

Integrating host genome and rumen microbiome for genomic prediction of feed efficiency and methane emission in dairy cattle using a simulation method

Vahid Janizadeh*¹, Nemat Hedayat²

1. PhD student in genetics and animal breeding, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Tabriz University, Tabriz, Iran

2. Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture and Natural Resources, Ardabil University, Ardabil, Iran

nhedayat@uma.ac.ir

V.janizadeh@gmail.com

<https://doi.org/10.22067/ijasr.2026.100518.1332>

Introduction: Feed efficiency and enteric methane emission are economically and environmentally critical traits in dairy cattle, yet both are difficult and expensive to record and have low to moderate heritability, which limits the accuracy of conventional genomic prediction based on the host genome alone (GBLUP). A growing body of evidence shows that the rumen microbiome is partly shaped by host genetics and contributes substantially to feed efficiency and methanogenesis, giving rise to the concept of microbiability — the proportion of phenotypic variance explained by microbiome composition. This raises a timely holo-omic question: can integrating host-genomic and rumen-microbiome information improve the prediction of these traits, and does the value of the microbiome depend on the trait's microbiability and on whether the goal is predicting the animal's own performance or its transmissible breeding value? The objective of this study was to address these questions under controlled conditions in which the genetic and microbial architectures are known.

Materials and Methods: The stochastic simulation was developed for a dairy cattle population of 800 animals. Rather than assuming prediction accuracy, a host genome of 2500 independent single-nucleotide polymorphisms (minor-allele frequencies drawn from $U(0.05, 0.50)$; genotypes under Hardy–Weinberg equilibrium) was simulated in Python 3.12 (NumPy 2.4, SciPy 1.17). Host additive genetic values were drawn directly from $N(0, G\sigma^2_g)$, so no historical population, linkage disequilibrium or discrete QTL were involved. Standardized abundances of 150 rumen taxa were generated from a normal distribution; for each taxon, 30% of the variance was controlled by 500 randomly chosen host SNPs and 70% was environmental (microbiome heritability 0.30). A genomic relationship matrix (G) and an analogous microbiome relationship matrix (B) were constructed. Microbiability was defined as $m^2 = \sigma^2_m / \sigma^2_P$, the proportion of phenotypic variance explained by the microbiome effect $m \sim N(0, B\sigma^2_m)$; σ^2_m covers both the host-controlled and the environmental part of the microbiome and is not an additive genetic variance. Two traits with contrasting architectures were modeled: residual feed intake (RFI; heritability 0.25, microbiability 0.15) and methane emission (CH_4 ; heritability 0.12, microbiability 0.30). Three models were compared by repeated five-fold cross-validation, with variance components estimated by REML: GBLUP (genome only), microbiome BLUP (MBLUP, microbiome only) and a combined model (GMBLUP, genome plus microbiome). Crucially, predictive accuracy was evaluated against two distinct targets: (i) the animal's own genetic-plus-microbiome merit ($g + m$), relevant to predicting its own performance; and (ii) the transmissible breeding value — the heritable component passed to offspring — relevant to genetic selection. The sensitivity of model performance to trait microbiability was assessed by varying it from 0.05 to 0.45 at a fixed heritability of 0.20, and a genome-by-microbiome interaction term $gm \sim N(0, (G \circ B)\sigma^2_{gm})$, with $\sigma^2_{gm} = 0, 0.05, 0.10$

and 0.15, was introduced to test whether additive models capture non-additive merit. Models were compared by paired t-tests across replicates with Bonferroni correction.

Results and Discussion: For predicting the animal's own merit ($g + m$), integrating the microbiome markedly improved accuracy (mean over 30 replicates; MSE reported alongside accuracy in Table 2). For methane — a highly microbiome-driven trait — own-merit accuracy rose from 0.17 ± 0.05 with GBLUP (MSE 0.41) to 0.67 ± 0.03 with MBLUP (MSE 0.24) and 0.68 ± 0.03 with GMBLUP (MSE 0.23); for residual feed intake, the combined model (0.45, MSE 0.32) outperformed both genome-only (0.22, MSE 0.38) and microbiome-only (0.40, MSE 0.35) models (all $P < 0.001$). For the transmissible breeding value, GBLUP and GMBLUP performed comparably (RFI: 0.24 vs 0.25, $P > 0.05$; CH₄: 0.18 vs 0.20, $P = 0.02$), while MBLUP alone was distinctly less accurate for this target (RFI 0.02, CH₄ 0.03), consistent with most of the microbiome signal not being heritably transmitted to offspring. The sensitivity analysis (Table 3) and the interaction test (Table 4). The sensitivity analysis confirmed that the gain from adding the microbiome to own-merit prediction grows sharply with microbiability (from +0.04 to +0.37), whereas the gain for the breeding value is positive but much smaller and grows only modestly (from 0.00 to +0.11). The interaction test confirmed that a purely additive model tracks the additive value well regardless of interaction strength, while its correlation with total (additive + interaction) merit declines as the genome-by-microbiome interaction grows (gap rising from 0 to about 0.09). Thus, the microbiome is highly informative for an animal's own performance, and adding it did not hurt breeding-value prediction. However its contribution there remained small relative to MBLUP's own-merit gains. These patterns are broadly consistent with reports that the holobiont and microbiome contribute substantially to methane and feed-efficiency phenotypes, while underscoring the distinction between predicting phenotype and predicting heritable, transmissible merit.

Conclusion: Integrating rumen-microbiome information with the host genome substantially improves prediction of an animal's own feed efficiency and, especially, methane emission, and this benefit scales directly with the trait's microbiability. For the transmissible breeding value, genome-only (GBLUP) and combined (GMBLUP) prediction performed comparably in this reimplementation, whereas microbiome-only prediction (MBLUP) was clearly less accurate for this target — consistent with most of the microbiome signal not being transmitted to offspring, even though adding it to the genome did not measurably reduce accuracy here. Microbiome data are therefore most valuable for predicting an animal's own performance — supporting management, feeding and culling decisions, and on-farm phenotyping of strongly microbiome-driven traits such as methane — while selection on the host genome remains the practical basis for permanent, cumulative genetic improvement. A holo-omic strategy should distinguish these two objectives: microbiome-informed prediction for managing low-methane, efficient cattle, and the (partly heritable) microbiome component together with the host genome for long-term genetic selection.

Keywords: Genomic selection, greenhouse gas, holo-omis, microbiability, non-additive effect

ادغام ژنوم میزبان و میکروبیوم شکمبه برای پیش‌بینی ژنومیک کارایی خوراک و نشر

متان در گاو شیری با استفاده از شبیه‌سازی

وحید جانی زاده^{۱*}، نعمت هدایت^۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۵/۲۶

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۵/۰۷/۱۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۷/۲۶

۱. دانشجوی دکترای ژنتیک و اصلاح نژاد دام، گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه تبریز، تبریز-ایران

۲. استادگروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه اردبیل، اردبیل-ایران

V.janizadeh@gmail.com

<https://doi.org/10.22067/ijasr.2026.100518.1332>

چکیده

کارایی خوراک و نشر متان روده‌ای از صفات کلیدی اقتصادی و زیست‌محیطی گاو شیری هستند که ثبت آن‌ها دشوار و پرهزینه و وراثت‌پذیری‌شان پایین تا متوسط است. از این‌رو دقت پیش‌بینی ژنومیک مبتنی بر ژنوم میزبان به‌تنهایی محدود می‌باشد. از آنجا که میکروبیوم شکمبه تا حدی تحت کنترل ژنتیکی میزبان است و سهم چشمگیری در این صفات دارد، این پژوهش با هدف بررسی ارزش ادغام اطلاعات ژنوم میزبان و میکروبیوم شکمبه در پیش‌بینی این صفات و سنجش وابستگی این ارزش به میکروبیوم‌پذیری صفت انجام گرفت. جمعیتی از ۸۰۰ رأس گاو شیری با ۲۵۰۰ نشانگر تک‌نوکلئوتیدی و ۱۵۰ تاکسون میکروبی شکمبه شبیه‌سازی شد و دو صفت با معماری متفاوت کارایی خوراک (وراثت‌پذیری ۰/۲۵، میکروبی‌پذیری ۰/۱۵) و متان (وراثت‌پذیری ۰/۱۲، میکروبی‌پذیری ۰/۳۰) مدل‌سازی گردید. سه مدل پیش‌بینی فقط ژنوم، فقط میکروبیوم و ترکیبی با اعتبارسنجی متقاطع پنج‌بخشی مقایسه شدند. دقت پیش‌بینی متان برای عملکرد خود حیوان از ۰/۱۷ در مدل فقط ژنوم به ۰/۶۸ در مدل ترکیبی، و برای کارایی خوراک از ۰/۲۲ به ۰/۴۵ رسید. برای ارزش اصلاحی قابل انتقال، دقت مدل فقط ژنوم برای صفات کارایی خوراک و انتشار متان (به ترتیب ۰/۲۴ و ۰/۱۸) با مدل ترکیبی قابل مقایسه بود و تفاوت‌ها در محدوده‌ی خطای برآورد قرار داشت. بنابراین میکروبیوم برای پیش‌بینی عملکرد خود حیوان (مدیریت و حذف) بسیار ارزشمند است، ولی گزینش اصلاحی بلندمدت بر پایه‌ی ژنوم میزبان استوار می‌ماند. این نتایج از یک راهبرد اصلاح‌نژادی هولو-اومیک پشتیبانی می‌کند که در آن نیم‌رخ میکروبیوم شکمبه در ارزیابی ژنومی، به‌ویژه برای گزینش گاوهای با انتشار متان کم و کارآمد، ادغام شود.

کلیدواژه‌ها: اثر غیرافزایشی، انتخاب ژنومیک، گاز گلخانه‌ای، میکروبی‌پذیری، هولو-اومیک

مقدمه

کارایی خوراک و نشر متان روده‌ای، دو صفت کلیدی و تعیین کننده در صنعت گاو شیری محسوب می‌شوند. خوراک بخش عمده‌ی هزینه‌ی تولید را به خود اختصاص می‌دهد و متان نیز افزون بر آنکه گازی گلخانه‌ای با توان گرمایشی بالا است، نشان‌دهنده‌ی اتلاف بخشی از انرژی خوراک در فرایند تخمیر شکمبه‌ای است. از این رو، کاهش نشر متان و بهبود کارایی خوراک، از اهداف راهبردی در برنامه‌های اصلاح‌نژاد پایدار به شمار می‌روند (Lassen & Difford, 2020). در میان راهکارهای موجود، گزینش ژنتیکی به دلیل ماهیت دائمی و انباشتی تغییرات حاصل از آن در طول نسل‌ها، از مزیتی ویژه برخوردار است. با این حال، اندازه‌گیری دقیق هر دو صفت مذکور دشوار و هزینه‌بر بوده و وراثت‌پذیری پایین تا متوسط آن‌ها، دقت گزینش ژنومیک مبتنی بر ژنوم میزبان را با محدودیت‌های جدی مواجه می‌سازد (Difford et al., 2020).

روش پایه در پیش‌بینی ژنومیک، بهترین پیش‌بینی نااریب خطی ژنومی (GBLUP) است که در آن ماتریس روابط شجره‌ای با ماتریس روابط ژنومی برآورد شده از نشانگرها جایگزین می‌شود (VanRaden, 2008; Meuwissen et al., 2001). این روش و سایر رویکردهای آماری کلاسیک، عمدتاً بر مدل‌های خطی و افزایشی استوار بوده و اطلاعاتی فراتر از ژنوم میزبان را مدنظر قرار نمی‌دهند. با وجود این، مطالعات اخیر نشان می‌دهند که میکروبیوم شکمبه نقشی محوری در تخمیر خوراک و تولید متان ایفا می‌کند و بخشی از ترکیب آن تحت کنترل ژنتیکی میزبان است (Difford et al., 2022; Martinez Boggio et al., 2022; Sasson et al., 2017; Wallace et al., 2019). این یافته‌ها مفهوم میکروبی‌پذیری (Microbiability) یعنی سهم واریانس فنوتیپی تبیین‌شده توسط ترکیب میکروبیوم را به‌عنوان پارامتری جدید پدید آورده‌اند (Camarinha-Silva et al., 2017; Martinez Boggio et al., 2024).

مطالعات تجربی متعددی بر وراثت‌پذیری بخشی از تنوع میکروبیوم شکمبه و ارتباط آن با صفات تولیدی و متان تأکید دارند (Fonseca et al., 2023). برای نمونه، گروهی از میکروب‌های هسته‌ی شکمبه با فراوانی ارثی شناسایی شده‌اند که با بهره‌وری و نشر گازهای گلخانه‌ای مرتبط‌اند (Wallace et al., 2019). همچنین بهره‌گیری از فراوانی ژن‌های میکروبی به‌عنوان معیار گزینش گاوهای با نشر متان کم پیشنهاد شده است (Roehe et al., 2016). در گونه‌های دیگر از جمله خوک، افزودن اطلاعات میکروبیوم به مدل‌های ژنومی، دقت پیش‌بینی کارایی خوراک را به‌طور معناداری بهبود بخشیده و بستر لازم را برای توسعه شاخص‌های گزینش مبتنی بر هولوژنوم فراهم ساخته است (Camarinha-Silva et al., 2025; Tiezzi et al., 2020; Weishaar et al., 2017). با وجود این، ارزیابی کامل این موضوع در شرایط کنترل‌شده که در آن میکروبی‌پذیری صفت به‌طور مستقل تغییر داده شود کمتر مورد توجه قرار گرفته است. پژوهش حاضر با استفاده از داده‌های شبیه‌سازی‌شده، تأثیر میزان میکروبی‌پذیری و هدف پیش‌بینی (فنوتیپ در برابر ارزش اصلاحی قابل انتقال) را بر برآورد ارزش میکروبیومی بررسی می‌کند. همچنین سه مدل پیش‌بینی (فقط ژنوم، فقط میکروبیوم و ترکیبی) برای دو صفت کارایی خوراک و متان با یکدیگر مقایسه شدند.

مواد و روش‌ها

شبیه‌سازی جمعیت و ژنوم

برای ارزیابی اهداف پژوهش، جمعیتی از ۸۰۰ رأس گاو شیری هلستاین به‌صورت تصادفی شبیه‌سازی شد و برای هر فرد ۲۵۰۰ نشانگر تک‌نوکلئوتیدی در نظر گرفته شد. به‌منظور دستیابی به توزیع واقع‌گرایانه‌تر، فراوانی آلل‌های کمیاب از توزیع یکنواخت در بازه‌ی (۰/۵ تا ۰/۵) نمونه‌گیری شد و تمامی جایگاه‌های ژنی تحت فرض تعادل هاردی-واینبرگ تولید گردید (جدول ۱). ماتریس ژنوتیپ پس از استانداردسازی، برای ساخت ماتریس روابط ژنومی به‌کار رفت (رابطه‌ی ۱) که

در آن Z ماتریس ژنوتیپ استاندارد شده و M تعداد نشانگرهاست؛ ماتریس Z ابعاد $M \times n$ ($n = 800$ و $M = 2500$) و ماتریس G ابعاد $n \times n$ دارد.

$$G = \frac{1}{M} Z Z' \quad (۱)$$

جدول ۱- مشخصات شبیه سازی ژنوم و میکروبیوم.

Table 1- Genome and microbiome simulation summary.

پارامتر Parameter	مقدار Value
تعداد حیوانات Animals	800
نشانگرهای تک نوکلئوتیدی SNP markers	2,500
فراوانی آلل کمیاب Minor allele frequency	U(0.05, 0.50)
نشانگرهای مؤثر بر میکروبیوم Microbiome-controlling SNPs	500
تاکسون های میکروبی Microbial taxa	150
وراثت پذیری ترکیب میکروبیوم Microbiome heritability	0.30
کارایی خوراک (m^2 / h^2) RFI (h^2 / m^2)	0.25 / 0.15
متان (m^2 / h^2) CH4 (h^2 / m^2)	0.12 / 0.30
تکرار / اعتبارسنجی Replicates / CV	30 / 5-fold

نشانگرها مستقل و تحت تعادل هاردی-واینبرگ شبیه سازی شده اند و ارزش ژنتیکی میزبان مستقیماً از توزیع $N(0, \sigma^2 G)$ تولید شده است؛ جمعیت تاریخی، عدم تعادل پیوستگی و QTL گسسته در طرح وجود ندارد.

کلیه مراحل شبیه سازی و تحلیل های آماری با استفاده از یک برنامه ی اختصاصی توسعه یافته در محیط پایتون (نسخه ی 3.12) و به کارگیری کتابخانه های علمی NumPy (نسخه ی 2.4) و SciPy (نسخه ی 1.17) انجام شد. طراحی و شیوه ی گزارش این مطالعه بر اساس رهنمودهای استاندارد شبیه سازی داده ها در پیش بینی ژنومی (Daetwyler et al., 2013) صورت گرفت. ژنوتیپ هر فرد در هر جایگاه ژنی، به صورت مستقل از توزیع دوجمله ای با دو کوشش و احتمال موفقیت برابر با فراوانی آللی همان جایگاه نمونه گیری شد. بر این اساس، نشانگرها مستقل از یکدیگر در نظر گرفته شدند و مدل فاقد فرض هایی نظیر جمعیت تاریخی، نسل های متوالی تلاقی، جهش و ساختار عدم تعادل پیوستگی (LD) بود. به منظور تولید ارزش های ژنتیکی افزایشی (μ)، به جای تجمیع اثرات شمار معینی از جایگاه های صفات کمی (QTL)، مقادیر مستقیماً از یک توزیع نرمال چندمتغیره با میانگین صفر و ماتریس کوواریانس $G\sigma_g^2$ (از طریق تجزیه چولسکی ماتریس G) تولید شدند. این رویکرد معادل مدل چندژنی بی نهایت کوچک (Infinitesimal Model) است که در آن، تمامی نشانگرها در ساختار کوواریانس ژنتیکی جمعیت نقش دارند. تعداد ۲۵۰۰ نشانگر با این استدلال انتخاب شد که در طراحی حاضر، شمار نشانگرها صرفاً دقت برآورد ماتریس رابطه خویشاوندی ژنومی (G) را تعیین می کند؛ با این تعداد نشانگر مستقل، خطای نمونه گیری برای عناصر خارج از قطر اصلی ماتریس بسیار ناچیز (حدود ۰.۲٪) بوده و تفکیک پذیری روابط ژنومی به خوبی حفظ می شود. افزون بر این، انتخاب ۲۵۰۰ نشانگر تعادلی بهینه میان دقت آماری و امکان پذیری بار

محاسباتی سنگین ناشی از ۳۰ بار تکرار، اعتبارسنجی متقاطع ۵ لایه (Fold CV-۵) و برآورد پارامترها با روش حداکثر درست‌نمایی محدودشده (REML) برای سه مدل مختلف فراهم آورد.

شبیه‌سازی میکروبیوم شکمبه

ساختار میکروبیوم شکمبه در این مطالعه با هدف ایجاد یک مدل ترکیبی شبیه‌سازی شد. در این مدل، برای ایجاد همبستگی بین افراد، از توزیع نرمال استاندارد استفاده گردید که در آن ۳۰ درصد از تنوع میکروبیومی به‌عنوان اثرات افزایشی ژنتیکی میزبان تعریف شد و مابقی تحت تأثیر عوامل محیطی تصادفی قرار گرفت تا سیگنال اثری در داده‌ها منعکس گردد. به‌طور مشخص، فراوانی استانداردشده‌ی هر تاکسون برای هر حیوان برابر مجموع یک جزء ژنتیکی با ضریب جذر ۰/۳۰ و یک جزء محیطی با ضریب جذر ۰/۷۰ در نظر گرفته شد. جزء ژنتیکی، ترکیب خطی ژنوتیپ‌های استانداردشده‌ی ۵۰۰ نشانگری است که به‌تصادف از میان ۲۵۰۰ نشانگر انتخاب شدند؛ وزن هر نشانگر برای هر تاکسون به‌طور مستقل از توزیع نرمال استاندارد قرعه‌کشی و سپس ستون هر تاکسون استاندارد شد. جزء محیطی نیز مستقل و دارای توزیع نرمال استاندارد است. بدین ترتیب در هر تاکسون، ۳۰ درصد واریانس از ژنوم میزبان (وراثت‌پذیری میکروبیوم ۰/۳۰) و ۷۰ درصد آن از عوامل محیطی ناشی می‌شود؛ این مقادیر به‌منزله‌ی فراوانی‌های تبدیل‌شده و استانداردشده (نظیر تبدیل لگاریتم نسبت مرکزی در داده‌های واقعی) در نظر گرفته شدند. جهت تحلیل روابط بین حیوانات بر پایه ترکیب میکروبیوم، از ماتریس روابط میکروبیومی (B) از طریق نرمال‌سازی ماتریس فراوانی استانداردشده (X) استفاده شد. ماتریس X ابعاد $K \times n$ ($K=150$) و ماتریس B ابعاد $n \times n$ دارد. این فرآیند با توجه به تعداد تاکسون‌ها (K) طبق رابطه‌ی (۲) محاسبه گردید:

$$B = \frac{1}{K} X X' \quad (2)$$

معماری صفت و تولید فنوتیپ

فنوتیپ هر صفت برابر مجموع یک ارزش ژنتیکی میزبان (g، با ساختار کوواریانس متناسب با G)، یک ارزش میکروبیومی (m، متناسب با B) و یک جزء خطای محیطی (e) در نظر گرفته شد (رابطه‌ی ۳). میکروبیوم‌پذیری (m^2) به‌صورت نسبت واریانس اثر میکروبیومی ($m\sigma^2$) به واریانس فنوتیپی کل ($P\sigma^2$) و وراثت‌پذیری (h^2) به‌صورت نسبت واریانس ژنتیکی افزایشی میزبان ($g\sigma^2$) به واریانس فنوتیپی کل تعریف شد (رابطه‌ی ۴). $m\sigma^2$ واریانس اثر تصادفی m است که بر پایه‌ی شباهت ترکیب میکروبیوم حیوانات (ماتریس B) تعریف می‌شود و کل سهم ترکیب میکروبیوم در تنوع فنوتیپی را، اعم از بخشی که خود تحت کنترل ژنتیکی میزبان است و بخش محیطی آن، دربر می‌گیرد؛ بنابراین $m\sigma^2$ واریانس ژنتیکی افزایشی نیست و واریانس ژنتیکی افزایشی میزبان ($g\sigma^2$) به‌طور جداگانه در صورت کسر وراثت‌پذیری قرار می‌گیرد. دو صفت با معماری متفاوت مدل‌سازی شد که شامل کارایی خوراک^۱ (وراثت‌پذیری ۰/۲۵، میکروبیوم‌پذیری ۰/۱۵) و متان (وراثت‌پذیری ۰/۱۲، میکروبیوم‌پذیری ۰/۳۰) بود.

1 Residual feed intake (RFI)

$$y = 1\mu + g + m + e \quad (3)$$

$$\sigma_p^2 = \sigma_g^2 + \sigma_m^2 + \sigma_e^2$$

$$h^2 = \frac{\sigma_g^2}{\sigma_p^2}, \quad m^2 = \frac{\sigma_m^2}{\sigma_p^2} \quad (4)$$

در روابط (۳) و (۴)، y بردار فنوتیپ، 1 بردار یک‌ها و μ میانگین کل جمعیت، g بردار اثرهای ژنتیکی افزایشی میزبان با توزیع $N(0, G\sigma_g^2)$ بردار اثرهای میکروبیومی در روابط (۳) و (۴)، e بردار خطاهای باقی‌مانده با توزیع $N(0, B\sigma_m^2)$ واریانس فنوتیپی و h^2 و m^2 به ترتیب وراثت‌پذیری و میکروپ‌پذیری صفت‌اند.

مدل‌های پیش‌بینی و ارزیابی دقت

در این مطالعه، سه مدل پیش‌بینی جهت مقایسه کارایی استفاده گردید: (۱) مدل فقط ژنوم که در آن تنها اثر تصادفی ژنومی در نظر گرفته شده و واریانس میکروبیومی به عنوان بخشی از باقی‌مانده لحاظ می‌گردد؛ (۲) مدل فقط میکروبیوم که در آن تنها اثر تصادفی ترکیب میکروبیوم مدنظر است؛ و (۳) مدل ترکیبی که شامل اثرات تصادفی ژنومی و میکروبیومی به صورت هم‌زمان است. این سه مدل حالت‌های خاص رابطه‌ی (۳) هستند: در مدل فقط ژنوم جزء m و در مدل فقط میکروبیوم جزء g حذف می‌شود و در هر سه مدل، اثرهای تصادفی ژنومی و میکروبیومی مستقل از یکدیگر فرض می‌شوند. این فرض با مدل تولید داده سازگار است، زیرا در شبیه‌سازی نیز اثرهای g و m به طور مستقل تولید شدند و همبستگی تجربی میان آن‌ها در ۳۰ تکرار نزدیک به صفر بود (0.036 ± 0.015). پیوند ژنوم میزبان و میکروبیوم در این طرح تنها از راه بخش اثری ترکیب میکروبیوم برقرار است: چون ۳۰ درصد تنوع هر تاکسون از ژنوم میزبان ناشی می‌شود، ساختار ماتریس B اندکی با G هم‌پوشانی دارد (همبستگی درایه‌های خارج از قطر 0.002 ± 0.072).

به منظور ارزیابی دقت پیش‌بینی، از روش اعتبارسنجی متقاطع پنج‌بخشی با ۳۰ تکرار استفاده شد. معیار دقت در دو سطح متفاوت انجام گرفت: نخست، ارزش عملکردی کل ($g+m$) که نشان‌دهنده توانایی مدل در پیش‌بینی فنوتیپ نهایی حیوان (ترکیب اثرات ژنتیکی و میکروبیومی) است؛ و دوم، ارزش اصلاحی قابل انتقال که با تمرکز بر بخش اثری و قابلیت انتقال به نسل‌های بعد، دقت گزینش ژنتیکی را می‌سنجد. جهت برآورد مؤلفه‌های واریانس، از روش حداکثر درست‌نمایی محدودشده (REML) استفاده شد. علاوه بر این، برای سنجش توان مدل‌های افزایشی در جذب اثرهای غیرافزایشی، در سناریویی جداگانه جزء برهم‌کنش ژنوم×میکروبیوم (gm) به مدل تولید فنوتیپ افزوده شد (رابطه‌ی ۵). این جزء از توزیع نرمال چندمتغیره با ماتریس کوواریانس $gm\sigma^2(B \times G)$ تولید شد که در آن $B \times G$ حاصل ضرب درایه‌به‌درایه (هادامارد) ماتریس‌های روابط ژنومی و میکروبیومی است. واریانس برهم‌کنش در چهار سطح ۰، ۰/۰۵، ۰/۱۰ و ۰/۱۵ (برحسب واحد واریانس فنوتیپی) تنظیم شد، وراثت‌پذیری و میکروپ‌پذیری برابر صفت متان (۰/۱۲ و ۰/۳۰) نگه داشته شد و واریانس خطا به گونه‌ای کاهش یافت که واریانس فنوتیپی ثابت بماند. سپس مدل ترکیبی صرفاً افزایشی (بدون جزء gm) با اعتبارسنجی متقاطع پنج‌بخشی و ۳۰ تکرار برازش داده شد و دقت آن در پیش‌بینی ارزش افزایشی ($m+g$) با دقت آن در پیش‌بینی ارزش کل ($gm+m+g$) مقایسه شد؛ تفاوت این دو دقت (فاصله) سهمی از ارزش حیوان را نشان می‌دهد که مدل افزایشی قادر به جذب آن نیست. مقایسه‌ی مدل‌ها با آزمون t جفتی میان تکرارها و تصحیح بونفرونی برای مقایسه‌های چندگانه انجام گرفت (سطح معنی‌داری ۰/۰۵) و فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد تفاوت‌ها از توزیع t محاسبه شد.

$$y = 1\mu + g + m + gm + e \quad (5)$$

$$gm \sim N(0, (G \circ B)\sigma_{gm}^2)$$

در رابطه‌ی (۵)، gm بردار اثرهای برهم‌کنش ژنوم میکروبیوم و $G \circ B$ حاصل ضرب درایه‌به‌درایه‌ی دو ماتریس روابط است.

نتایج و بحث

مقایسه‌ی مدل‌ها برای دو صفت

خلاصه نتایج مربوط به دقت مدل‌های پیش‌بینی برای دو هدف عملکرد فنوتیپی ($g+m$) و ارزش اصلاحی (EBV) در جدول ۲ ارائه شده است.

در پیش‌بینی عملکرد فنوتیپی حیوان، ادغام اطلاعات میکروبیوم با داده‌های ژنومی منجر به بهبود معنی‌دار ($P < 0.001$) در دقت پیش‌بینی گردید. به‌طوری‌که برای صفت تولید متان، دقت پیش‌بینی در مدل فقط میکروبیوم ($0/67$) و مدل ترکیبی ($0/68$) نسبت به مدل فقط ژنوم ($0/17$) افزایش قابل‌ملاحظه‌ای داشت و در صفت کارایی خوراک نیز، مدل ترکیبی ($0/44$) عملکرد بهتری از مدل‌های فقط ژنوم ($0/22$) و فقط میکروبیوم ($0/39$) نشان داد که همسو با یافته‌های (Difford et al., 2018; Wallace et al., 2019) بود که بر نقش کلیدی میکروبیوم در تبیین واریانس فنوتیپی صفات متابولیک تأکید دارد. در مقابل، نتایج برای ارزش اصلاحی قابل انتقال الگوی متفاوتی را نشان داد؛ به نحوی که دقت مدل فقط ژنوم بالاترین ($0/24$) برای کارایی خوراک و $0/18$ برای متان) با دقت مدل‌های ترکیبی (به ترتیب $0/25$ و $0/20$) تفاوت معنی‌داری نداشت و این اختلاف در محدوده خطای استاندارد برآورد باقی ماند. این یافته با مبانی نظری سازگار است زیرا بخش قابل‌توجهی از سیگنال‌های میکروبیوم ماهیت وراثتی ندارند و از این رو، تلفیق آن‌ها با داده‌های ژنومی، دست‌کم در ارتقای دقت ارزش اصلاحی قابل انتقال، تأثیر چشمگیری نخواهد داشت. این یافته با نتایج مطالعات (Camarinha-Silva et al., 2017; Weishaar et al., 2020; Tapio et al., 2023; Martinez Boggio et al., 2024) مطابقت داشت که بر محدودیت‌های کاربرد هولوزنوم در گزینش سنتی تأکید داشته‌اند.

جدول ۲- دقت پیش‌بینی و خطای میانگین مربعات (MSE) سه مدل برای دو هدف: عملکرد خود حیوان ($m+g$) و ارزش اصلاحی قابل انتقال؛ میانگین $\pm$ انحراف معیار روی ۳۰ تکرار.

Table 2- Prediction accuracy and mean squared error (MSE) of the three models for two targets: the animal's own merit ($g+m$) and the transmissible breeding value; mean $\pm$ SD over 30 replicates.

صفت—هدف Trait—target	دقت پیش‌بینی Prediction accuracy			خطای میانگین مربعات MSE		
	فقط ژنوم GBLUP	فقط میکروبیوم MBLUP	ترکیبی GMBLUP	فقط ژنوم GBLUP	فقط میکروبیوم MBLUP	ترکیبی GMBLUP
کارایی خوراک—عملکرد RFI own ($g+m$)	0.22 ± 0.031^c	0.40 ± 0.050^b	0.45 ± 0.048^a	0.38 ± 0.027^a	0.35 ± 0.021^b	0.32 ± 0.018^c
کارایی خوراک—ارئی RFI breeding	0.24 ± 0.043^a	0.02 ± 0.038^b	0.25 ± 0.041^a	0.24 ± 0.014^b	0.38 ± 0.027^a	0.24 ± 0.013^b
متان—عملکرد CH4 own ($g+m$)	0.17 ± 0.047^c	0.67 ± 0.033^b	0.68 ± 0.030^a	0.41 ± 0.041^a	0.24 ± 0.017^b	0.23 ± 0.017^c
متان—ارئی CH4 breeding	0.18 ± 0.038^b	0.03 ± 0.038^c	0.20 ± 0.038^a	0.12 ± 0.008^b	0.39 ± 0.041^a	0.12 ± 0.007^c

در هر ردیف و برای هر معیار، مقادیر با حروف غیرمشترک بر پایه‌ی آزمون t جفتی با تصحیح بونفرونی اختلاف معنی‌دار دارند ($P < 0.05$) حرف a به بزرگ‌ترین میانگین تعلق دارد.

اثر میکروپذیری صفت

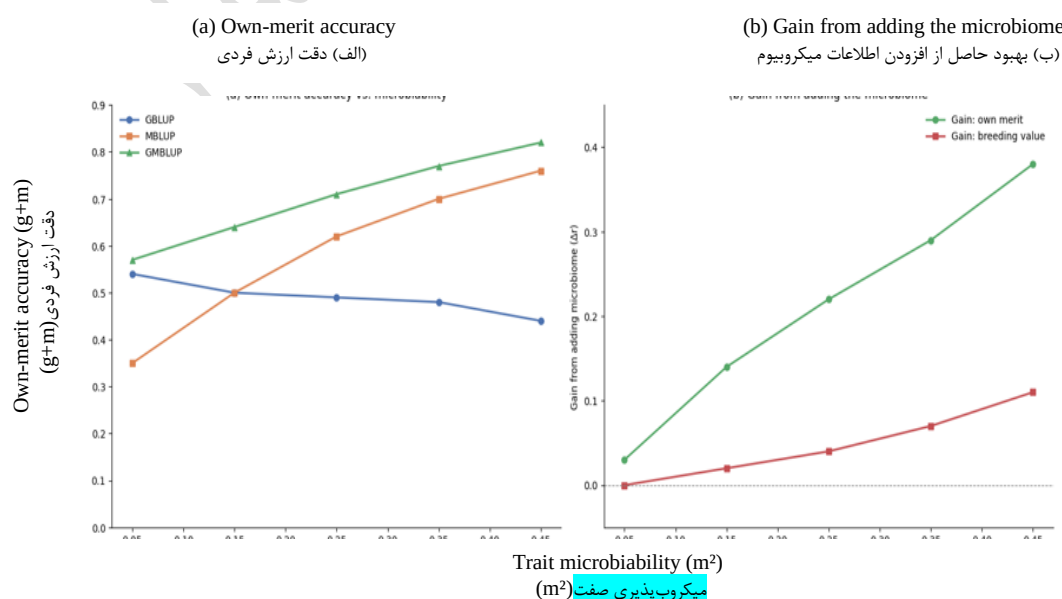
تحلیل حساسیت (جدول ۳ و شکل ۱) نشان داد که دقت پیش‌بینی عملکرد فنوتیپی در مدل فقط ژنوم با تغییر میزان میکروپذیری، تقریباً ثابت ماند (حدود ۰/۴۴ تا ۰/۵۴). درحالی‌که مدل‌های مبتنی بر میکروبیوم با افزایش میزان میکروپذیری، بهبود قابل‌توجهی نشان دادند، به‌طوری‌که افزایش دقت حاصل از افزودن اطلاعات میکروبیوم برای پیش‌بینی عملکرد خود حیوان، با سطح میکروپذیری ۰/۰۵، مقدار این شاخص $+0.04$ برآورد شد و با رسیدن به سطح ۰/۴۵، افزایش دقت عملکرد به $+0.37$ افزایش پیدا کرد. در مقابل، افزایش دقت ناشی از افزودن میکروبیوم برای پیش‌بینی ارزش اصلاحی منتقل‌شونده مثبت بوده و با افزایش میکروپذیری، این روند رشد ملایمی داشت (از صفر به ۰/۱۱). این تمایز آشکار نشان می‌دهد که میکروبیوم اطلاعات ارزشمندی برای تبیین عملکرد فنوتیپی خود حیوان فراهم می‌کند.

جدول ۳- دقت عملکرد خود و افزایش دقت ناشی از افزودن میکروبیوم برحسب میکروپذیری صفت (وراثت‌پذیری ثابت ۰/۲۰)؛ میانگین $\pm$ انحراف معیار .

Table 3- Own-merit accuracy and the accuracy gain from adding the microbiome versus trait microbiability (heritability fixed at 0.20); mean $\pm$ SD .

میکروپذیری	فقط ژنوم	فقط میکروبیوم	ترکیبی	افزایش دقت (عملکرد)	افزایش دقت (ارثی)
Microbiability	GBLUP	MBLUP	GMBLUP	Accuracy gain (own)	Accuracy gain (breeding)
0.05	0.54 $\pm$ 0.04	0.35 $\pm$ 0.07	0.57 $\pm$ 0.04	+0.04 $\pm$ 0.04*	0.00 $\pm$ 0.02 ^{ns}
0.15	0.50 $\pm$ 0.06	0.50 $\pm$ 0.04	0.64 $\pm$ 0.04	+0.13 $\pm$ 0.07*	+0.02 $\pm$ 0.01*
0.25	0.49 $\pm$ 0.07	0.62 $\pm$ 0.05	0.71 $\pm$ 0.05	+0.22 $\pm$ 0.06*	+0.04 $\pm$ 0.02*
0.35	0.48 $\pm$ 0.06	0.70 $\pm$ 0.05	0.77 $\pm$ 0.05	+0.30 $\pm$ 0.07*	+0.07 $\pm$ 0.03*
0.45	0.44 $\pm$ 0.06	0.76 $\pm$ 0.03	0.82 $\pm$ 0.03	+0.37 $\pm$ 0.06*	+0.11 $\pm$ 0.03*

با افزایش میکروپذیری، سود میکروبیوم برای عملکرد خود بزرگ‌تر می‌شود ($+0.04$ تا $+0.37$)، اما برای ارزش اصلاحی همواره مثبت و بسیار کوچک‌تر بود و با میکروپذیری رشد ملایمی داشت (از حدود صفر تا $+0.11$)؛ * معنی‌دار ($P < 0.05$) و ^{ns}: غیرمعنی‌دار بر پایه‌ی آزمون t جفتی مدل ترکیبی در برابر مدل فقط ژنوم.

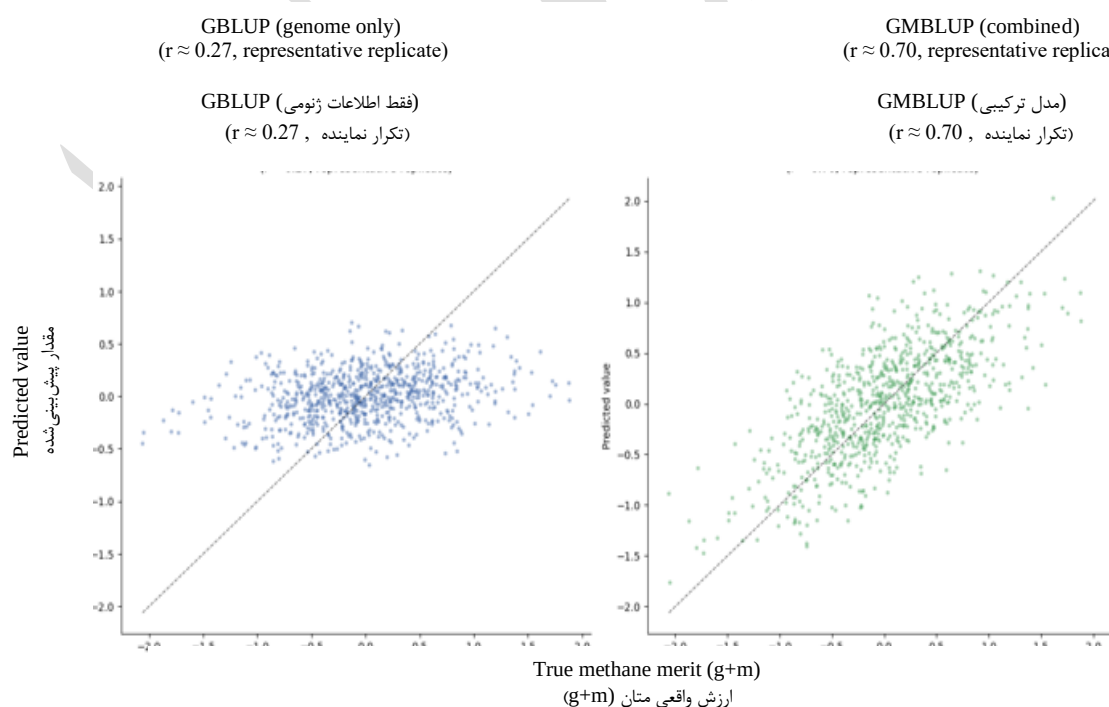


شکل ۱- (الف) دقت عملکرد خود حیوان برحسب میکروبیپذیری صفت: مدل فقط ژنوم تقریباً ثابت می‌ماند و مدل‌های میکروبیومی افزایش می‌یابند. (ب) افزایش دقت ناشی از افزودن میکروبیوم: برای عملکرد خود بزرگ و فزاینده است و برای ارزش اصلاحی بسیار کوچک‌تر است.

Figure 1- (a) Own-merit accuracy versus trait microbiability: the genome-only model stays nearly flat while microbiome models increase. (b) Accuracy increase from adding the microbiome: large and increasing for own merit; much smaller for the transmissible breeding value.

دقت پیش‌بینی فردی برای متان

نتایج حاصل از مقایسه عملکرد پیش‌بینی ارزش اصلاحی متان (g+m) در دو مدل GBLUP (فقط ژنوم) و GMBLUP (ترکیبی ژنوم و میکروبیوم) نشان‌دهنده بهبود قابل‌ملاحظه در صحت پیش‌بینی با ادغام داده‌های ترکیب میکروبیوم (فراوانی تاکسون‌ها) است (شکل ۳). همان‌طور که در تکرار نماینده (representative replicate) مشاهده می‌شود، ضریب همبستگی بین مقادیر واقعی و پیش‌بینی‌شده در مدل GBLUP تنها ۰/۲۷ بود که نشان‌دهنده محدودیت‌های ذاتی مدل‌های فقط ژنومی در تبیین واریانس صفات پیچیده‌ای همچون انتشار متان است که به شدت تحت تأثیر همزیستی میزبان و میکروب قرار دارند. در مقابل، مدل GMBLUP با افزایش چشمگیر این همبستگی به ۰/۷۰ و با نمایش توزیع فشرده‌تر نقاط پیرامون خط نیمساز ($y=x$)، انحراف پیش‌بینی را به شکل محسوسی کاهش داد. این افزایش صحت پیش‌بینی به میزان ۰/۴۳ واحد بیانگر آن است که اطلاعات فراوانی میکروبیوم شکمبه بخش بزرگی از واریانس فنوتیپی را پوشش می‌دهد که در مدل‌های ژنومی خالص قابل‌ردیابی نبود. این یافته‌ها ضمن تأیید فرضیه اهمیت میکروبیپذیری در گاوهای هلشتاین، نشان می‌دهد که ادغام داده‌های ترکیب میکروبیوم در برنامه‌های ارزیابی ژنتیکی، نه تنها صحت پیش‌بینی را بهبود می‌بخشد، بلکه ابزاری کارآمد برای انتخاب دقیق‌تر گاوهای با انتشار متان کمتر و بهبود صفات مرتبط با بازده مصرف کارایی خوراک محسوب می‌شود.



شکل ۳- مقدار پیش‌بینی‌شده در برابر ارزش واقعی عملکرد خود حیوان متان (g+m): مدل فقط ژنوم (چپ، $r=0.27$) و مدل ترکیبی (راست، $r=0.70$) با میانگین ۳۰ تکرار.

Figure 3- Predicted versus true methane own-merit (g+m): genome-only model (left, $r=0.27$) and combined model (right, $r=0.70$), 30-replicate mean.

نتایج حاصل از این شبیه‌سازی با شواهد تجربی اخیر هم‌سو بود. در گاو هلشتاین نشان دادند که هولوبایلیتی (شامل مجموع سهم ژنوم، میکروبیوم و برهم‌کنش میان آنها) همواره بزرگ‌تر از مجموع وراثت‌پذیری و میکروبیوم‌پذیری است (Martinez Boggio et al., 2024). همچنین، مدل‌های ترکیبی ژنوم و میکروبیوم، کارایی خوراک را نسبت به مدل‌های صرفاً ژنومی با دقت بیشتری پیش‌بینی می‌کنند، این نتایج با یافته‌های حاضر برای کارایی خوراک مطابقت داشت؛ در پژوهش حاضر دقت پیش‌بینی از ۰/۲۲ در مدل فقط ژنوم به ۰/۴۵ در مدل ترکیبی رسید (Martinez-Alvaro et al., 2024). در خصوص صفت متان گزارش کردند که اثر هولو-اومیک سهم بیشتری از واریانس متان را نسبت به اثر افزایشی یا اثر میکروبیومی به‌تنهایی تبیین می‌کند که با یافته‌های ما مبنی بر میکروبیوم‌محور بودن شدید متان (افزایش دقت از ۰/۱۷ به ۰/۶۸) همراه بود (Saborio-Montero et al., 2021). با این حال، تحلیل حاضر نشان داد که این برتری عمدتاً به پیش‌بینی عملکرد خود حیوان مربوط است به‌گونه‌ای که برای ارزش اصلاحی قابل انتقال، افزایش دقت حاصل از افزودن میکروبیوم به ژنوم میزبان بسیار کوچک‌تر بود. همچنین مقادیر میکروبیوم‌پذیری به‌کاررفته در شبیه‌سازی حاضر (۰/۱۵) برای کارایی خوراک و ۰/۳۰ (برای متان) در دامنه مقادیر تجربی گزارش شده برای کارایی خوراک (۰/۱۱ تا ۰/۴۵) قرار داشت (Aliakbari et al., 2022) که واقع‌بینی مفروضات مدل را تأیید می‌کند.

از نظر مکانیسم‌های زیستی، ثابت ماندن دقت مدل فقط ژنوم با تغییر میکروبیوم‌پذیری از آن رو است که ژنوم میزبان تنها بخش کوچکی از مؤلفه ارثی میکروبیوم را در بر می‌گیرد، حال آنکه داده‌های مستقیم میکروبیوم کل سیگنال میکروبی را ثبت می‌کنند. این تفاوت توضیح می‌دهد که چرا با افزایش میکروبیوم‌پذیری، تنها مدل‌های دارای اطلاعات میکروبیومی افزایش دقت نشان می‌دهند. افزون بر این، برهم‌کنش ژنوم و میکروبیوم، واریانسی فراتر از مجموع وراثت‌پذیری و میکروبیوم‌پذیری ایجاد می‌کند (Martinez Boggio et al., 2024; Khanal et al., 2020; Gonzalez-Recio et al., 2023). آزمون مستقیم این موضوع (جدول ۴) نشان داد که مدل ترکیبی، ارزش افزایشی را به‌خوبی پیش‌بینی می‌کند (دقت ۰/۶۸)، اما با افزایش شدت برهم‌کنش، فاصله مدل از ارزش کامل ژنتیکی-میکروبیومی تا ۰/۰۹ افزایش می‌یابد؛ به این معنی که مدل‌های صرفاً افزایشی قادر به جذب کامل این کنش مشترک نیستند، درحالی‌که مدل‌های ترکیبی قادرند بخشی از این کنش مشترک را جذب کنند.

دلیل میکروبیوم‌محور بودن بیشتر متان در مقایسه با کارایی خوراک، این است که متان، فرآورده مستقیم فعالیت آرکی‌های متان‌وزن شکمبه است و ترکیب میکروبیوم به فنوتیپ آن نزدیک‌تر است، درحالی‌که کارایی خوراک برآیند فرایندهای متعدد میزبان و میکروب محسوب می‌شود. همین موضوع میکروبیوم‌پذیری بالاتر و افزایش دقت محسوس‌تر در متان را توجیه می‌کند. با این حال، افزایش دقت حاصل از ترکیب اطلاعات ژنوم و میکروبیوم نامحدود نبوده و به میکروبیوم‌پذیری، حجم نمونه و توان پیش‌بینی داده‌های میکروبیومی وابسته است (Perez-Enciso et al., 2021)، چنان‌که تحلیل حساسیت ما نیز این وابستگی به میکروبیوم‌پذیری را به‌صورت کمی اثبات می‌کند.

جدول ۴- آزمون برهم‌کنش ژنوم×میکروبیوم: دقت مدل ترکیبی در پیش‌بینی ارزش افزایشی در برابر ارزش کامل ژنتیکی-میکروبیومی، در سطوح مختلف شدت برهم‌کنش؛ میانگین ± انحراف معیار.

Table 4- Genome-by-microbiome interaction test: accuracy of the combined additive model in predicting the additive value versus the full genetic-microbiome value, across interaction-strength levels; mean ± SD.

فاصله	کل-افزایشی: دقت	افزایشی-افزایشی: دقت	کنش برهم شدت (σ ² GM)
Gap	Additive→total	Additive→additive	Interaction σ ² (G×M)
0.00	0.68 ± 0.02	0.68 ± 0.02	0.00
0.03 ± 0.01*	0.64 ± 0.03	0.67 ± 0.03	0.05

0.10	0.66 ± 0.04	0.60 ± 0.05	$0.06 \pm 0.01^*$
0.15	0.66 ± 0.03	0.57 ± 0.04	$0.09 \pm 0.02^*$

با افزایش شدت برهم‌کنش، فاصله (Gap) از صفر تا حدود 0.09 بزرگ می‌شود. *: معنی‌دار بر پایه‌ی آزمون t جفتی میان دقت افزایشی و دقت کل ($P < 0.001$).

از نگاه عملی، به‌کارگیری این رویکرد مستلزم ساخت ماتریس روابط میکروبیومی است و انتخاب ویژگی‌های میکروبی (تاکسون در برابر ژن‌های عملکردی، یا رهیافت مبتنی بر مرجع در برابر بدون مرجع) بر میزان واریانس تبیین‌شده اثر می‌گذارد و باید بهینه‌سازی شود (Pérez-Enciso et al., 2021). از آنجا که توالی‌یابی میکروبیوم همچنان پرهزینه است، راهبردی مقرون‌به‌صرفه می‌تواند مبتنی بر توالی‌یابی تنها بخشی از جمعیت مرجع و پیش‌بینی میکروبیوم سایر افراد بر اساس آن باشد، یا در بلندمدت بر بخش ارثی میکروبیوم تمرکز شود. در عمل، بیشترین سود از ادغام میکروبیوم در ارزیابی چنداومیکی برای صفات با وراثت‌پذیری پایین مانند متان انتظار می‌رود؛ همان جایی که شبیه‌سازی حاضر نیز بیشترین بهبود را نشان داد. تحقق این هدف نیازمند جمعیت‌های مرجع بزرگ با ثبت هم‌زمان ژنوم، میکروبیوم و فنوتیپ است (de los Campos et al., 2013; Pérez-Enciso et al., 2021).

دلالت‌های کاربردی

از منظر کاربردی، یافته‌های این پژوهش مؤید به‌کارگیری راهبردهای اصلاح‌نژادی هولو-اومیک است که در آن، پروفایل میکروبیوم شکمبه در ارزیابی‌های ژنومی ادغام می‌شود. این رویکرد به‌ویژه برای تسریع فرآیند گزینش گاوهای با انتشار متان کمتر و بازدهی خوراک بالاتر اهمیت دارد (Difford, 2020; Roehe et al., 2016 & Lassen). با این حال، یک تمایز کلیدی در کاربرد عملی این داده‌ها وجود دارد؛ از آنجا که میکروبیوم به‌طور مستقیم به نسل‌های بعدی منتقل نمی‌شود، داده‌های میکروبی بیشترین کارایی را در پیش‌بینی عملکرد فنوتیپی خود حیوان (در راستای تصمیم‌گیری‌های مدیریتی، تغذیه‌ای، حذف و ثبت صفات دشوار-اندازه‌گیری مانند متان) دارند. در مقابل، پیشرفت اصلاحی پایدار در گله، کماکان بر زیربنای ژنتیکی میزبان استوار است (Saborio-Montero et al., 2020).

باید توجه داشت که برخلاف ژنوم، میکروبیوم به‌طور مستقیم به نتاج منتقل نمی‌شود؛ از این رو در کاربردهای اصلاحی، تنها آن بخش از ارزش میکروبیوم که دارای پایه ارثی است برای دستیابی به پیشرفت ژنتیکی بلندمدت اهمیت دارد، درحالی‌که بخش محیطی آن، عمدتاً برای مدیریت‌های کوتاه‌مدت و ارزیابی عملکرد انفرادی سودمند است (Saborio-Montero et al., 2020; Zhang et al., 2020).

محدودیت‌های پژوهش

این پژوهش محدودیت‌هایی دارد که در تفسیر نتایج باید مدنظر قرار گیرد. نخست، ژنوم میزبان با ۲۵۰۰ نشانگر مستقل و بدون عدم‌تعادل پیوستگی شبیه‌سازی شد و ارزش ژنتیکی مستقیماً از ماتریس روابط ژنومی تولید گردید؛ در داده‌های واقعی، تراکم نشانگری، ساختار عدم‌تعادل پیوستگی و تعداد و توزیع اثر جایگاه‌های صفات کمی می‌تواند دقت مطلق مدل‌ها را تغییر دهد، هرچند انتظار می‌رود مقایسه‌ی نسبی مدل‌ها پایدار بماند. دوم، میکروبیوم در این شبیه‌سازی با فراوانی ۱۵۰ تاکسون نمایش داده شد و نه با محتوای ژنی آن (متاژنوم)؛ ماتریس B شباهت ترکیب جامعه‌ی میکروبی حیوانات را می‌سجد و هر کارکرد ژنی میکروبی تنها تا آنجا که با ترکیب تاکسونی همبسته است، در پیش‌بینی منعکس می‌شود. بنابراین مدل نقش ژنوم میکروبی را به‌طور غیرمستقیم بازنمایی می‌کند؛ در داده‌های واقعی، ماتریس B را می‌توان از فراوانی ژن‌های عملکردی میکروبی نیز ساخت که ارتباط مستقیم‌تری با تخمیر و متان‌زایی دارد (Ross et al., 2013; rez-Enciso et al., 2021). افزون بر این، ارزش اصلاحی قابل انتقال در این طرح تنها برابر g تعریف شد؛ بنابراین

سهمی از اثر میکروبیومی که از ژنوم میزبان ناشی می‌شود، در ارزش اصلاحی منظور نشد و ارزش میکروبیوم برای گزینش ژنتیکی احتمالاً کمتر از واقع برآورد شده است (Weishaar et al., 2020). سوم، کوواریانس میان اثر ژنتیکی افزایشی میزبان و اثر میکروبیومی (برای نمونه وقتی ژن‌های یکسانی هم مستقیماً بر صفت و هم بر ترکیب میکروبیوم اثر می‌گذارند) نه در شبیه‌سازی منظور شد و نه در مدل‌های پیش‌بینی. در جمعیت‌های واقعی، وجود چنین کوواریانسی می‌تواند به برآورد ارباب مؤلفه‌های واریانس و جابه‌جایی بخشی از واریانس ژنتیکی به جزء میکروبیومی یا برعکس بینجامد؛ مدل‌سازی صریح آن، برای نمونه با مدل‌های چندصفتی که فراوانی میکروبی را صفتی همبسته با فنوتیپ در نظر می‌گیرند یا با مدل‌های معادلات ساختاری، می‌تواند سهم ارثی و محیطی میکروبیوم را دقیق‌تر تفکیک کند (o-Montero et al., Í Sabor, 2020; Zhang et al., 2020; Tiezzi et al., 2025).

نتیجه‌گیری

این پژوهش نشان داد ادغام میکروبیوم شکمبه با ژنوم میزبان، پیش‌بینی عملکرد خود حیوان برای کارایی خوراک و به‌ویژه متان را به‌طور چشمگیری بهبود می‌دهد و این سود با میکروبی‌پذیری متناسب است. اما چون بخش بزرگی از میکروبیوم ارثی نیست، برای ارزش اصلاحی قابل انتقال مدل فقط میکروبیوم به‌روشنی ضعیف‌تر بود، هرچند افزودن میکروبیوم به ژنوم در مدل ترکیبی، دقت ارزش اصلاحی را کاهش نداد و برای متان اندکی افزایش داد. بنابراین داده‌های میکروبیوم را باید برای پیش‌بینی عملکرد خود حیوان و مدیریت گاوهای با انتشار متان کم و کارآمد به‌کار برد، در حالی که بهبود ژنتیکی پایدار از راه گزینش بر ژنوم میزبان حاصل می‌شود؛ راهبرد هولو-اومیک باید این دو هدف را از یکدیگر تفکیک کند. این نتایج باید با در نظر گرفتن محدودیت‌های طرح شبیه‌سازی، به‌ویژه تراکم پایین نشانگری و نبود عدم تعادل پیوستگی، تفسیر شوند.

References

1. Aliakbari, A., Zemb, O., Cauquil, L., Barilly, C., Billon, Y., & Gilbert, H. (2022). Microbiability and microbiome-wide association analyses of feed efficiency and performance traits in pigs. *Genetics Selection Evolution*, 54, 29. <https://doi.org/10.1186/s12711-022-00717-7>
2. Camarinha-Silva, A., Maushammer, M., Wellmann, R., Vital, M., Preuss, S., & Bennewitz, J. (2017). Host genome influence on gut microbial composition and microbial prediction of complex traits in pigs. *Genetics*, 206(3), 1637-1644. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.200782>
3. Daetwyler, H. D., Calus, M. P. L., Pong-Wong, R., de los Campos, G., & Hickey, J. M. (2013). Genomic prediction in animals and plants: Simulation of data, validation, reporting, and benchmarking. *Genetics*, 193(2), 347-365. <https://doi.org/10.1534/genetics.112.147983>
4. De los Campos, G., Hickey, J. M., Pong-Wong, R., Daetwyler, H. D., & Calus, M. P. L. (2013). Whole-genome regression and prediction methods applied to plant and animal breeding. *Genetics*, 193(2), 327-345. <https://doi.org/10.1534/genetics.112.143313>
5. Difford, G. F., Løvendahl, P., Veerkamp, R. F., Bovenhuis, H., Visker, M. H. P. W., Lassen, J., & de Haas, Y. (2020). Can greenhouse gases in breath be used to genetically improve feed efficiency of dairy cows? *Journal of Dairy Science*, 103(3), 2442-2459. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-16966>

6. Difford, G. F., Plichta, D. R., Løvendahl, P., Lassen, J., Noel, S. J., Højberg, O., Wright, A.-D. G., Zhu, Z., Kristensen, L., Nielsen, H. B., Guldbrandtsen, B., & Sahana, G. (2018). Host genetics and the rumen microbiome jointly associate with methane emissions in dairy cows. *PLoS Genetics*, 14(10), e1007580. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007580>
7. Fonseca, P. A. S., Lam, S., Chen, Y., Waters, S. M., Guan, L. L., & Cánovas, A. (2023). Multi-breed host rumen epithelium transcriptome and microbiome associations and their relationship with beef cattle feed efficiency. *Scientific Reports*, 13, 16209. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43097-8>
8. González-Recio, O., Martínez-Álvaro, M., Saborío-Montero, A., & Fernández, A. (2023). The value of the rumen microbiome as a predictor and its interaction with the host genome for feed efficiency and methane in cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 140(4), 357-370. <https://doi.org/10.1111/jbg.12764>
9. Khanal, P., Maltecca, C., Schwab, C., Fix, J., Bergamaschi, M., & Tiezzi, F. (2020). Modeling host-microbiome interactions for the prediction of meat quality and carcass composition traits in swine. *Genetics Selection Evolution*, 52, 41. <https://doi.org/10.1186/s12711-020-00561-7>
10. Lassen, J., & Difford, G. F. (2020). Genetic and genomic selection as a methane mitigation strategy in dairy cattle. *Animal*, 14(S1), s473-s483. <https://doi.org/10.1017/S1751731120001561>
11. Martínez-Álvaro, M., Mattock, J., González-Recio, Ó. Saborío-Montero, A., Weng, Z., Lima, J., Duthie, C.-A., Dewhurst, R., Cleveland, M. A., Watson, M., & Roehe, R. (2024). Including microbiome information in a multi-trait genomic evaluation: a case study on longitudinal growth performance in beef cattle. *Genetics Selection Evolution*, 56, 19. <https://doi.org/10.1186/s12711-024-00887-6>
12. Martinez Boggio, G., Meynadier, A., Buitenhuis, A. J., & Marie-Etancelin, C. (2022). Host genetic control on rumen microbiota and its impact on dairy traits in sheep. *Genetics Selection Evolution*, 54, 77. <https://doi.org/10.1186/s12711-022-00767-x>
13. Martinez Boggio, G., Monteiro, H. F., Lima, F. S., Figueiredo, C. C., Bisinotto, R. S., Santos, J. E. P., Mion, B., Schenkel, F. S., Ribeiro, E. S., Weigel, K. A., & Peñagaricano, F. (2024). Host and rumen microbiome contributions to feed efficiency traits in Holstein cows. *Journal of Dairy Science*, 107(5), 3090-3103. <https://doi.org/10.3168/jds.2023-23869>
14. Meuwissen, T. H. E., Hayes, B. J., & Goddard, M. E. (2001). Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157(4), 1819-1829. <https://doi.org/10.1093/genetics/157.4.1819>
15. Pérez-Enciso, M., Zingaretti, L. M., Ramayo-Caldas, Y., & de los Campos, G. (2021). Opportunities and limits of combining microbiome and genome data for complex trait prediction. *Genetics Selection Evolution*, 53, 65. <https://doi.org/10.1186/s12711-021-00658-7>
16. Roehe, R., Dewhurst, R. J., Duthie, C.-A., Rooke, J. A., McKain, N., Ross, D. W., Hyslop, J. J., Waterhouse, A., Freeman, T. C., Watson, M., & Wallace, R. J. (2016). Bovine host genetic variation influences rumen microbial methane production with best selection criterion for low methane emitting and efficiently feed converting hosts based on metagenomic gene abundance. *PLoS Genetics*, 12(2), e1005846. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005846>
17. Ross, E. M., Moate, P. J., Maret, L. C., Cocks, B. G., & Hayes, B. J. (2013). Metagenomic predictions: From microbiome to complex health and environmental phenotypes in

- humans and cattle. *PLoS ONE*, 8(9), e73056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073056>
18. Saborío-Montero, A., Gutiérrez-Rivas, M., García-Rodríguez, A., Atxaerandio, R., Goiri, I., López de Maturana, E., Jiménez-Montero, J. A., Alenda, R., & González-Recio, O. (2020). Structural equation models to disentangle the biological relationship between microbiota and complex traits: Methane production in dairy cattle as a case of study. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 137(1), 36-48. <https://doi.org/10.1111/jbg.12444>
 19. Saborío-Montero, A., Gutiérrez-Rivas, M., López-García, A., García-Rodríguez, A., Atxaerandio, R., Goiri, I., et al. (2021). Holobiont effect accounts for more methane emission variance than the additive and microbiome effects on dairy cattle. *Livestock Science*, 250, 104538. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2021.104538>
 20. Sasson, G., Kruger Ben-Shabat, S., Seroussi, E., Doron-Faigenboim, A., Shterzer, N., Yaacoby, S., Berg Miller, M. E., White, B. A., Halperin, E., & Mizrahi, I. (2017). Heritable bovine rumen bacteria are phylogenetically related and correlated with the cow's capacity to harvest energy from its feed. *mBio*, 8(4), e00703-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00703-17>
 21. Tapio, M., Fischer, D., Mäntysaari, P., & Tapio, I. (2023). Rumen microbiota predicts feed efficiency of primiparous Nordic Red dairy cows. *Microorganisms*, 11(5), 1116. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11051116>
 22. Tiezzi, F., Fix, J., Sosnicki, A., & Maltecca, C. (2025). Multiple-trait genomic prediction for swine meat quality traits using gut microbiome features as a correlated trait. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 142(1), 45-58. <https://doi.org/10.1111/jbg.12887>
 23. VanRaden, P. M. (2008). Efficient methods to compute genomic predictions. *Journal of Dairy Science*, 91(11), 4414-4423. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0980>
 24. Wallace, R. J., Sasson, G., Garnsworthy, P. C., Tapio, I., Gregson, E., Bani, P., Huhtanen, P., Bayat, A. R., Strozzi, F., Biscarini, F., Snelling, T. J., Saunders, N., Potterton, S. L., Craigon, J., Minuti, A., Trevisi, E., Callegari, M. L., & Mizrahi, I. (2019). A heritable subset of the core rumen microbiome dictates dairy cow productivity and emissions. *Science Advances*, 5(7), eaav8391. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aav8391>
 25. Weishaar, R., Wellmann, R., Camarinha-Silva, A., Rodehutsord, M., & Bennewitz, J. (2020). Selecting the hologenome to breed for an improved feed efficiency in pigs—A novel selection index. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 137(1), 14-22. <https://doi.org/10.1111/jbg.12447>
 26. Zhang, Q., Difford, G., Sahana, G., Løvendahl, P., Lassen, J., Lund, M. S., Guldbrandtsen, B., & Janss, L. (2020). Bayesian modeling reveals host genetics associated with rumen microbiota jointly influence methane emission in dairy cows. *The ISME Journal*, 14(8), 2019-2033. <https://doi.org/10.1038/s41396-020-0663-x>