواد و روش‌ها

شبیه‌سازی جمعیت و ژنوم

در این تحقیق از بسته نرم‌افزاری hyperd (Technow, 2013) جهت شبیه‌سازی ژنوم و جمعیت استفاده شد. فرض شد که تعداد ۱۰ کروموزوم ساختار ژنوم را تشکیل می‌دهند که بر روی هرکدام ۱۰۰۰ نشانگر تک نوکلئوتیدی دو آلی (SNP) به‌طور یکنواخت پراکنده شده‌اند. برای شبیه‌سازی جمعیت، ابتدا یک جمعیت پایه شامل ۵۰ فرد نر و ۵۰ فرد ماده شبیه‌سازی شد و با استفاده از آمیزش تصادفی برای ۵۰ نسل، سطح قابل‌قبولی از LD بین نشانگر و QTL ایجاد گردید. میزان LD با استفاده از پارامتر r^2 (Hill and Robertson, 1968) برآورد شد که میزان آن ۰/۲۲ بود. اندازه جمعیت در نسل ۵۱ از ۱۰۰ فرد به ۱۰۰۰ فرد افزایش داده شد. جمعیت حاصل اطلاعات ژنوتیپی و فنوتیپی را داشتند و جمعیت مرجع را تشکیل دادند. فنوتیپ حیوانات نسل مرجع از طریق جمع ارزش ژنتیکی QTLها و یک جزء محیطی که از یک توزیع نرمال با میانگین صفر و انحراف استاندارد و از جذر واریانس محیطی نمونه‌گیری شد به‌دست آمد و فرض شد که نتیجه مقادیر فنوتیپی نیز در جمعیت

یکی از روش‌های مورد استفاده در ارزیابی ژنومی روش ریح رگرسیون (Ridge regression) می‌باشد (Endelman, 2011) که در مطالعات مختلف برای پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی مورد استفاده قرار گرفته است (Baneh et al., 2011; Ogotu et al., 2011; Neves et al., 2012; Piepho et al., 2012). با اعمال تغییراتی در پارامترهای روش rrBLUP نسخه‌ای از این روش به‌نام روش ریح رگرسیون-روش ششم (RR-m6) را پیشنهاد نمودند. با این‌حال تاکنون این روش در ارزیابی ژنومی صفات آستانه‌دار و با در نظر گرفتن معماری ژنتیکی افزایشی + غالبیت مورد استفاده قرار نگرفته است و عملکرد آن در این زمینه مورد بررسی قرار نگرفته است. صحت پیش‌بینی روش‌های رایج ارزیابی ژنومی در بهترین حالت در دامنه ۷۰ تا ۸۰ درصد است (Howard et al., 2014). هرگونه افزایش در صحت پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی، افزایش در پیشرفت ژنتیکی سالیانه را در پی خواهد داشت. اگر عملکرد پیش‌بینی روش RR-m6 بالا باشد می‌تواند جایگزین خوبی برای روش‌های رایج ارزیابی ژنومی باشد. بنابراین، پژوهش شبیه‌سازی شده حاضر با هدف مقایسه روش RR-m6 با برخی روش‌های رایج از نظر عملکرد پیش‌بینی (صحت پیش‌بینی، اریبی و پراکنش ارزش‌های اصلاحی ژنومی)، سرعت محاسباتی و میزان حافظه موردنیاز

مشخص شد. در ادامه نسل ۵۲ از افراد نسل ۵۱ ایجاد شدند که فقط دارای اطلاعات ژنوتیپی بودند ولی اطلاعات فنوتیپی نداشتند. نسل ۵۲، جمعیت تأیید (افراد کاندید انتخاب) بودند که ارزش‌های اصلاحی آن‌ها باید برآورد می‌شد (جدول ۱).

مرجع دارای توزیع نرمال است. برای تبدیل فنوتیپ نرمال به فنوتیپ آستانه‌دار، از تابع پروبیت (Gianola, 1982) استفاده شد. با استفاده از تابع Probit در نرم‌افزار R دسته فنوتیپی هر فرد با توجه به مقدار فنوتیپی هر فرد و آستانه تعیین شده،

جدول ۱- پارامترهای استفاده شده در شبیه‌سازی ژنوم و جمعیت

Table 1. Parameters used for simulation of genome and population

10	تعداد کروموزوم Number of chromosomes
1	اندازه هر کروموزوم (مورگان) Chromosome length (Morgan)
1000	تعداد نشانگر SNP به ازاء هر کروموزوم Number of marker per chromosome
100, 10	تعداد QTL به ازاء هر کروموزوم Number of QTL per chromosome
Gamma	توزیع اثرات QTL QTL effect distribution
0.05	فراوانی آلل نادر (MAF) Minor allele frequency (MAF)
1-50	تعداد نسل‌ها برای ایجاد عدم تعادل پیوستگی (LD) Number of generations for creating LD
51	نسل مرجع Reference generation
52	نسل تأیید Validation generation

ژنتیکی (δ_u^2) به صورت δ_g^2/δ_u^2 برآورد می‌شود (Ogutu et al., 2011) همچنین $D = (0 \oplus Ip)$ که نشان‌دهنده جمع مستقیم است.

در نهایت بردار ارزش‌های اصلاحی ژنومی (\hat{g}) به صورت زیر برآورد می‌شوند:

$$\hat{g} = Zu$$

از بسته نرم‌افزاری BGLR (de los Campos, 2022) جهت آنالیزهای rrBLUP استفاده شد.

روش رگرسیون ریج-روش ششم (RR-m6)

در روش RR-m6 (Piepho et al., 2012) برای برآورد اثرات انفرادی SNPها، معادله (۳) در روش ریج رگرسیون به صورت $\hat{u} = \delta_u^2 Z^T V^{-1} (y - 1_n \hat{\mu})$ تغییر می‌کند.

آنالیزهای RR-m6 نیز با بسته نرم‌افزاری rrBLUPmethod6 (Schulz-Streeck et al., 2015) انجام شد.

روش بهترین پیش‌بینی نااریب خطی ژنومی (GBLUP)

مدل آماری استفاده شده در روش GBLUP (Teimurian et al., 2016) به صورت رابطه زیر بود:

$$y = \mu + Xb + e$$

در رابطه فوق، y بردار حاوی مقادیر فنوتیپی است. μ میانگین کل می‌باشد. عناصر ماتریس X شامل اعداد صفر، یک، و دو است که نشان‌دهنده تعداد آلل‌های خاص هر یک از مکان‌های نشانگری باتوجه به ژنوتیپ هر فرد است. b بردار ارزش‌های اصلاحی ژنومی است و e نیز بردار اثرات باقی‌مانده است. از بسته نرم‌افزاری BGLR (de los Campos, 2022) جهت آنالیزهای GBLUP استفاده شد.

روش بیس (BayesA)

مدل آماری استفاده شده در این روش به صورت زیر است (Meuwissen et al., 2001):

$$y_i = \mu + \sum X_{ij}(m_j) + e_{ijk}$$

در معادله فوق، i اندیس مربوط به تعداد افراد می‌باشد. j نشان‌دهنده مکان‌های نشانگر با توجه به ژنوتیپ افراد است.

سناریوهای مورد بررسی

۱) تعداد QTL: تعداد QTL به صورت درصدی از تعداد نشانگر (۱ و ۱۰ درصد از تعداد SNPها؛ به ترتیب ۱۰ و ۱۰۰ QTL به‌ازاء هر کروموزوم) در نظر گرفته شد.

۲) اثرات ژنتیکی غالبیت: برای در نظر گرفتن اثرات غالبیت در مدل، سناریوهای مختلفی در نظر گرفته شد: در سناریوی اول به همه QTLها فقط اثر افزایشی داده شد (سناریو A). در سناریوی دوم به همه QTLها اثر افزایشی داده شد و برای ۵۰٪ از آنها نیز اثر غالبیت منظور شد (سناریو A+50%D). در سناریوی سوم به همه QTLها اثر افزایشی و غالبیت داده شد (سناریو A+100%D).

روش‌های ارزیابی ژنومی

روش رگرسیون ریج (rrBLUP)

مدل آماری استفاده شده در روش rrBLUP به صورت رابطه زیر بود:

$$y = I_n \mu + Zu + e \quad (1)$$

در رابطه فوق y بردار مشاهدات فنوتیپی می‌باشد. I_n برداری ستونی حاوی عدد ۱ و μ میانگین کل می‌باشد. Z یک ماتریس با ابعاد $n \times p$ است که حاوی ژنوتیپ‌ها برای p نشانگر SNP است و u حاوی اثرات SNPها می‌باشد. e نیز بردار مقادیر خطا است. ماتریس واریانس-کوواریانس به صورت زیر بود:

$$V = var(y) = \Gamma \delta_u^2 + R \quad (2)$$

در رابطه فوق $\Gamma = ZZ^T$ و Z^T ترانپوز Z را نشان می‌دهد.

برای برآورد اثرات انفرادی نشانگرهای SNP، روش رگرسیون ریج معادله ۱ را با استفاده از روش حداقل مربعات جریمه‌ای و طبق رابطه زیر حل می‌کند:

$$\hat{u} = (Z^T Z + \lambda^2 D)^{-1} Z^T y \quad (3)$$

در رابطه فوق، λ پارامتر جریمه است که با توجه به برآوردهای REML برای واریانس باقیمانده (δ_g^2) و واریانس

این الگوریتم درخت رگرسیونی بود. در Boosting توابع پایه مانند درختان رگرسیونی به صورت سریالی هر یک روی باقیمانده درخت قبلی (اطلاعاتی که به درستی تقسیم‌بندی نشده‌اند) اضافه می‌شوند و انتظار این است که با تمرکز بر داده‌های به اشتباه دسته‌بندی شده در درخت قبلی مقدار خطا در درخت بعدی کاهش پیدا کند و تا زمانی که خطا در حال کاهش است الگوریتم ادامه می‌یابد (Ghafouri-Kesbi et al., 2016). در نهایت درختی که در آن خطا حداقل شود (ممکن است آخرین درخت نباشد) برای تجزیه و تحلیل اطلاعات استفاده می‌شود. از این رو می‌توان گفت Boosting روشی نخبه‌گرا است. روش Boosting نیز همانند RF باید برای پارامترهای تنظیم شود. پارامترهای مهم در Boosting عبارتند از تعداد درخت (m) و نرخ یادگیری (lr). برای m مقدار (۱۰۰، ۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰) و برای lr مقدار (۰/۰۰۱، ۰/۰۱ و ۰/۰۵) در نظر گرفته شد و بهترین ترکیب (lr) برابر ۰/۰۱ و m برابر ۵۰۰ برای آنالیزها مورد استفاده قرار گرفت.

مقایسه روش‌ها

به منظور بررسی ارزش‌های اصلاحی ژنومی برآورد شده از برخی شاخص‌های روش LR (Legarra and Reverter, 2018) شامل (۱) صحت پیش‌بینی: که عبارت بود از همبستگی پیرسون بین ارزش‌های اصلاحی پیش‌بینی شده و ارزش‌های اصلاحی واقعی، (۲) اریبی (Bias) که عبارت بود از میانگین ارزش‌های اصلاحی پیش‌بینی شده منهای میانگین ارزش‌های اصلاحی واقعی و (۳) پراکندگی یا تورم (Dispersion, Inflation) که عبارت بود از رگرسیون ارزش‌های اصلاحی واقعی روی ارزش‌های اصلاحی پیش‌بینی شده استفاده شد. هر سناریو مورد مطالعه که ترکیبی از روش مورد مطالعه، تعداد QTL و درصد QTL‌های دارای اثر غالبیت بود، ۱۰ بار تکرار شد و میانگین ۱۰ تکرار ذخیره شد.

زمان انجام محاسبات و میزان حافظه مورد استفاده

با استفاده از بسته نرم‌افزاری Prr (Wickham, 2018) میزان فضای مورد نیاز برای پردازش کدهای هر روش بر روی حافظه اندازه‌گیری شد. زمان محاسبات نیز با استفاده از یک تابع در نرم‌افزار R اندازه‌گیری گردید.

نتایج و بحث

صحت پیش‌بینی روش‌های مورد مطالعه در شکل ۱ نشان داده شده است. در تمامی روش‌های مطالعه شده، با افزایش درصد QTL‌های دارای اثر غالبیت از صفر (سناریو A) به ۱۰۰٪ (سناریو A+100%D) صحت پیش‌بینی کاهش یافت. برای مثال در روش RRBLUP-m6 با افزایش درصد QTL‌های دارای اثر غالبیت از صفر به ۵۰ و سپس به ۱۰۰٪، صحت پیش‌بینی از ۰/۶۵ به ۰/۶۲ و سپس به ۰/۵۵ کاهش یافت. در سناریو A، در هر دو حالت ۵۰ و ۵۰۰ QTL، روش‌های BayesA و RR-m6 از حداکثر صحت پیش‌بینی برخوردار بودند و از طرف دیگر روش RT به طور معنی‌داری از صحت پایین‌تری نسبت به سایر روش‌ها برخوردار بود. نتیجه اخیر در دو سناریو دیگر (A+50%D و A+100%D) نیز

y_i مقادیر فنوتیپی برای هر فرد بوده و μ میانگین کل می‌باشد. x_{ij} یک عنصر از ماتریس \mathbf{X} برای نشانگر j ام و فرد i ام می‌باشد. m_j اثر تصادفی نشانگر j ام بوده و e_i اثر باقیمانده است. از بسته نرم‌افزاری BGLR (de los Campos, 2022) جهت تجزیه و تحلیل‌های BayesA استفاده شد.

درخت رگرسیونی (Regression Tree, RT)

تحلیل RT زمانی انجام می‌شود که متغیر مورد مطالعه یک متغیر کمی با توزیع نرمال باشد (به عنوان مثال تولید روزانه شیر در گاوهای شیری) برای صفات با توزیع فنوتیپی گسسته از درخت کلاسه‌بندی (Classification Tree) استفاده می‌شود. فرض کنیم y بردار مشاهدات باشد و \mathbf{X} ماتریس ژنوتیپی باشد، به صورتیکه x_i یک بردار ($p \times 1$) است که ژنوتیپ هر حیوان را برای تعداد p نشانگر SNP نشان می‌دهد. مدل RT را می‌توان به صورت $\Psi(y, \mathbf{X})$ نشان داد که در آن Ψ درخت و x و y به ترتیب بردار اطلاعات ژنوتیپی و فنوتیپی می‌باشند که وارد درخت می‌شوند. مدل در جمعیت مرجع آموزش دیده و بر جمعیت تایید (حیوانات کاندیدای انتخاب) اعمال می‌شود. (۱) ابتدا نمونه‌های اطلاعات از مجموعه داده‌های آموزشی شامل اطلاعات ژنوتیپی و فنوتیپی انتخاب می‌شود (۲) در اولین گره درخت، گروه کوچکی از SNP‌ها به طور تصادفی انتخاب می‌شوند و SNP‌ی که تابع خطا را حداقل می‌کند انتخاب می‌شود. (۳) گره مورد نظر به دو زیرشاخه تقسیم می‌شود و حیوانات بر اساس آلی که برای SNP مورد نظر حمل می‌کنند وارد یکی از شاخه‌ها می‌شوند. (۴) مراحل ۱ تا ۳ تکرار می‌شوند تا یکنواختی در گره‌های پایانی ایجاد شود (حیوانات با ژنوتیپ‌های مشابه در گره‌های جداگانه دسته‌بندی می‌شوند). مقدار پیش‌بینی شده برای x_i برابر است با میانگین فنوتیپ حیوانات دارای ژنوتیپ مشابه در گره پایانی است. آنالیزهای درخت رگرسیونی با استفاده از بسته نرم‌افزاری rpart (Therneau et al., 2022) انجام شد.

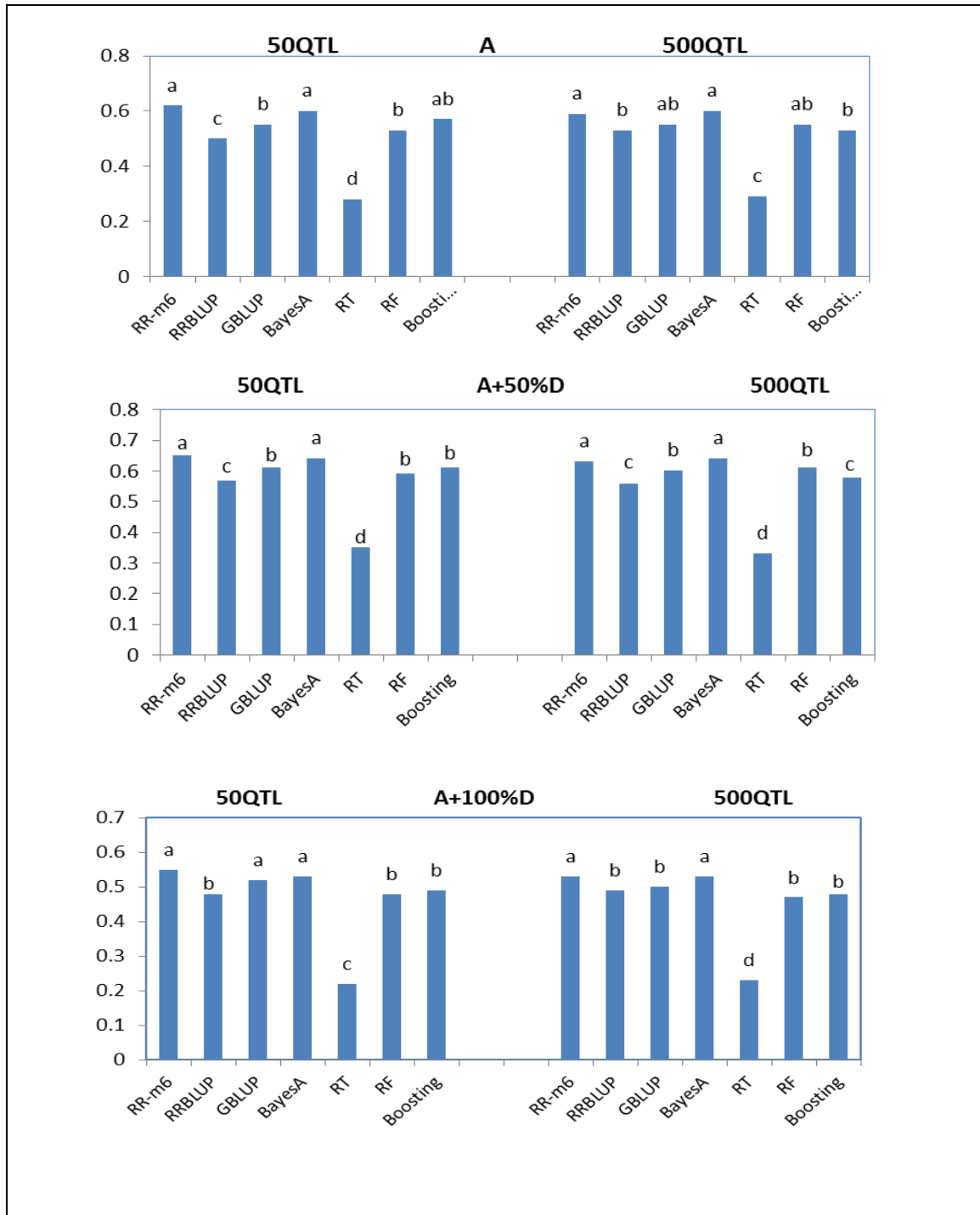
جنگل تصادفی (Random Forest, RF)

الگوریتم جنگل تصادفی (Breiman, 2001) توسط بسته نرم‌افزاری randomforest (Liaw, 2022) به منظور پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی استفاده گردید. جنگل تصادفی از مجموعه‌ای از درختان رگرسیونی ایجاد می‌شود که هر کدام شامل n نمونه از اطلاعات اطلاعات ژنوتیپی و فنوتیپی افراد مرجع می‌باشد. در واقع از نتیجه صدها یا هزاران درخت میانگین‌گیری می‌شود و می‌توان گفت RF بر مبنای رأی اکثریت است. پارامترهای بسیار مهم در RF تعداد متغیر انتخاب شده در هر گره درخت ($mtry$) و تعداد درخت ($ntree$) است که قبل از انجام آنالیزها باید مقدار مناسب آنها تعیین شود. برای یافتن بهینه‌ترین ترکیب از $mtry$ و $ntree$ ترکیبات مختلفی از $mtry$ (۲۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۱۵۰۰ و ۲۰۰۰) و $ntree$ (۲۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۱۵۰۰ و ۲۰۰۰) برای تشکیل RF در نظر گرفته شد. در بهینه‌ترین ترکیب که منجر به حداقل خطای پیش‌بینی و حداکثر صحت پیش‌بینی گردید پارامتر $mtry$ برابر ۵۰۰ و $ntree$ برابر ۱۵۰۰ بود.

Boosting

این الگوریتم در قالب بسته نرم‌افزاری gbm (Ridgeway, 2022) مورد استفاده قرار گرفت. توابع پایه مورد استفاده در

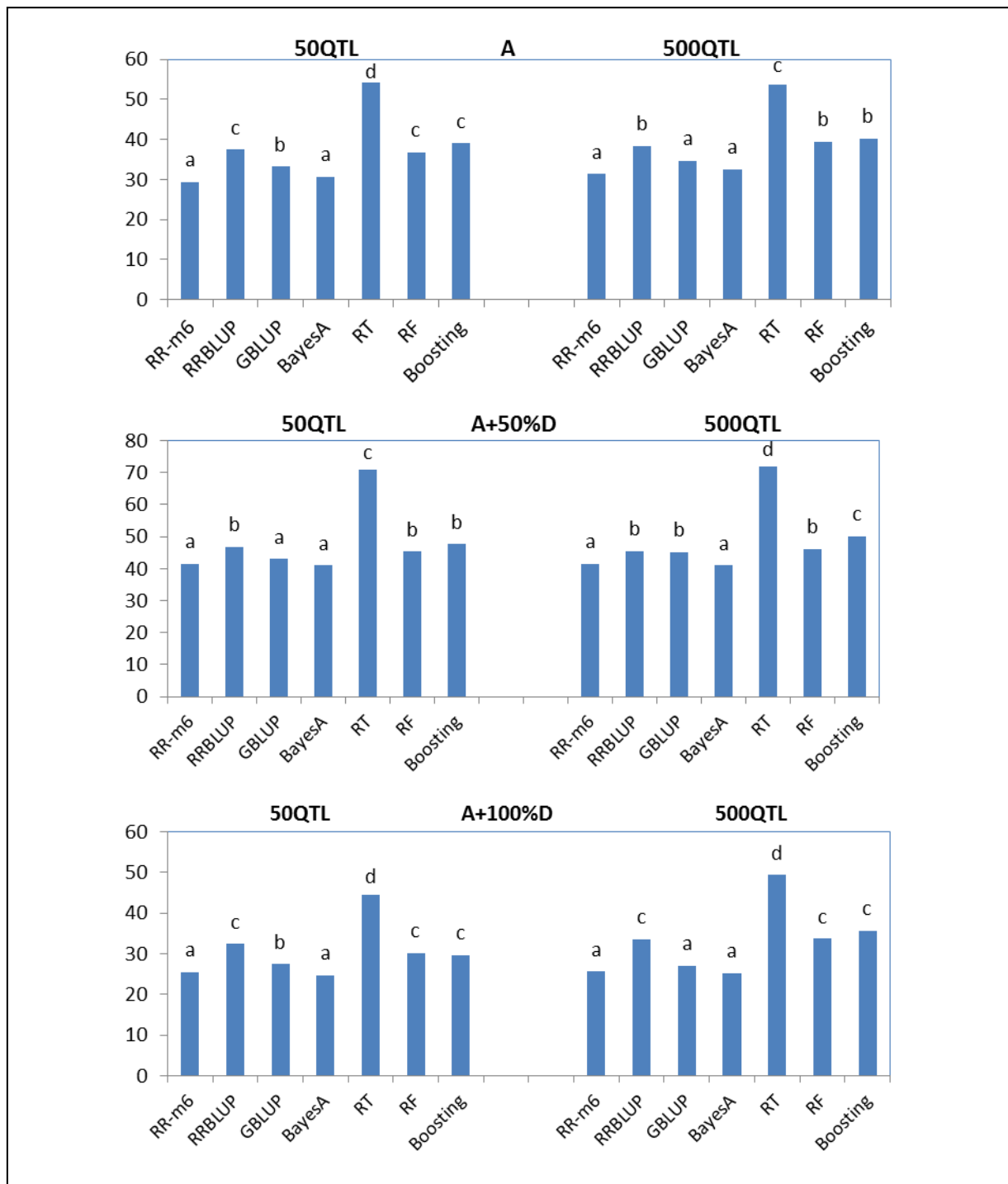
مشاهده شد به صورتیکه BayesA و RR-m6 با بیشترین صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی را پیش‌بینی نمودند و از این نظر روش RT در رتبه آخر قرار گرفت.



شکل ۲- صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی در سناریوهای مختلف از تعداد QTL و درصد QTL‌های دارای اثر غالبیت.
 Figure 2. Accuracy of genomic breeding values in different scenarios of QTL number and percent of QTL with dominance effect.

نزدیکی بین دو روش RR-m6 و BayesA وجود داشت هر چند تفاوت بین آنها معنی‌دار نبود ($p>0.05$) و از این نظر هر دو روش رتبه اول را کسب کردند. روش GBLUP با اندکی تفاوت نسبت به این دو روش در رتبه دوم قرار گرفت و روش RT نیز ارزش‌های اصلاحی با حداکثر ارزیابی را برآورد نمود و در رتبه آخر قرار گرفت.

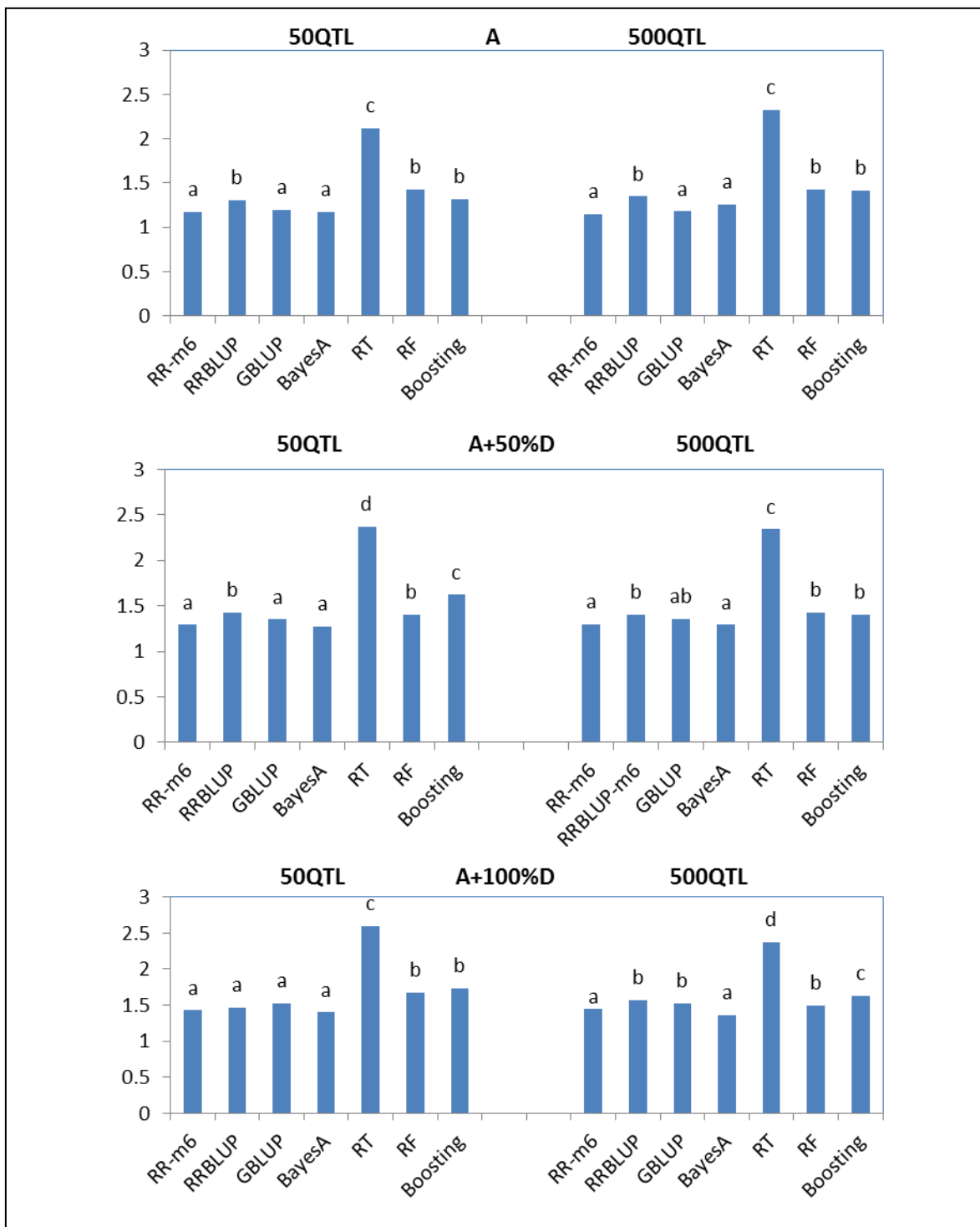
شکل ۳ ارزیابی ارزش‌های اصلاحی پیش‌بینی شده توسط روش‌های مختلف را نشان می‌دهد. همانگونه که مشاهده می‌شود با افزایش درصد QTL‌های دارای اثر غالبیت از صفر (سناریو A) به ۱۰۰٪ (سناریو A+100%D) میزان ارزیابی ارزش‌های اصلاحی ژنومی بین ۴۰ درصد (RR-m6) تا ۶۱ درصد (RT) افزایش یافت. از نظر میزان ارزیابی، رقابت



شکل ۳- ارزیابی ارزش‌های اصلاحی ژنومی در سناریوهای مختلف از تعداد QTL و درصد QTL‌های دارای اثر غالبیت
 Figure 3. Bias of genomic breeding values in different scenarios of QTL number and percent of QTL with dominance effect.

در شکل ۳، میزان پراکندگی (تورم) ارزش‌های اصلاحی ژنومی پیش‌بینی شده توسط روش‌های مختلف نشان داده شده است. به‌طور مشابه با پارامترهای صحت و اریبی، در اینجا نیز افزایش درصد QTL‌های دارای اثر غالبیت از صفر

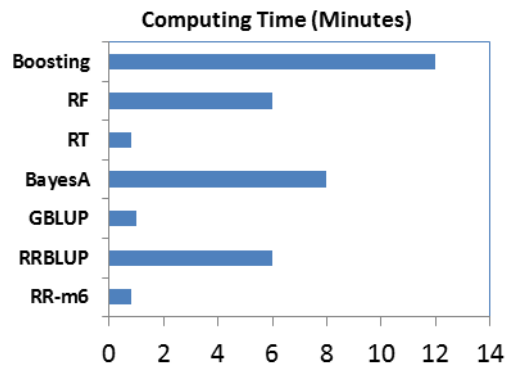
(سناریو A) به ۱۰۰٪ (سناریو A+100%D) اثر منفی بر میزان پراکندگی ارزش‌های اصلاحی گذاشته است. روش‌های RR-m6 و BayesA ارزش‌های اصلاحی ژنومی را با حداقل پراکندگی برآورد نمودند.



شکل ۴- پراکنش ارزش‌های اصلاحی حاصل از روش‌های مورد بررسی در سناریوهای مختلف از تعداد QTL و درصد QTL‌های دارای اثر غالبیت
 Figure 4. Dispersion of genomic breeding values in different scenarios of QTL number and percent of QTL with dominance effect.

با ۱۲ دقیقه زمان مورد نیاز کمترین روش بود و در رتبه آخر قرار گرفت. روش‌های BayesA، RRBLUP و RF نیز با ۸، ۶ و ۶ دقیقه زمان محاسباتی مورد نیاز جزو روش‌های نسبتاً کند بودند.

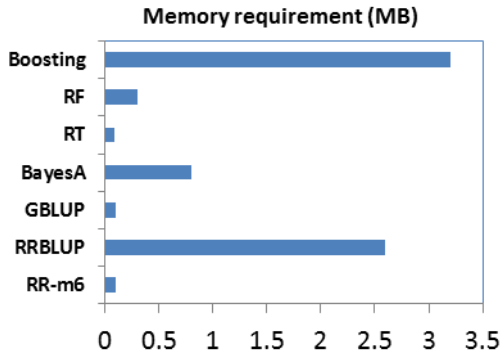
زمان محاسباتی مورد نیاز برای انجام یک آنالیز مشابه توسط روش‌های مورد مطالعه در شکل ۵ نشان داده شده است. دو روش RR-m6، RT با ۵۰ ثانیه زمان محاسباتی سریعترین روش‌ها بودند. روش GBLUP با ۶۰ ثانیه زمان محاسباتی مورد نیاز در رتبه دوم قرار گرفت. روش Boosting



شکل ۵- زمان محاسباتی روش‌های بررسی شده
Figure 5. Computing time of the studied methods

های Boosting و RRBLUP نیز به ترتیب با ۳/۲ و ۲/۶ مگابایت رتبه‌های پایانی را به خود اختصاص دادند. روش بیز A نیز به حافظه نسبتاً بالایی نیاز داشت.

در شکل ۶ حافظه مورد نیاز برای پردازش کدهای روش‌های مورد مطالعه بر روی CPU نشان داده شده است. از این نظر، روش‌های RT، RR-m6 و GBLUP با ۰/۱ مگابایت حافظه مورد نیاز در رتبه اول قرار گرفتند و روش



شکل ۶- حافظه مورد نیاز روش‌های بررسی شده
Figure 6 Memory requirement of the studied methods

اثرات ژنتیکی غالبیت از اثرات ژنتیکی افزایشی زمانی که اثرات غالبیت وجود داشته باشند، منجر به برآوردهای ارزش‌های اصلاحی با صحت پیش‌بینی پایین، اریب و غیر قابل اعتماد خواهد شد. محمدی (2018) (Mohammadi) صفات شیر تولیدی، مقدار چربی و پروتئین را در گاوهای شیری هلشتاین ایران را ارزیابی ژنومی نمود. برای صفات مذکور اگرچه میزان مشارکت اثرات ژنتیکی غالبیت در تنوع فنوتیپی صفات مذکور کم بود (به ترتیب ۲٪، ۱٪ و ۱٪)، اما لحاظ نمودن اثرات غالبیت در مدل، صحت ارزیابی ژنومی برای صفات تولید شیر، مقدار چربی و پروتئین را به ترتیب به میزان ۳٪، ۵٪ و ۶٪ در مقایسه با مدلی که فقط شامل اثرات افزایشی بود افزایش داد. همچنین محمدی و ساعتی مختاری (2018) (Mohammadi and Sattaai Mokhtari) با

اثرات غالبیت و ارزیابی ژنومی

در اکثر مطالعات انجام شده در ارتباط با ارزیابی ژنومی چه با استفاده از داده‌های واقعی و چه با استفاده از داده‌های شبیه‌سازی شده تنها اثرات ژنتیکی افزایشی ژنها در نظر گرفته شده و از اثرات غیر افزایشی مانند اپیستازی و غالبیت چشم پوشی شده است (Ashoori-Banaei et al., 2021; Ridgeway, 2022; Zhang et al., 2017). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که اثرات غالبیت و اپیستازی در تنوع فنوتیپی صفات اقتصادی دام‌های اهلی مشارکت دارند و در صورتیکه این مشارکت قابل توجه باشد در نظر گرفتن این اثرات در مدل می‌تواند منجر به افزایش صحت ارزیابی ژنومی شود (Aliloo et al., 2016). نتایج مطالعه ما نشان داد که استفاده از یک مدل صرفاً افزایشی و در نتیجه عدم تفکیک

همچنین ارزش‌های اصلاحی حاصل از این روش جزء ناریب ترین برآوردها بوده و از این نظر با برآوردهای روش BayesA قابل مقایسه بوده و در برخی موارد کمتر هم بود، اگرچه تفاوت‌ها معنی‌دار نبودند. از یک دیدگاه اصلاح نژادی برای پیش‌بینی صحیح پاسخ به انتخاب، برآوردهای ناریب از ارزش‌های اصلاحی مورد نیاز است (Macedo et al., 2020). ارزیابی برآورد شده در تحقیق حاضر برای همه روش‌ها مثبت بود. به عبارت دیگر برآوردهای ارزش‌های اصلاحی برای افراد کاندید انتخاب بیشتر از مقدار ارزش‌های اصلاحی واقعی (شبیه‌سازی شده) آنها بود. این مسأله منجر به برآوردهای بیش از انتظار از پیشرفت ژنتیکی سالیانه خواهد شد که برای روش‌های RT, RRBLUP, RF و Boosting نسبت به سایر روش‌های بررسی شده بیشتر خواهد بود. از نظر شاخص پراکندگی نیز برآوردهای روش RR-m6 از حداقل پراکندگی برخوردار بودند و از این نظر نیز در کنار روش‌های GBLUP و BayesA جزو بهترین روش‌ها بود. عملکرد پیش‌بینی برابر یا بهتر روش RR-m6 نسبت به دو روش BayesA و GBLUP از این نظر حافظ اهمیت است که دو روش اخیر از بهترین روش‌های ارزیابی ژنومی به شمار می‌روند. برای مثال، عبدالهی ارپناهی (Abdolahi Arpanahi, 2017) دو روش پارامتری GBLUP و BayesB، روش شبه پارامتری RKHS و روش‌های غیرپارامتری RF و Bagging را در ارزیابی ژنومی صفات کمی با معماری ژنتیکی افزایشی مقایسه نمودند و گزارش کردند که در کل دو روش GBLUP و BayesB عملکرد بهتری نسبت به روش‌های شبه پارامتری و ناپارامتری داشتند. همچنین صالحی و همکاران (Salehi et al., 2021) در یک مطالعه شبیه‌سازی، عملکرد پیش‌بینی روش‌های پارامتری GBLUP و BayesB را با دو روش ناپارامتری BagBLUP و RF مورد مقایسه قرار دادند. این محققین گزارش کردند که روش BayesB از حداکثر صحت پیش‌بینی برخوردار بود (۰/۷۳) و روش‌های GBLUP، BagBLUP و Random Forest با ۰/۶۳، ۰/۶۳ و ۰/۵۴ در رتبه‌های بعدی قرار گرفتند. از طرف دیگر روش RR-m6 از سرعت محاسباتی بسیار بالایی برخوردار بود که باعث می‌شود محاسبات را در مدت زمان کوتاهی به انجام برساند و در ضمن به‌طور معنی‌داری به حافظه کمتری برای انجام محاسبات نیازمند بود (شکل‌های ۴ و ۵) که این برتری بر روش‌های دیگر کاملاً مشهود است. حتی این روش بر روش GBLUP که یکی از سریع‌ترین روش‌های پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی است تا حدودی برتری داشت. توجه کنیم که ممکن است در مورد داده‌هایی با حجم کوچک این برتری چندان مهم نباشد اما در زمان استفاده از داده‌های حجیم جایی که نتایج باید به‌سرعت در دسترس محققین قرار گیرد مسأله متفاوت است. برای مثال در تحقیق حاضر ابعاد ماتریس ژنوتیپی ۱۰۰۰×۱۰۰۰ بود که ماتریس ژنوتیپی کوچکی محسوب می‌شود. اخیراً تراشه‌های SNP که در برگزیده ۷۷۷۰۰۰ SNP هستند برای گاو شیری توسعه داده شده‌اند (Howard et al., 2014) که با استفاده از آن‌ها و در با در نظر گرفتن جمعیت مرجع برابر ۱۰۰۰ فرد ابعاد ماتریس

استفاده از شبیه‌سازی کامپیوتری، نشان دادند که تفکیک اثرات غالبیت از اثرات افزایشی، صحت ارزیابی ژنومی را افزایش خواهد داد به‌صورتی که در روش BayesA، صحت ارزیابی ژنومی از ۰/۶۳ به ۰/۶۹ و در روش BayesL، صحت ارزیابی ژنومی از ۰/۶۵ به ۰/۶۷ افزایش یافت. همچنین افزایش در ارزیابی ارزش‌های اصلاحی ژنومی در نتیجه چشم‌پوشی از اثرات ژنتیکی غالبیت در مدل ارزیابی ژنومی توسط محمدی و ساعتی مختاری (Mohammadi and Sattaei Mokhtari, 2018) گزارش شده است که با نتایج تحقیق حاضر در تطابق است. علیلو و همکاران (Aliloo et al., 2016) گزارش کردند که یکی از عواقب چشم‌پوشی از اثرات غالبیت، ارزیابی ژنومی ارباب افراد کاندید انتخاب است که منجر به رتبه‌بندی اشتباه افراد بر اساس ارزش‌های اصلاحی خواهد شد. در مطالعه علیلو و همکاران (Aliloo et al., 2016) وارد نمودن اثرات غالبیت در مدل ارزیابی ژنومی منجر به تغییر رتبه حیوانات بر اساس ارزش اصلاحی شد به‌صورتیکه همبستگی رتبه‌بندی حیوانات برتر در دو مدل حاوی اثرات افزایشی و مدل حاوی اثرات افزایشی و غالبیت ۹۰٪ بود. در ارتباط با تأثیر وارد نمودن اثرات غالبیت در مدل بر شاخص پراکندگی تاکنون گزارشی منتشر نشده است. ضریب رگرسیون برآورد شده در تمامی سناریوها بزرگتر از یک است که نشان می‌دهد عدم منظور نمودن اثرات غالبیت در مدل منجر به برآوردهای کمتر از حد واقع از ارزش‌های اصلاحی ژنومی (deflated breeding values) برای افراد کاندید انتخاب شده است (Liaw, 2022).

مقایسه روش‌ها

تاکنون روش‌های زیادی بر پایه الگوریتم‌های مختلف برای پیش‌بینی ارزش‌های اصلاحی ژنومی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این روش‌ها دامنه وسیعی از روش‌های بسیار ساده مانند روش‌های حداقل مربعات معمولی تا روش‌های پیچیده مبتنی بر هوش مصنوعی را شامل می‌شوند (Howard et al., 2014). در یک دیدگاه کلی، سه پارامتر عملکرد پیش‌بینی، سرعت محاسباتی و مقدارحافظه مورد نیاز عملکرد کلی یک روش را تحت تأثیر قرار می‌دهد (Ashoori-Banaei et al., 2021). از نظر صحت پیش‌بینی، روشی که صحت آن نزدیک به ۱ باشد، از نظر ارزیابی روشی که ارزیابی آن نزدیک به صفر باشد و از نظر پراکندگی روشی که ضریب پراکندگی آن به ۱ نزدیکتر باشد برای ارزیابی ژنومی مطلوب تر است (Macedo et al., 2020). صحت پیش‌بینی روش RR-m6 بالاتر از روش rrBLUP بود و در بیشتر سناریوها عملکردی برابر و یا بهتری نسبت به دو روش BayesA و GBLUP داشت که از جمله بهترین روش‌های انتخاب ژنومی هستند. صحت بالا به این معنی است که ارزش‌های اصلاحی ژنومی حیوانات صحیح‌تر برآورد شده و لذا رتبه‌بندی حیوانات بر اساس ارزش‌های اصلاحی ژنومی آنها درست‌تر انجام خواهد شد که در جای خود پیشرفت ژنتیکی بالاتر را باعث می‌شود. از این نظر هر درصد افزایش در صحت ارزش‌های اصلاحی ژنومی حائز اهمیت است چرا که به حداکثرسازی پیشرفت ژنتیکی کمک خواهد کرد و از این لحاظ روش RR-m6 دارای مزیت است.

نتیجه‌گیری کلی

نتایج نشان داد که استفاده از یک مدل صرفاً افزایشی زمانی که اثرات غالبیت در تنوع فنوتیپی صفت مشارکت داشته باشند منجر به ارزیابی ژنومی نامناسبی خواهد شد. ارزش‌های اصلاحی با صحت پایین، اریب و غیر قابل اعتماد نتیجه چنین ارزیابی ژنومی خواهد بود. روش RR-m6 را می‌توان به‌عنوان یک روش جایگزین برای روش‌های رایج ارزیابی ژنومی خصوصاً در مواجهه با داده‌های بزرگ پیشنهاد کرد چرا که از عملکرد پیش‌بینی بالایی برخوردار بود، بسیار سریع بود و نیازمندی‌های محاسباتی بسیار کمی داشت.

ژنوتیپی 1000×777000 خواهد شد که تجزیه چنین داده‌های بزرگی با روش‌هایی مانند روش‌های بیزی مدت زمان طولانی و نیازمندی‌های محاسباتی بالایی را می‌طلبد که ممکن است انجام آن‌ها با کامپیوترهای معمولی غیرممکن شود. در آینده نزدیک حتی ممکن است تراشه‌های بسیار متراکم‌تری که در برگزیده اطلاعات چند میلیون SNP باشند جهت استفاده برای اهداف اصلاح نژادی توسعه داده شوند. در چنین شرایطی است که برتری معنی‌دار روش‌هایی مانند RR-m6 بر سایر روش‌ها مشخص می‌شود.

منابع

- AbdollahiArpanahi, R. (2017). Comparison of parametric and resampling methods in genetic evaluation of quantitative traits with different genetic structure. *Animal Production*, 19(1), 1-12. 10.22059/jap.2017.206657.623047.
- Aliloo, H., Pryce, J. E., González-Recio, O., Cocks, B. G., & Hayes, B. J. (2016). Accounting for dominance to improve genomic evaluations of dairy cows for fertility and milk production traits. *Genetics Selection Evolution*, 48(1), 1-11. 10.1186/s12711-016-0186-0.
- Ashoori-Banaei, S., Ghafouri-Kesbi, F., & Ahmadi, A. (2021). Comparison of regression tree-based methods in genomic selection. *Journal of Genetics*, 100, 1-8. 10.1007/s12041-021-01334-x.
- Baneh, H., Nejati-Javaremi, A., Rahimi-Mianji, G. H., & Honarvar, M. (2017). Genomic evaluation of threshold traits with different genetic architecture using bayesian approaches. *Research on Animal Production*, 8(6). 10.29252/rap.8.15.149.
- Breiman, L. (2001). Random Forests. *Machine learning*, 45, 5-32.
- de Villemereuil, P. (2018). Quantitative Genetic Methods Depending on the Nature of the Phenotypic Trait. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1422(1), 29-47. 10.1111/nyas.13571.
- Doublet, A. C., Croiseau, P., Fritz, S., Michenet, A., Hozé, C., Danchin-Burge, C., ... & Restoux, G. (2019). The impact of genomic selection on genetic diversity and genetic gain in three French dairy cattle breeds. *Genetics Selection Evolution*, 51, 1-13. 10.1186/s12711-019-0495-1.
- Endelman, J.B. (2011). Ridge Regression and Other Kernels for Genomic Selection with R Package rrbLup. *The plant genome*, 4(3) 10.3835/plantgenome2011.08.0024.
- Ghafouri-Kesbi, F., Rahimi-Mianji, G., Honarvar, M., & Nejati-Javaremi, A. (2016). Predictive ability of random forests, boosting, support vector machines and genomic best linear unbiased prediction in different scenarios of genomic evaluation. *Animal Production Science*, 57(2), 229-236. 10.1071/AN15538.
- Gianola, D. (1982). Theory and Analysis of Threshold Characters. *Journal of animal Science*, 54(5), 1079-1096. 10.2527/jas1982.5451079x.
- de los Campos, P.P.R. (2022). BGLR: Bayesian Generalized Linear Regression. Available At: <https://cran.r-project.org/web/packages/BGLR/BGLR.pdf>
- Henderson, C.R. (1975). Best Linear Unbiased Estimation and Prediction under a Selection Model. *Biometrics*, 423-447. 10.2307/2529430.
- Hill, W. & A. Robertson. (1968). Linkage Disequilibrium in Finite Populations. *Theoretical and applied genetics*, 38, 226-231. 10.1007/BF01245622.
- Hill, W.G. (2008). Estimation, Effectiveness and Opportunities of Long Term Genetic Improvement in Animals and Maize. *Lohmann information*, 43(1), 3-20.
- Howard, R., Carriquiry, A. L., & Beavis, W. D. (2014). Parametric and nonparametric statistical methods for genomic selection of traits with additive and epistatic genetic architectures. *G3: Genes, Genomes, Genetics*, 4(6), 1027-1046. 10.1534/g3.114.010298.
- Legarra, A., & Reverter, A. (2018). Semi-parametric estimates of population accuracy and bias of predictions of breeding values and future phenotypes using the LR method. *Genetics Selection Evolution*, 50, 1-18. 10.1186/s12711-018-0426-6.
- Liaw, A. (2022). Breiman and Cutler's Random Forests for Classification and Regression. Available At: <http://cran.r-project.org/web/packages/randomForest/index.html>
- Macedo, F. L., Christensen, O. F., Astruc, J. M., Aguilar, I., Masuda, Y., & Legarra, A. (2020). Bias and accuracy of dairy sheep evaluations using BLUP and SSGBLUP with metafounders and unknown parent groups. *Genetics Selection Evolution*, 52(1), 1-10. 10.1186/s12711-020-00567-1.
- Meuwissen, T. H., Hayes, B. J., & Goddard, M. (2001). Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *genetics*, 157(4), 1819-1829. 10.1093/genetics/157.4.1819.

- Mohammadi, Y. (2018). Accuracy of Genomic Selection Using Models with Additive Effects for Productive Traits in Iranian Holstein Cows. *The second international conference and the third national conference on agriculture, environment and food security*, Jiroft University, Jiroft, Iran.
- Mohammadi, Y., & Sattaei Mokhtari, M. (2018). Genomic selection accuracy parametric and nonparametric statistical methods with additive and dominance genetic architectures. *Research On Animal Production* (Scientific and Research), 8(18), 161-167. 10.29252/rap.8.18.161.
- Neves, H. H., Carvalheiro, R., & Queiroz, S. A. (2012). A comparison of statistical methods for genomic selection in a mice population. *BMC genetics*, 13(1), 1-17. 10.1186/1471-2156-13-100.
- Ogutu, J. O., Piepho, H. P., & Schulz-Streeck, T. (2011). A comparison of random forests, boosting and support vector machines for genomic selection. *In BMC proceedings* (Vol. 5, No. 3, pp. 1-5). BioMed Central.
- Piepho, H. P., Ogutu, J. O., Schulz-Streeck, T., Estaghvirou, B., Gordillo, A., & Technow, F. (2012). Efficient computation of ridge-regression best linear unbiased prediction in genomic selection in plant breeding. *Crop Science*, 52(3), 1093-1104. 10.2135/cropsci2011.11.0592.
- Ridgeway, G. (2022). gbm; Generalized Boosted Regression Models a Vailable At <http://cran.r-project.org/packages/gbm/index.html>.
- Salehi, A., Bazrafshan, M., & Abdollahi-Arpanahi, R. (2021). Assessment of parametric and non-parametric methods for prediction of quantitative traits with non-additive genetic architecture. *Annals of Animal Science*, 21(2), 469-484. 10.2478/aoas-2020-0087.
- Schulz-Streeck, T., B. Estaghvirou & F. Technow. (2015). Package 'Rrblup-Method6'. Available At: <https://mran.microsoft.com/snapshot/2016-10-12/web/packages/rrBlupMethod6/index.html>
- Technow, F. (2013). Hypred: Simulation of Genomic Data in Applied Genetics. Available At: <http://cran.r-project.org/web/packages/hypred/index.html>
- Teimuria, M., Shariati, M. M., & Aslaminejad, A. A. (2016). Comparison of methods for the implementation of genomic selection in Holstein. *Research on Animal Production*, 7(14), 198-203. 7(14), 198-203. 10.29252/rap.7.14.203.
- Therneau, T., B. Atkinson and B. Ripley B. 2022. Rpart: Recursive Partitioning for Classification, Regression and Survival Trees. An Implementation of Most of the Functionality of the 1984 Book by Breiman, Friedman, Olshen and Stone. Available At: <https://cran.r-project.org/web/packages/rpart/index.html>
- Wickham, H. (2018). Pryr: Useful Tools to Pry Back the Covers of R and Understand the Language at a Deeper Level. Available At: <https://cran.r-project.org/web/packages/pryr/index.html>
- Zhang, A., Wang, H., Beyene, Y., Semagn, K., Liu, Y., Cao, S., ... & Zhang, X. (2017). Effect of trait heritability, training population size and marker density on genomic prediction accuracy estimation in 22 bi-parental tropical maize populations. *Frontiers in Plant Science*, 8, 1916. 10.3389/fpls.2017.01916.