



HAL
open science

Etude de plans de connexion entre populations génétiquement proches visant à accroître l'intérêt de la sélection génomique en petits ruminants

Marine Wicki

► **To cite this version:**

Marine Wicki. Etude de plans de connexion entre populations génétiquement proches visant à accroître l'intérêt de la sélection génomique en petits ruminants. Biologie animale. Université de Toulouse, 2024. Français. NNT : 2024TLSEP131 . tel-04866958

HAL Id: tel-04866958

<https://theses.hal.science/tel-04866958v1>

Submitted on 6 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Doctorat de l'Université de Toulouse

préparé à Toulouse INP

Étude de plans de connexion entre populations génétiquement proches visant à accroître l'intérêt de la sélection génomique en petits ruminants

Thèse présentée et soutenue, le 10 décembre 2024 par

Marine WICKI

École doctorale

SEVAB - Sciences Ecologiques, Vétérinaires, Agronomiques et Bioingenieries

Spécialité

Infectiologie, Physiopathologie, Toxicologie, Génétique et Nutrition

Unité de recherche

GenPhySE - Unité Génétique, Physiologie et Systèmes d'Élevage

Thèse dirigée par

Andrés LEGARRA et Jérôme RAOUL

Composition du jury

Mme Anne RICARD, Présidente, INRAE Occitanie-Toulouse

M. Miguel PÉREZ ENCISO, Rapporteur, ICREA

M. Juan-Pablo GUTIÉRREZ GARCIA, Rapporteur, Universidad Complutense de Madrid

M. Alban BOUQUET, Examineur, Center for Quantitative Genetics and Genomics

M. Alain CHARCOSSET, Examineur, INRAE Île-de-France - Versailles-Saclay

M. Mathieu ARNAL, Examineur, INRAE Occitanie-Toulouse

M. Andrés LEGARRA, Directeur de thèse, Council on Dairy Cattle Breeding

Etude des plans de connexion entre populations génétiquement proches visant à accroître l'intérêt de la sélection génomique en petits ruminants

Marine WICKI

GenPhySE – Unité Génétique, Physiologie et Systèmes d'Elevage

Institut de l'Elevage – Outils de gestion des populations



Ecole doctorale SEVAB – Sciences Ecologiques, Vétérinaires, Agronomiques et
Bioingénieries

Spécialité

Infectiologie, Physiopathologie, Toxicologie, Génétique et Nutrition

Thèse encadrée par Andrés LEGARRA et Jérôme RAOUL

Résumé

De nombreuses études montrent que la précision des prédictions génomiques et ainsi l'efficacité des schémas de sélection, dépend de la taille et la composition de la population de référence considérée. Cette population de référence est l'ensemble des animaux pour lesquels on dispose d'information génomique et phénotypique. Plus la taille de cette population est importante, meilleure est la qualité des prédictions génomiques des candidats à la sélection. De même, plus la population de référence est apparentée aux candidats à la sélection, meilleures sont les prédictions génomiques de ces derniers. Dans le cas où la taille de la population de référence est limitante, comme on peut l'observer par exemple en ovins, il peut être intéressant de combiner les évaluations génomiques de plusieurs populations. Des études ont montré que cette combinaison est bénéfique lorsqu'elle implique des populations génétiquement proches. L'objectif de la thèse est de contribuer à la mise en place de programmes de sélection multi-raciales ou multi-population, dans le but d'accroître l'efficacité de la sélection génomique pour des races et populations génétiquement proches, particulièrement en petits ruminants.

Pour ce faire, nous avons dans un premier temps, à partir de données réelles, étudié la structure (pedigree et génomique) de la race Lacaune. Cette étude a confirmé la subdivision de la race en deux sous-populations, de tailles équivalentes, et l'absence de connexions génétiques entre elles. Cette étude a cependant montré que les deux sous-populations sont toujours génétiquement proches l'une de l'autre. Sur ce même jeu de données, nous avons comparé les qualités de prédictions génomiques entre les évaluations individuelles de chaque sous-population et une évaluation combinée. Nous avons montré que l'évaluation combinée des deux sous-populations était toujours bénéfique mais les gains de précision sont faibles. Nous nous sommes également intéressés aux estimations des effets des SNPs en fonction des différentes populations de référence considérées. Les estimations des effets des SNPs se sont révélées très différentes entre les deux références individuelles. Les effets des SNPs sont plus proches entre les références individuelles et la référence combinée mais on observe tout de même une certaine différence que nous n'avons pas retrouvé dans les prédictions génomiques.

La deuxième partie de cette thèse a consisté aux mêmes types de travaux mais réalisés sur des populations présentant un contexte opposé : les races Merino et Dohne Merino australiennes. Ces populations présentent des tailles très déséquilibrées, la race Merino étant la première race australienne tandis que la race Dohne Merino ne bénéficie pas encore d'une population de référence suffisante pour réaliser une évaluation génomique. L'analyse de la structure des populations a cependant montré un fort niveau de connexions génétiques entre les

deux races qui sont beaucoup utilisées en croisement. Cette étude a finalement montré que l'évaluation génomique combinée était très avantageuse pour la race Dohne Merino et est ainsi prometteuse pour une possible transition vers la sélection génomique pour cette race.

La dernière partie de cette thèse visait, à partir de simulations stochastiques, à étudier les conséquences de la divergence d'une population d'origine en deux sous-populations sur l'efficacité de la sélection génomique. Ces conséquences sont toujours comparées dans le cadre d'une évaluation individuelle vs combinée de ces deux sous-populations. Cette étude a montré que la subdivision de la population en deux sous-populations impactait négativement le gain génétique. Cette détérioration de gain génétique est d'autant plus importante que la séparation se fait de façon déséquilibrée (donc qu'une des deux sous-population est de faible taille) et que l'évaluation est séparée.

Abstract

Numerous studies have shown that the accuracy of genomic predictions, and thus the efficiency of breeding programs, depend on the size and design of the reference population considered. This reference population is the set of animals for which genomic and phenotypic information is available. The larger the reference population, the better the quality of genomic predictions for the candidates to selection. Similarly, the greater the relatedness between the reference population and the candidates, the better the genomic predictions of selection candidates. In cases where the size of the reference population is limiting, as can be observed in sheep for example, it can be interesting to combine genomic evaluations from several populations. Studies have shown that this combination is beneficial when it involves genetically close populations. The aim of this thesis is to contribute to the implementation of multi-racial or multi-population breeding programs, with the aim of increasing the efficiency of genomic selection for genetically close breeds and populations, particularly in small ruminants.

To achieve this, we first used real data to study the pedigree and genomic structure of the Lacaune breed. This study confirmed the subdivision of the breed into two subpopulations of equivalent size, and the absence of genetic connections between them. The study did, however, show that the two sub-populations are still genetically close to each other. On the same dataset, we compared the quality of genomic predictions between the individual evaluations of each subpopulation and the combined evaluation of both populations. We showed that combining the evaluation was still beneficial, but the gains in accuracy were small. We also looked at SNP effect estimates according to the different reference populations considered. Estimates of the SNPs effects were very different between the two individual references. SNP effects were closer between the individual references and the combined reference, but there was still some difference, which we did not find in the genomic predictions.

The second part of this thesis involved the same type of work, but carried out on populations presenting an opposite context: the Australian Merino and Dohne Merino breeds. The Merino breed is Australia's first breed, while the Dohne Merino breed does not yet have a sufficiently large reference population to perform genomic evaluation. However, the population structure analysis showed a high level of genetic connectedness between the two breeds, which are widely used in crossbreeding. In the end, this study showed that combined genomic evaluation was highly advantageous for the Dohne Merino breed, and is therefore promising for a possible transition to genomic selection for this breed.

The final part of this thesis used stochastic simulations to study the consequences of the divergence of an original population into two sub-populations on the efficiency of genomic selection. These consequences are still compared within the framework of an individual vs. combined evaluation of these two sub-populations. We showed that the subdivision of the population into two subpopulations had a negative impact on genetic gain. This deterioration in genetic gain is all the greater when the separation is unbalanced (i.e. when one of the two sub-populations is small) and the evaluation is separate.

Remerciements

Je tiens à remercier profondément mes superviseurs Andrés et Jérôme, tout d'abord pour m'avoir fait confiance et m'avoir donné la chance de réaliser cette thèse ; ensuite pour avoir été plus qu'à la hauteur des espérances que je pouvais avoir de mes superviseurs. Merci d'avoir répondu à toutes mes questions, m'avoir transmis tant de connaissances. J'ai beaucoup aimé les points de vue complémentaires que vous m'avez partagés durant ces trois années. Mais surtout je suis reconnaissante des valeurs humaines que vous m'avez transmises, notamment que les personnes avec le plus de connaissances sont souvent les plus humbles et bienveillantes.

Je tiens également à remercier Zulma qui a été, depuis mes années passées à l'Ensat et les moments difficiles que j'ai pu traverser à cette période, une oreille attentive et un grand support, en plus d'une professeure passionnée.

Un grand merci à toutes les personnes des équipes au sein desquelles j'ai travaillé. Tant du côté de l'unité GenPhySE que de l'Institut de l'Elevage, merci pour tous ces échanges enrichissants qui ont contribué à la réalisation de cette thèse. Merci également à l'équipe de l'AGBU qui m'a accueillie pendant 6 mois en Australie, particulièrement à Andrew, Phillip et Daniel pour avoir encadré mon travail durant ce séjour. Merci à Kim qui m'a faite sentir comme à la maison mais à l'autre bout du monde. Je n'oublierai jamais tous ces souvenirs.

Je tiens à remercier l'Institut de l'Elevage et APIS-GENE pour avoir financé cette thèse, ainsi que l'UPRA Lacaune et entreprises de sélection pour avoir partagé les données sur lesquelles j'ai travaillé. Merci à Jean-Michel Astruc pour avoir préparé ces données et m'avoir donné toutes les informations nécessaires pour les traiter. De même merci à Meat and Livestock Australia pour nous avoir donné accès aux données australiennes sur lesquelles j'ai travaillé. Pour finir sur les données, merci aux éleveurs et millions de moutons qui ont contribué à faire passer ces trois années de ma vie en un claquement de doigt.

Je tiens à remercier les membres de mon comité de thèse, de nouveau Jean-Michel Astruc, Sophie Brard-Fuduela, Jean-Michel Elsen, Pauline Martin et Renaud Rincet pour l'intérêt que vous avez porté à ma thèse et toutes vos suggestions qui ont précieusement contribué à la réalisation de ce travail.

Merci aux membres du jury Mathieu Arnal, Alban Bouquet, Alain Charcosset, Juan-Pablo Gutiérrez et Anne Ricard, pour le temps qu'ils ont consacré à mon travail.

En plus de cet enrichissement professionnel ces années de thèse m'ont permis de croiser le chemin de personnes des quatre coins du monde que je compte maintenant parmi mes amis. Sans eux les journées au bureau n'auraient bien sûr pas été les mêmes. Particulièrement, merci

à Coco et Sisi pour avoir été mes rayons de soleil quotidiens (« quelque » fois les orages aussi) surtout pendant ces dernières semaines de thèse.

Enfin, je voudrais remercier mes proches qui ont été mon plus grand soutien, avant, pendant et après la thèse. Sans vous tout cela n'aurait pas été possible. Je ne peux pas citer tout le monde mais sachez que j'ai une forte pensée pour chacun d'entre vous au moment où j'écris ces lignes. Merci aux femmes qui m'ont transmis une part de leur caractère bien trempé, ma Maman, ma Marraine et mes Mamies. Merci Bastou, mon frère de cœur. Merci à tous mes amis de m'avoir embarquée vers de nouvelles aventures quand je me laissais submerger par les moutons. Pour finir, je remercie mes deux bonnes étoiles mon Papa et mon Papi. Vous serez toujours présents dans mon cœur et ma plus grande force.

Table des matières

Etude des plans de connexion entre populations génétiquement proches visant à accroître l'intérêt de la sélection génomique en petits ruminants	2
Résumé	4
Abstract	6
Remerciements	8
Liste des abréviations	12
1. Introduction	14
1.1. Cas de populations d'élevage ayant divergé	14
1.2. Facteurs influençant la précision des prédictions génomiques	26
1.3. Effet de la population de référence sur la précision des prédictions génomiques .	28
1.4. Résultats d'évaluations combinées	30
1.5. Utilisation de metafounders dans le cadre d'évaluations combinées.....	33
1.6. Objectifs de thèse	38
2. Effet de la subdivision de la race Lacaune lait sur la précision des prédictions génomiques.....	40
3. Estimation des effets des SNP en dans la race Lacaune lait en fonction de la composition de la population de référence	54
4. Evaluation génomique combinée des populations ovines Australiennes Merino et Dohne Merino	60
5. Etude du progrès génétique dans le cadre d'une déconnexion entre deux populations originellement connectées	82
6. Discussion générale.....	108
6.1. Schémas de sélection Français vs Australien.....	109
6.2. Données réelles vs simulées.....	118
6.3. Qu'est-ce qu'une prédiction génomique ?	120
6.4. Potentiels problèmes pratiques lors de la création d'un nouveau schéma de sélection	
123	
Conclusions	126

References 127

Liste des abréviations

MTN : Manech Tête Noire

MTR : Manech Tête Rousse

LCN : Latxa Cara Negra

LCR : Latxa Cara Rubia

BB : Basco-Béarnaise

ACP : Analyse en Composantes Principales

DL : Déséquilibre de liaison

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

QTL : Quantitative Trait Locus

WGS : Whole Genome Sequencing

MAF =Minor Allele Frequency

GEVVs : Genomic Estimated Breeding Values

UPG : Unknown Parent Groups

IA : Insémination Artificielle

1. Introduction

1.1. Cas de populations d'élevage ayant divergé

La divergence génétique de populations, est un phénomène couramment observé, particulièrement chez les animaux d'élevage. Ces divergences ont eu lieu dès la domestication de certaines de ces espèces et jusqu'à de nos jours, menant notamment à la création de races. La plupart des définitions de la notion de « race » en génétique quantitative mentionnent cette idée de sous-groupes entre lesquels des différences de fréquences alléliques sont attendues ou observables. L'une d'entre elles qualifie une race de « population ou groupe de populations qui peut être distingué d'autres populations de la même espèce sur la base de différentes fréquences alléliques, de modifications chromosomiques ou de caractéristiques phénotypiques déterminées génétiquement » (Piper and Rudovsky, 1997). La formation et différenciation de races a différentes causes, dont nous allons décrire les principales dans les paragraphes suivants. Enfin, différents indicateurs permettent d'estimer ce niveau de différenciation génétique entre populations. Nous établirons une liste non exhaustive de ces indicateurs dans la dernière partie de cette section.

1.1.1. Séparation géographique

La cause la plus ancienne de divergence de populations, et probablement la plus commune, a été la séparation géographique. En effet, celle-ci est notamment intervenue dans la période préhistorique lors de la domestication des espèces d'élevage, notamment des ovins. Cette domestication remonterait au passage au mode de vie sédentaire de l'Homme. Ces espèces auraient été attirées, 9000 ans avant JC, dans des régions montagneuses d'Asie Centrale jusqu'aux plateaux et plaines du Liban, Irak et Sud de la Turquie, régions qui étaient également le berceau de la culture de plantes. Des relations symbiotiques se seraient alors progressivement mises en place entre ces espèces et l'Homme jusqu'au passage au mode de vie en captivité des premiers animaux. La séparation géographique, et ainsi, l'absence d'accouplements entre animaux captifs et sauvages, suivies de mutations et remaniement chromosomiques auraient mené à la création de l'espèce domestiquée de moutons (*Ovis aries*), différentes des espèces sauvages telles que le mouflon asiatique (*Ovis orientalis*), le mouflon européen (*Ovis musimon*) et l'urial (*Ovis vignei*) (Ryder, 1984).

Plus récemment, les exportations d'un petit sous-ensemble d'une population ont mené, après dérive génétique, à la formation de plusieurs sous-populations et finalement de nouvelles

rares (Falconer, 1960). C'est le cas notamment de la race bovine laitière Holstein. En effet, à la fin du XIX^{ième} siècle, des milliers d'Holstein Frisonnes (Figure 1) ont été exportées des Pays-Bas vers les Etats-Unis et le Canada. Après l'arrêt des exportations, principalement pour des raisons sanitaires, la sélection, au sein des Etats-Unis, a mené à la création de la race « US Holstein » (Mansfield, 1985). A la fin du XX^{ième} siècle, spécialement dans la période d'après-guerre, une forte importation de semences et embryons des Etats-Unis vers l'Europe a mené au remplacement des races « pie noire », notamment la Frisonne Française, par la race Holstein (Thompson, 1998) (Figure 2).

De la même façon, en bovins allaitants, la race Angus a été créée suite à l'exportation de la

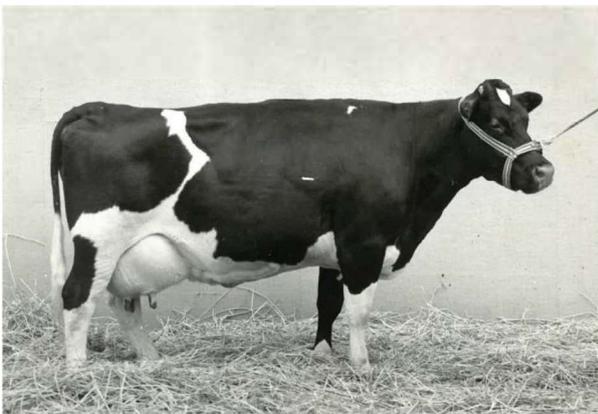


Figure 1 : Obole – Vache frisonne française Grande Championne Laitière 1966, 1967 et 1968

Source : <https://primholstein.com/>



Figure 2 : Vache Prim'Holstein française
Source : <https://primholstein.com/>

race Aberdeen Angus, depuis l'Ecosse, dans de nombreuses parties du monde telles que l'Australie, le Canada ou encore les Etats-Unis. Elle y a été sélectionnée pour une morphologie plus grande que la race d'origine, notamment, et s'est ensuite séparée en deux rameaux : « la race « American Angus » et « Red Angus » (The beef site, 2022).

De nombreux exemples sont également connus dans l'espèce ovine qui est certainement l'une des plus touchées par ces phénomènes d'exportations et de divergence du fait de la grande adaptabilité de ces animaux à une large gamme d'environnements. Entre autres, la race Merino, une des races ovines les plus anciennes, trouve son origine en Espagne durant le XIII^{ième} siècle, spécialement élevée pour la qualité de sa laine. Elle a été premièrement exportée dans d'autres pays Européens tels que la France, la Suède et l'Allemagne durant le XVIII^{ième} siècle mais plus largement en Afrique du Sud et Australie (Piper and Rudovsky, 1997). Cet isolement géographique et la sélection pour des animaux plus adaptés à l'environnement Australien ont

mené à la divergence de la population d'origine et au développement de la race « Australian Merino », qui représente aujourd'hui la première race ovine australienne (National Museum Australia, 2024) . La race française Mérinos de Rambouillet, trouve également son origine dans l'importation d'environ 350 Mérinos d'Espagne, en 1786, sur la ferme expérimentale de Rambouillet. La sélection en population fermée, exclusivement sur ce domaine, couplée à une gestion minutieuse de la consanguinité, ont abouti à la fondation de cette race reconnue pour la grande qualité de sa laine (Quillet, 1965).

Enfin, les races ovines laitières présentes à l'Ouest des Pyrénées ; respectivement Manech Tête Noire (MTN) et Manech Tête Rousse (MTR) côté français et Latxa Cara Negra (LCN) et Latxa Cara Rubia (LCR) côté espagnol, sont un autre exemple de populations présentant une origine commune et ayant divergées du fait d'une séparation géographique (Garcia-Baccino et al., 2022). Quant à la race Basco-Béarnaise, elle a été créée par la fusion de deux populations, les brebis Basquaises et les brebis Béarnaises (Quillet, 1965). Ce contre-exemple permet d'apprécier la diversité d'évolutions de populations d'animaux domestiques.

1.1.2. Différence d'objectifs de sélection

Une autre source de divergence de populations peut être la séparation des schémas de sélection, et d'autant plus de leurs objectifs de sélections. La race Australian Merino est un exemple d'une telle divergence puisqu'elle est séparée en différentes lignées dont certaines d'entre elles ont été sélectionnées pour différentes aptitudes lainières : une fibre de laine très fine pour la lignée « Ultrafine » (Figure 3a), un diamètre de fibre moyen pour la lignée « Fine Medium », plutôt la résistance de la fibre et ainsi la quantité de laine pour la lignée « Strong » (Figure 3b). Certaines lignées ont également été sélectionnée pour des caractères de conformation bouchère comme la lignée « South African Meat Merino » (Figure 3c).

(a)



(b)



(c)



Figure 3: Superfine (a) and Strong (b) wool Australian Merino line and South African Meat Merino line (c)

Source: sasheepexpo.com.au

Depuis de nombreuses années, certains programmes de sélection ont su tirer avantage de ces phénomènes de divergence de populations et sont basés sur l'utilisation de différentes races pures (ou lignées) en croisement, afin de bénéficier d'un phénomène d'hétérosis chez les individus croisés. Falconer explique ce phénomène d'hétérosis de la façon suivante : « lorsque des lignées consanguines sont croisées, les descendants présentent une augmentation des performances qui ont précédemment souffert d'une réduction due à la consanguinité. Ou, en termes généraux, l'aptitude perdue du fait de la consanguinité tend à être rétablie en croisements » (Falconer, 1960). Les individus croisés présentent donc de meilleures performances que la moyenne des deux lignées pures et dans certains cas de meilleures performances que les deux lignées. Cette stratégie est notamment appliquée dans des schémas porcins travaillant avec des voies maternelles (croisement Landrace x Large White), sélectionnées principalement pour des caractères de reproduction et aptitudes maternelles ; et des voies paternelles (Piétrain), sélectionnées pour des aptitudes bouchères (Elsen and Sellier,

1978; Sellier, 1992). Ce type de schéma est également observé en volaille (Muir and Aggrey, 2003).

Enfin, ce phénomène de divergence de populations est également utilisé dans des programmes d'expérimentation visant à tester le déterminisme génétique de certains caractères. Nous pouvons notamment citer l'exemple de lignées caprines divergentes sélectionnées pour leur longévité fonctionnelle sur le domaine expérimental INRAE de Bourges (Ithurbide et al., 2022).

1.1.3. Contraintes physiologiques

Des populations ont également pu être menées à diverger pour des contraintes de nature physiologique. C'est le cas des populations de Saumon Atlantique AquaGen en Norvège (Ødegård et al., 2014). En effet, cette espèce atteint sa maturité sexuelle et produit des descendants à partir de l'âge de 4 ans. Dans ce type d'élevage, les saumons sont abattus après leur premier et unique cycle reproductif. Ainsi, afin d'obtenir de nouveaux descendants chaque année, la population de saumon AquaGen, originaire d'une même population ancestrale datant dans les années 70, est partagée en 4 sous-populations présentant un décalage d'un an dans leur stade physiologique.

1.1.4. Le cas particulier de la race Lacaune en France

La race Lacaune est la première race ovine laitière française. Cette race est originaire de la fusion de plusieurs races locales du Tarn et de l'Aveyron dans les années 1950 et est, depuis, élevée dans la région dite « du rayon de Roquefort » pour ses aptitudes laitières et la production du fromage du même nom (Quillet, 1965). A l'image des autres races ovines françaises, son schéma de sélection présente une structure pyramidale (Figure 4) que l'on peut partager en deux grands étages. Les troupeaux du noyau de sélection (« Sélectionneurs » dans la Figure 4) créent

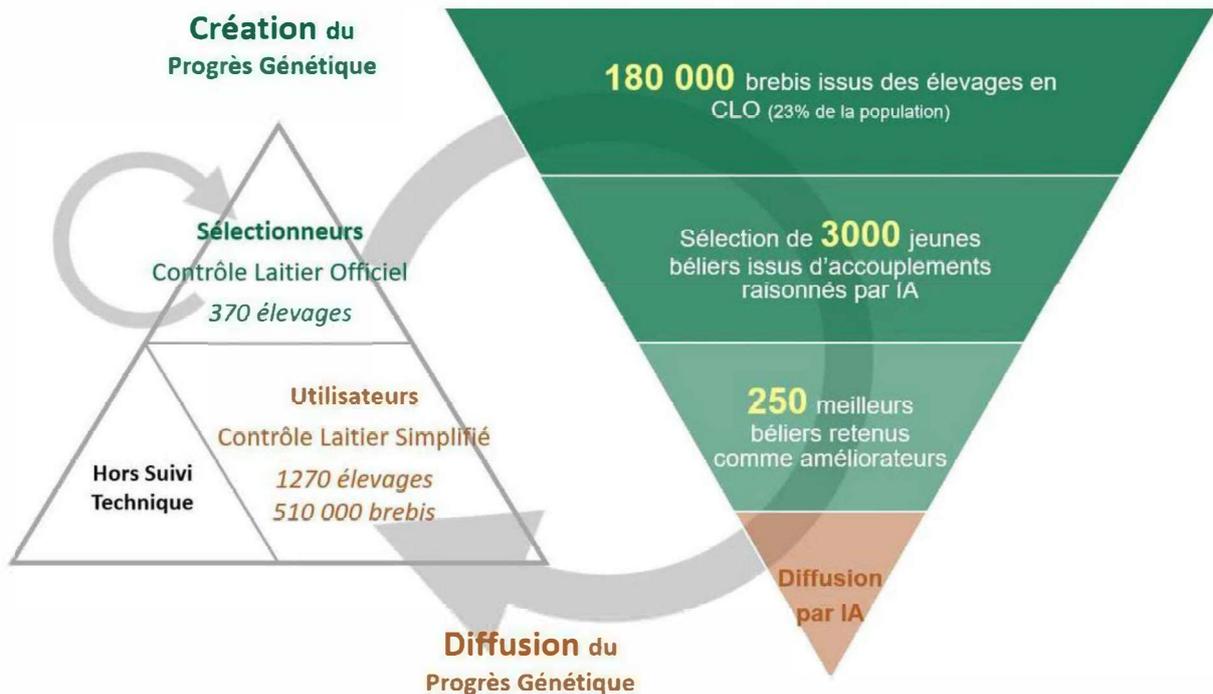


Figure 4 : Organisation du schéma de sélection Lacaune
Source : race-lacaune.fr

le progrès génétique et fournissent de la génétique aux troupeaux « Utilisateurs ». Seuls les troupeaux « Sélectionneurs » (donc, du noyau de sélection) font partie des évaluations génétiques. Les données étudiées dans cette thèse proviennent donc de ces troupeaux.

Nous avons au sommet de la pyramide le noyau de sélection, composé des élevages sélectionneurs et des centres d'élevage et d'insémination. Ces centres d'élevage et d'IA et les élevages sélectionneurs travaillent ensemble à la création du progrès génétique. La sélection de mâles d'IA fonctionne ainsi (Astruc et al., 2022). Chaque année, environ 3000 jeunes mâles sont issus d'accouplements raisonnés par IA au sein des troupeaux sélectionneurs, et donc sélectionnés par ascendance. Ces 3000 mâles entrent en centre d'élevage et sont génotypés pour être sélectionnés « génomiquement ». Par ailleurs, une sélection complémentaire est effectuée,

essentiellement sur des critères sanitaires, d'aptitude fonctionnelle (aplombs) et de conformité aux standards de la race. Au final, 300 mâles sont retenus pour intégrer les deux centres d'IA. Ces jeunes mâles candidats sont alors testés sur descendance en étant utilisés, à leur tour, dans des accouplements raisonnés au sein des troupeaux sélectionneurs. Ces élevages sélectionneurs sont enregistrés au Contrôle Laitier Officiel. Ainsi, les phénotypes laitiers mesurés sur les filles l'année suivante vont permettre de sélectionner, ou non, les candidats comme futur « pères de mâles » béliers améliorateurs (environ 75 par an). La mise en place, en 2015, de l'évaluation génomique, a permis une sélection précoce des mâles dont les meilleurs peuvent être utilisés dès leur deuxième année comme béliers améliorateurs. Le progrès génétique est diffusé principalement par IA, au sein du noyau de sélection mais également hors du noyau, dans les élevages utilisateurs.

La race Lacaune représente un cas particulier de division de population. Le schéma de sélection fût tout d'abord géré par une entreprise de sélection, Confédération Générale de Roquefort (Millau, France). Cependant, en 1972, cette race connaît un évènement majeur qui est la formation d'une deuxième entreprise de sélection, Ovitest (Onet-le-Château) par un groupe d'éleveurs, se détachant pour des raisons politiques du schéma géré par la première entreprise de sélection (Baloche et al., 2014). Depuis, tous les troupeaux originellement reliés à une des deux entreprises sont restés rattachés à cette même entreprise. Ces troupeaux assurent leur renouvellement génétique par insémination artificielle ou achat de mâles de monte naturelle provenant du centre d'élevage de leur entreprise respective. A leur tour, les centres d'insémination artificielle se fournissent toujours dans les troupeaux qui leurs sont rattachés. Ainsi, depuis 1972, la race Lacaune (plus exactement, les troupeaux du noyau de sélection) a été séparée en 2 sous-populations fermées, appelés « rameaux ». Le seul troupeau qui utilise la génétique (doses d'IA) des deux entreprises de sélection est le troupeau expérimentale INRAE de La Fage, qui cependant ne fournit pas de jeunes béliers aux entreprises. L'organisme de sélection UPRA Lacaune, qui est une entité distincte des entreprises de sélection, est cependant en charge d'établir les critères de conformation de la race et objectifs de sélection communs aux deux entreprises. Ces objectifs de sélection sont donc identiques entre les deux entreprises. Depuis le début dans les années 70, l'évaluation génétique et, depuis 2015, génomique, est également commune entre les deux entreprises. Malgré cela, l'Analyse en Composantes Principales des génotypes disponibles de la race Lacaune, avec ceux d'autres races ovines laitières (Figure 5), semble montrer un certain niveau de différenciation génétique entre les deux rameaux.

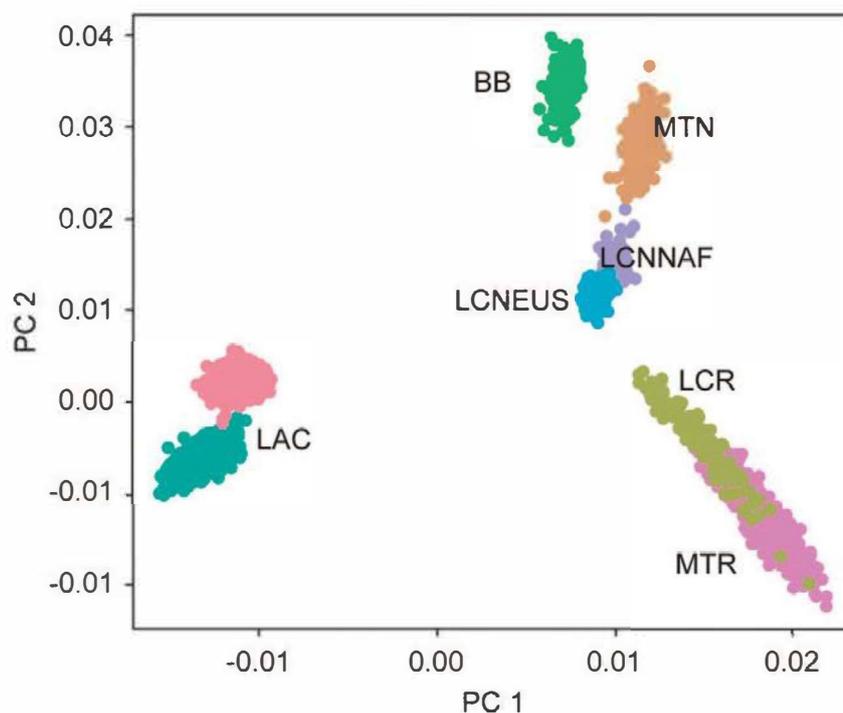


Figure 5 : Analyse en Composantes Principales de la matrice d'apparement génomique des races Basco-Béarnaise (BB), Manech Tête Noire (MTN), Manech Tête Rousse (MTR), Latxa Cara Rubia (LCR), Latxa Cara Negra Navarra (LCNNAF), Latxa Cara Negra Euskadi (LCNEUS) et deux noyaux Lacaune (LAC)
 Source : Legarra et al. (2014)

1.1.5. Mesures de divergence entre populations

Différents indicateurs de la différenciation génétique entre populations existent. L'Analyse en Composantes Principales (ACP) de la matrice d'apparement génomique (Figure 5) ou des génotypes est une première façon d'observer visuellement une structuration de populations entre races (Figure 5) ou lignées (Figure 6) par la valeur des coordonnées et également les pourcentages de variance expliquée par chaque composante. L'ACP de Legarra et al. (2014) (Figure 5) révèle, par exemple, une différenciation génétique plus importante entre la race Lacaune et les races Pyrénéennes qu'entre races Pyrénéennes. Cette ACP révèle aussi une proximité génomique entre rameaux provenant de mêmes races d'origine (rameaux Lacaune, LCR/MTR, LCN/MTN). L'ACP de Nel et al. (2022) révèle quant à elle une forte distinction de la lignée de Merino Australienne « Strong » par rapport à toutes les autres lignées. Nous remarquons aussi un certain niveau de différenciation entre lignées Australiennes et lignées Sud-Africaines. L'ACP présente le problème que ses résultats dépendent de l'ensemble de races

incluses, et ajouter ou enlever des ensembles d'individus changerait l'aspect de l'ACP. Il existe cependant d'autres techniques pour décrire la similarité ou différenciation de populations.

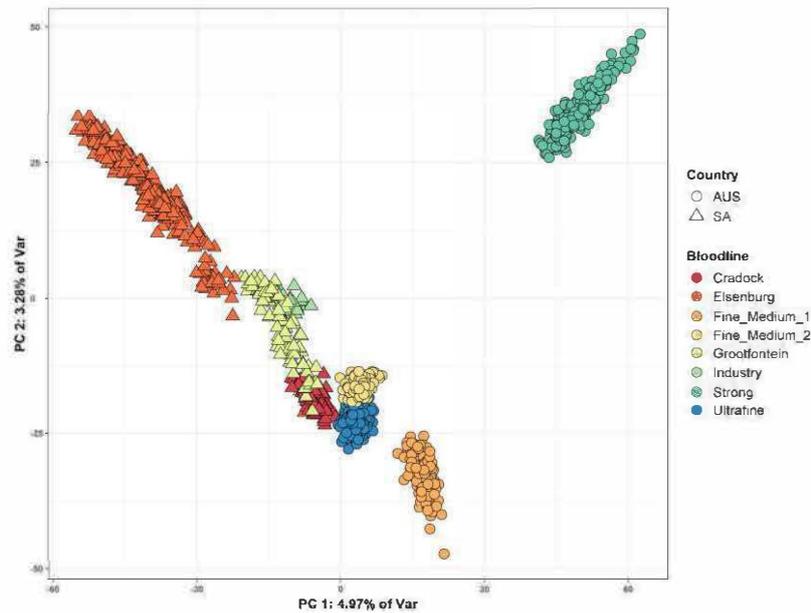


Figure 6 : Analyse en Composantes Principales de la matrice d'apparement génomique de différentes lignées de Mérino Australiennes et Sud-Africaines
Source : Nel et al. (2022)

L'indice de fixation de Wright (Hudson et al., 1992; Bhatia et al., 2013), F_{st} , est un autre estimateur de différenciation génétique. Il représente (informellement) l'apport de la variabilité entre populations par rapport à une population hypothétique où les populations seraient parfaitement mélangées. Il se calcule par paire de populations à l'aide des fréquences alléliques observées au sein de chaque population b et b' :

$$\widehat{F_{st}} = \frac{\frac{1}{n} \sum_i (p_i^{b'} - p_i^b)^2}{\frac{1}{n} \sum_i (p_i^{b'}(1-p_i^b) + p_i^b(1-p_i^{b'}))} \text{ où } p_i^b \text{ et } p_i^{b'} \text{ sont les fréquences alléliques observées au}$$

marqueur i au sein de la population b et b' respectivement, et n est le nombre de loci. Cet estimateur peut prendre des valeurs comprises entre 0 et 1 ; la valeur 1 traduisant une différenciation génétique totale entre deux populations et la valeur 0 étant la valeur obtenue entre deux populations totalement identiques. Kijas et al. (2009) ont notamment trouvé une plus grande proximité génomique entre différentes races ovines domestiquées, qu'entre ces races et le mouflon Nord-Américain qui fait partie d'une espèce différente (Tableau 1). De même, cette étude a montré une plus grande différenciation génétique entre populations Africaines et

Européennes qu'entre populations Européennes et Australiennes (ce qui peut être expliqué par l'origine espagnole de la race Merino Australienne).

Population	MER	CHA	NQA	SUF	GMB
MER					
CHA	0.085				
NQA	0.203	0.256			
SUF	0.084	0.088	0.239		
GMB	0.062	0.099	0.229	0.095	
BHS	0.411	0.459		0.417	0.448

MER = Merino, CHA = Charolais, NQA = Namaqua Afrikaner, SUF =Suffolk, GMB = German Moutain Brown, BHS = Bighorn Sheep

Tableau 1 : Valeurs de Fst entre différentes populations de moutons domestiques et de mouflon Nord-Américain
Source : Kijas et al. (2009)

Les analyses d'ADMIXTURE, une autre méthode de description de populations, permettent de déduire un certain nombre de populations (dont le nombre est fixé par l'utilisateur) et de relier le génome de chaque individu à ces populations. La méthode permet de classifier de fractions du génome d'animaux, et elle donne aussi une indication du niveau de diversité génétique au sein de populations et également du niveau de différenciation entre populations. Kijas et al. (2009) démontrent une nouvelle fois, par cette analyse, la distinction génétique du mouflon Nord-Américain par rapport aux différentes races ovines domestiquées puisque nous voyons que peu importe le nombre de groupes génétiques considérés, les deux

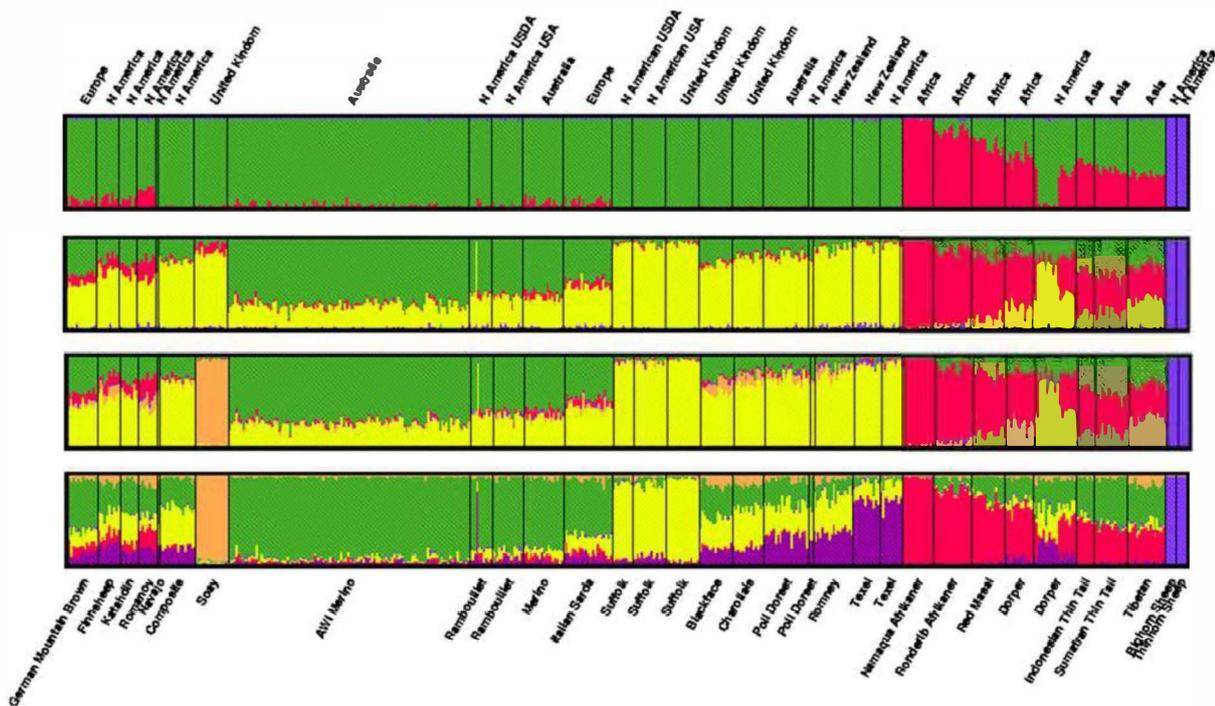


Figure 7 : Analyse d'Admixture de différentes populations ovines domestiquées et de mouflons entre 3 à 6 groupes génétiques
Source : Kijas et al. (2009)

populations de mouflons sont reliées à un groupe génétique distinct des populations domestiquées (Figure 7). De même, de part cette analyse, nous pouvons retrouver des tendances similaires entre populations européennes et les Merino australiens. De même entre populations australiennes (autre que Merino) et les populations néo-zélandaises, tandis que les populations africaines et asiatiques se démarquent de toutes les autres populations domestiquées avec un ancêtre qu'on ne retrouve que très peu dans les autres populations (en rouge).

Un dernier exemple d'analyse permettant de juger du niveau de diversité au sein d'une population et de sa structuration en sous-populations, est l'analyse de déséquilibre de liaison (DL). Une mesure du DL est la corrélation (au carré) entre indicateurs des variants alléliques, et se calcule entre paire de SNPs *A* et *B* par :

$$r^2 = \frac{(p_{AB} - p_A p_B)^2}{p_A(1-p_B)p_B(1-p_A)}$$
 où p_A est la fréquence allélique du marqueur A , p_B est la fréquence allélique du marqueur B et p_{AB} est la fréquences des deux allèles A et B hérités ensemble dans la population. Dans l'étude de Nel et al. (2022), une chute du DL plus importante est observée lorsqu'on se place à l'échelle de la race Merino (Figure 8a) plutôt qu'à l'échelle de chaque lignée de Merino (Figure 8b), ce qui démontre une plus faible diversité génétique au sein des lignée que de la race.

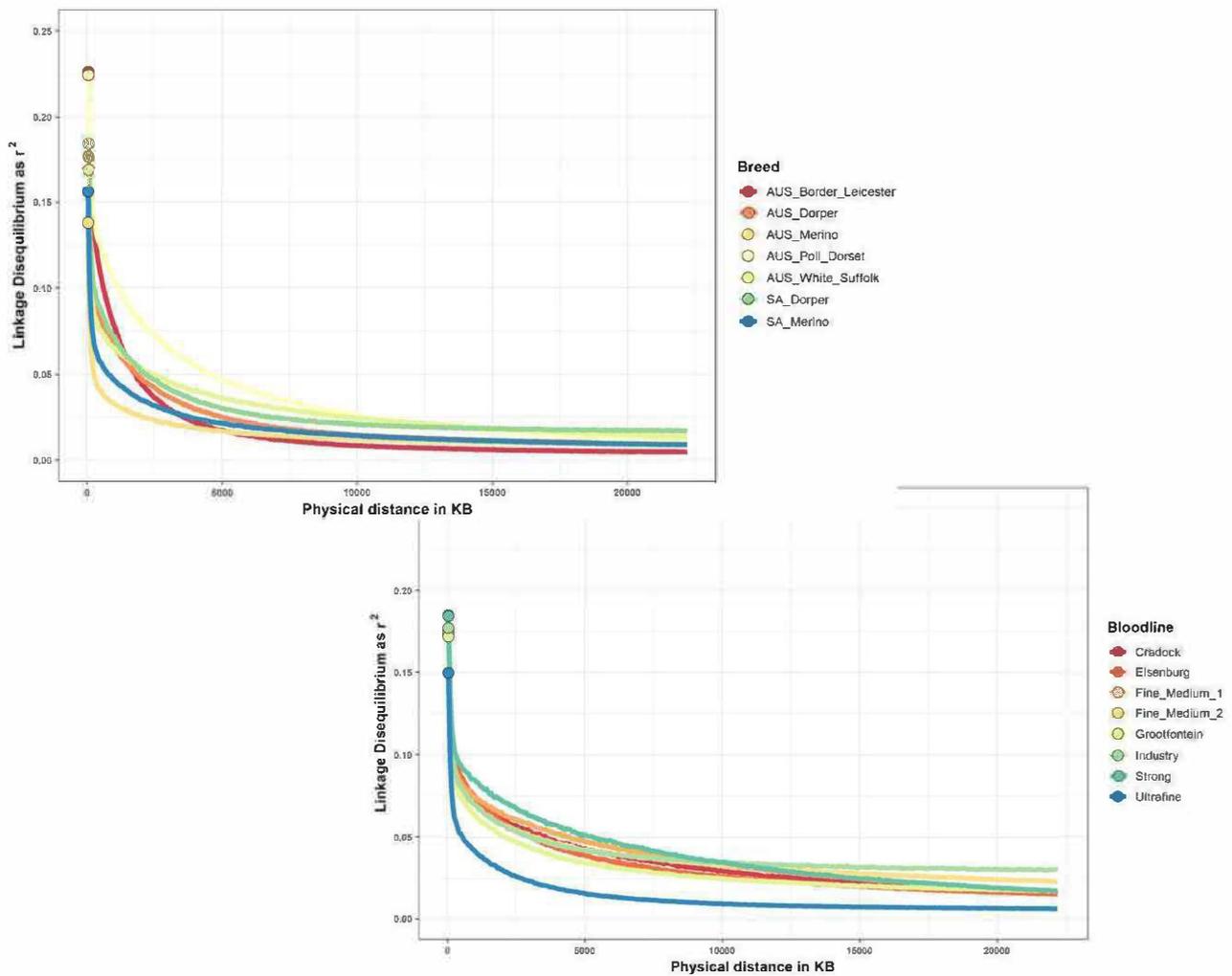


Figure 8 : Décroissance de DL par races ovines australiennes (a) ou lignées de Merino (b)
 Source : Nel et al. (2022)

1.2. Facteurs influençant la précision des prédictions génomiques

Une bonne partie des populations et races des espèces de rente sont sélectionnées maintenant par le biais de la sélection génomique. De nombreux facteurs, non indépendants entre eux, ont été identifiés comme influençant la qualité des prédictions génomiques. Nous allons présenter ces principaux facteurs dans cette partie.

Héritabilité

Daetwyler et al. (2008) ont notamment confirmé l'effet de l'héritabilité du caractère sur la précision des prédictions génomiques (d'autant plus précises que le caractère est héritable). L'héritabilité peut être définie comme la part de variance phénotypique expliquée par les gènes transmis par les parents (Falconer, 1960). Plus l'héritabilité d'un caractère est élevée, moins d'éléments extérieurs à la génétique impactent sa variabilité phénotypique, ce qui explique pourquoi les prédictions génomiques liées à ce caractère sont plus précises.

Taille effective de la population

L'étude de Goddard (2009) démontre l'effet de la taille effective de la population sur la précision des prédictions. A l'inverse de l'héritabilité, plus la taille effective de la population est importante, moins précises sont les prédictions génomiques. La taille effective est définie par (Falconer, 1960) comme « le nombre d'individus qui donneraient lieu à la variance d'échantillonnage calculée, ou le taux de consanguinité, s'ils étaient accouplés à la manière idéale » (également décrite par Falconer). Ainsi, plus la taille effective d'une population est grande, plus sa diversité génétique est importante. Or, plus une population (et donc les candidats à la sélection) va être diversifiée, plus il va être difficile d'estimer leur valeur génétique. Ceci explique l'effet négatif de la taille effective sur les précisions des prédictions génomiques d'une population. Globalement, le raisonnement de Goddard est que la prédiction génomique estime des effets des fragments d'ADN (haplotypes). Plus la population est diversifiée, plus il y a de fragments, ce qui rend leur estimation difficile.

Déséquilibre de liaison

Comme expliqué dans le paragraphe précédent, la décroissance du DL avec la distance entre marqueurs est un indicateur de la diversité génétique d'une population. De plus, l'existence de DL entre marqueurs et QTL implique que les génotypes sont plus informatifs sur la transmission des potentiels QTL déterminants l'expression d'un caractère et donc plus précises sont les

prédictions génomiques. En présence du DL, les individus pour lesquels des phénotypes sont disponibles (individus de générations précédentes ou, par exemple, demi-sœurs pour les caractères laitiers), qui constituent la population de référence, sont ainsi plus informatifs sur les individus ne présentant pas de phénotype (les candidats à la sélection). Ainsi, plus le DL entre SNPs est important, meilleure est la précision des prédictions. Ce lien a notamment été démontré par l'étude de Sun et al. (2016) qui trouvent une augmentation des précisions génomiques avec l'augmentation du nombre de demi-frères et sœurs dans la référence en présence de DL, mais pas d'augmentation en absence de DL.

Densité des outils de génotypage et nature des génotypes

Bien que les puces les plus communément utilisées en évaluations de routines ovines et bovines présentent des densités, c'est-à-dire nombre de marqueurs, autour de 50,000 (50K Illumina chip OvineSNP50, 50K Illumina chip BovineSNP50), une large gamme de densités existe. On retrouve par exemple, dans l'étude de Mulder et al. (2012), des données de plusieurs puces de faibles densités comportant 384, 3,000 ou 6,000 marqueurs. Kijas et al. (2009) ont au contraire étudié des données de génotypages à haute densité comportant près de 600,000 marqueurs (HD BeadChip). Les données de séquençage (WGS) sont les données de densité maximale disponibles puisqu'elles comportent l'ensemble des SNPs présents dans une population (Li et al., 2014). Des données issues de différents outils de génotypages (différentes densités) peuvent également être imputées et ainsi combinées afin d'augmenter le nombre de marqueurs final considéré, comme cela a été fait dans l'étude de Moghaddar et al. (2015).

Plus la densité de l'outil de génotypage est importante (c'est-à-dire plus il comporte de marqueurs), moins la distance entre marqueurs est importante. Or, nous avons mentionné précédemment que la valeur du DL entre SNPs décroît avec la distance qui les sépare. Ainsi, la densité de l'outil de génotypage utilisé a un effet sur le DL entre marqueurs (Druet et al., 2014) et indirectement sur la précision des prédictions génomiques (Solberg et al., 2008; Meuwissen, 2009). Cependant, les études empiriques ont montré peu d'intérêt dans l'utilisation de données de séquence (VanRaden et al., 2017; Ros-Freixedes, 2024).

Nombre de QTL

Le nombre de QTL qui ont un effet sur l'expression d'un certain caractère influence la précision des prédictions génomiques. En effet, si peu de QTL ont un effet sur le caractère, les prédictions génomiques sont plus précises. Au contraire, plus le nombre de QTL influençant le caractère

est important plus les prédictions sont difficiles (Daetwyler et al., 2010; Bastiaansen et al., 2012; Lourenco et al., 2017).

Fréquences alléliques des QTL et leur effet

Le nombre de QTL n'est pas la seule caractéristique de l'architecture d'un caractère influençant la précision des prédictions génomiques. La fréquence allélique de ces QTL et leur effet, et ainsi leur part de variance dans la variance génétique totale de la population, impactent aussi la précision génomique. Les études de Bastiaansen et al. (2012) et Druet et al. (2014) ont montré de meilleures précisions des prédictions génomiques dans le cas où les fréquences alléliques des QTLs avaient une distribution « plate » (MAF uniformément entre 0 et 0,50) contre une distribution en « U » (MAF faibles), et aussi quand les effets des QTL étaient supposés de la forme : $a = \frac{1}{\sqrt{2pq}}$ contre des distributions de mélange, avec « larges » effets pour un sous-ensemble réduit de QTL.

1.3.Effet de la population de référence sur la précision des prédictions génomiques

Parmi les facteurs influençant la précision des prédictions génomiques, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la population de référence. La population de référence est l'ensemble des individus génotypés et pour lesquels on dispose d'informations phénotypiques. Le modèle se base sur ces individus pour résoudre les équations de prédiction et ainsi estimer les valeurs génomiques (GEBVs) des animaux génotypés ne présentant pas d'information phénotypique : les candidats à la sélection (ou population de validation). Le phénotype peut être propre (par exemple caractère de croissance) ou être mesuré sur un individu apparenté aux animaux génotypés, comme observé en schéma ovin laitier par exemple : seuls les mâles candidats à la sélection sont génotypés tandis que les phénotypes considérés sont les phénotypes des femelles : la mère, les sœurs ou demi-sœurs, ou filles par exemple lors du testage sur descendance (Robert-Granié et al., 2011).

Taille de la population de référence

La population de référence impacte la précision des prédictions génomiques premièrement par sa taille. En effet, de nombreuses études ont démontré que, plus la quantité d'information disponible était importante, c'est-à-dire plus large était la population de référence, plus précises

étaient les prédictions (Daetwyler et al., 2008; Goddard, 2009; Hayes et al., 2009; Habier et al., 2010; Moghaddar et al., 2014; Lourenco et al., 2017; Hidalgo et al., 2021). Hayes et al. (2009) ont notamment montré que plus l'héritabilité du caractère est faible, plus le nombre de phénotypes pour atteindre une certaine valeur de précision est important (Figure 9).

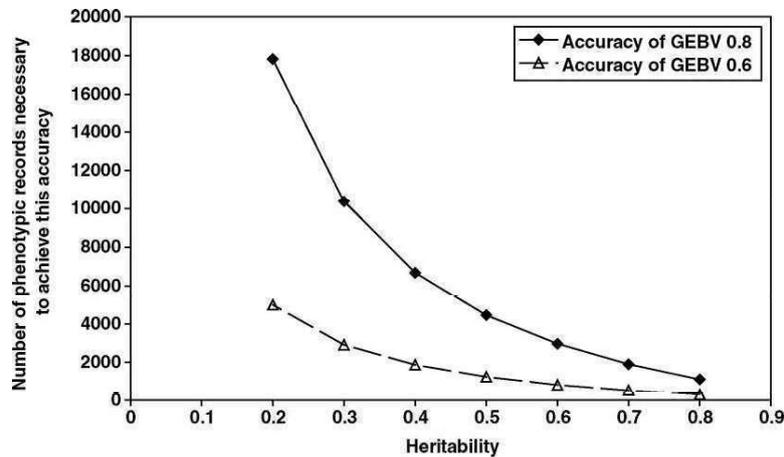


Figure 9 : Nombre de phénotypes nécessaires pour atteindre la précision désirée des prédictions génomiques de 0.5 et 0.7 en fonction de l'héritabilité du caractère
Source : Hayes et al. (2009)

Composition de la population de référence

La population de référence n'influence pas la précision des GEBVs que par sa taille mais également par sa composition.

Le premier facteur est l'apparement entre la population de référence et les candidats à la sélection. En effet, afin de pouvoir prédire le mieux possible les GEBVs des candidats à la sélection, les individus de la référence doivent être le plus similaires possibles à ces candidats, et donc les plus apparentés. Habier et al. (2010) ont notamment démontré, pour quatre caractères laitiers (production laitière, quantité de gras, quantité de protéines et comptage de cellules somatiques), chez une population Holstein allemande, que la précision des GEBVs diminuait avec un apparement moyen entre taureaux de la référence et candidats décroissant. Au sein d'une population de Holstein, Jersey et Red Holstein australiennes, van den Berg et al. (2020) ont montré qu'ajouter un certain nombre d'animaux, choisis aléatoirement, à la référence améliorait la précision mais que le gain de précision était plus important si on ajoutait le même nombre d'animaux (voire moins d'animaux) mais que les plus apparentés aux candidats étaient choisis. Clark et al. (2012) ont également montré, sur données simulées et réelles de populations de Merino australiennes, que les candidats les plus apparentés à la population de référence étaient les mieux prédits.

Enfin, l'apparentement au sein de la référence influence aussi la précision. Cet apparentement doit être le plus faible possible pour pouvoir mieux prédire les candidats. En effet, plus les animaux au sein de la référence sont diversifiés (moins apparentés entre eux), plus ils ont de chance de représenter aussi la diversité des potentiels candidats à la sélection. Ce lien a été montré par l'étude de (Pszczola et al., 2012). Cette étude confirme également l'effet de l'apparentement entre référence et validation (Figure 10, Tableau 2).

Référence	Apparentement moyen au sein de la référence
HR	0.0946
MR	0.0562
LR	0.0497
RND	0.0487

Tableau 2 : Apparentement moyen au sein des populations de référence
Source : Pszczola et al. (2012)

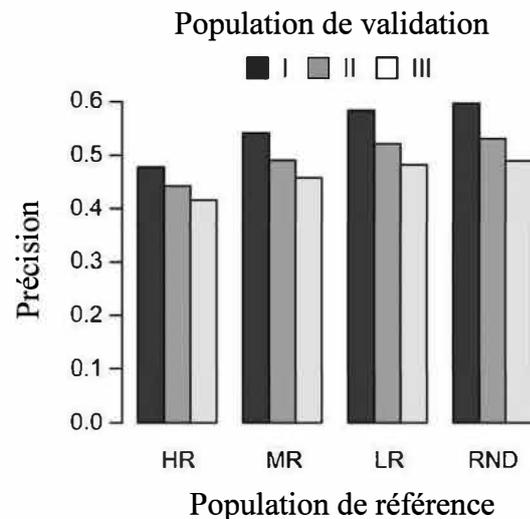


Figure 10 : Précision des prédictions génomiques de trois populations de validation (avec apparentement moyen décroissant avec la référence de la validation 1 à 3) en fonction de la population de référence
Source : Pszczola et al. (2012)

1.4. Résultats d'évaluations combinées

Ainsi, l'optimisation de la population de référence selon les facteurs (taille et composition) énoncés précédemment est un levier pour maximiser la précision des prédictions génomiques et ainsi l'efficacité des programmes de sélection. Pour certaines populations bénéficiant d'une grande quantité d'informations génomiques et phénotypiques, cette optimisation est déjà bien avancée. Nous pouvons notamment citer le cas des principales races bovines laitières, pour lesquelles la grande taille de la population commerciale et l'utilisation de l'insémination artificielle en semences congelées permet d'obtenir un grand nombre de filles par taureau, pour un grand nombre de taureaux, et ainsi des précisions génomiques pouvant atteindre 0.9 (VanRaden et al., 2009). Au contraire, pour certaines populations à faibles effectifs, la taille de

la référence est limitante. En ovins lait notamment, l'utilisation de l'insémination en semence fraîche limite notamment le nombre de filles et donc de phénotypes par bélier. L'apport de l'information génomique est donc plus faible que ce qui est observé pour de grandes populations laitières comme la Holstein, mais similaire à celui de populations moyennes comme la Normande : par exemple en Lacaune, la précision pour la production laitière est passée de 0.32 à 0.47 (Baloche et al., 2014). De même pour certaines populations, le nombre d'animaux génotypés est encore limité, remettant en cause la faisabilité d'une évaluation génomique. Par exemple, pour les races ovines laitières des Pyrénées, la sélection génomique a été mise en place en 2017 mais les tailles des populations de références génomiques restent restreintes : 585 mâles pour la race MTN en 2021 (Astruc et al., 2022). Les précisions génomiques en étaient donc également faibles : par exemple pour la production laitière 0.28 ± 0.14 (Legarra et al., 2014).

Des études se sont donc intéressées à l'intérêt d'évaluations génomiques combinées entre plusieurs populations. Celles-ci ont révélé des résultats variables en fonction du niveau de proximité génétique des populations et leur taille notamment.

Effet positif de la combinaison

Globalement, des études ont trouvé un apport de la combinaison des populations de référence dans le cas de populations à faibles effectifs et assez proches génétiquement entre elles. Marjanovic et al. (2021) ont étudié l'évaluation génomique combinée de plusieurs races bovines laitières hollandaises. Ils trouvent notamment un apport de la population de référence Meuse-Rhine-Yssel pour l'évaluation des Deep Red. Zhou et al. (2014) ont comparé les évaluations individuelles vs combinées de populations bovines laitières (Norwegian Red et une population composée de Danish Red, Finnish Ayrshire et Swedish Red et ses croisements) et ils ont trouvé une amélioration de la précision pour trois caractères de production (production laitière, matière grasse et matière protéique) avec la combinaison des références. De même pour Brøndum et al. (2011) avec trois populations bovines laitières Danoise, Finlandaise et Suédoise ou pour Lund et al. (2011) qui ont tenté de combiner l'évaluations de quatre populations d'Holstein européennes et qui ont obtenu une augmentation moyenne de 10% de la précision de 17 caractères. Jónás et al. (2017) ont également trouvé un avantage à l'évaluation combinée de quatre races bovines laitières régionales françaises : Tarentaise, Simmental, Abondance et Vosgienne.

	DFS	DEU	NLD	FRA	Moyenne
Taux protéique	0.13 (0.12)	0.02 (0.13)	0.05 (0.07)	0.04 (0.13)	0.06 (0.11)
Distance plancher mamelle/ jarret	0.13 (0.16)	0.19 (0.15)	0.17 (0.08)	0.12 (0.15)	0.15 (0.14)
Comptage cellulaire	0.13 (0.13)	0.15 (0.14)	0.08 (0.08)	0.08 (0.16)	0.11 (0.13)
Fertilité	0.05 (0.11)	0.10 (0.14)	0.03 (0.05)	0.10 (0.08)	0.07 (0.10)
Moyenne	0.11 (0.13)	0.12 (0.14)	0.08 (0.07)	0.09 (0.13)	0.10 (0.12)

DFS = Danemark + Finlande + Suède, DEU = Allemagne, NLD = Pays-Bas, FRA = France

Tableau 3 : Augmentation réelle (attendue) de la précision génomique de l'évaluation nationale à l'évaluation avec la référence EuroGenomics composée de différentes populations d'Holstein européennes

Source : Lund et al. (2011)

Peu d'effet ou effet négatif de la combinaison

D'autres études ayant travaillé sur des populations plus différenciées entre elles ont trouvé un intérêt modéré à l'évaluation combinée (multi- raciale) voire une perte de précision avec la combinaison des références. Legarra et al. (2014) ont trouvé peu de changement de précision entre les évaluations individuelles vs combinées des races ovines laitières françaises et espagnoles (MTN/LCN et MTR/LCR). Pryce et al. (2011) ont trouvé peu d'intérêt à l'évaluation multi- raciale par rapport à l'évaluation au sein de chaque race pour des populations bovines laitières Australienne, Autrichienne et Allemande de races Holstein, Jersey et Fleckvieh. Vallée et al. (2014) ont comparé les évaluations combinées vs individuelles de deux populations croisées : Charolais x Holstein et Charolais x Montbéliarde. Ils ont obtenu de meilleures précisions dans le cadre des évaluations individuelles que de l'évaluation combinée. Moghaddar et al. (2014) trouvent un effet négatif sur la précision à l'ajout d'animaux croisés ou de races différentes (Border Leicester, Poll Dorset ou White Suffolk) pour l'évaluation de Merinos Australiens. Oliveira et al. (2022) ont trouvé peu d'effet ou un effet négatif en fonction du caractère étudié, de la combinaison d'évaluation de populations ovines Néo-Zélandaise et Norvégienne sur des caractères de croissance (Figure 11).

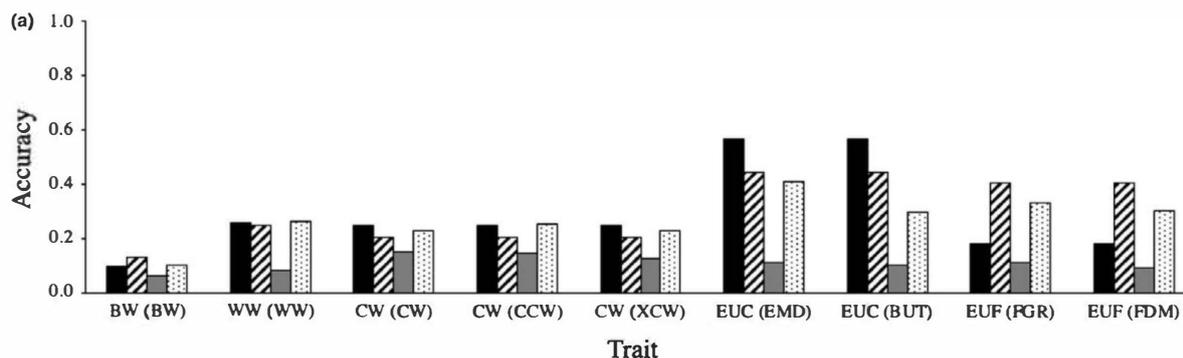


Figure 11 : Précision des prédictions pour différents caractères de croissance de populations ovines Néo-Zélandaise et Norvégienne (Barres noires = évaluation pedigree, barres hachurées = référence génomique Norvégienne, barres grises = référence génomique Néo-Zélandaise, barres pointillées = référence génomique combinée)
Source : Oliveira et al. (2022)

1.5. Utilisation de metafounders dans le cadre d'évaluations combinées

Considération des pedigree manquants par méthode des metafounders

Les animaux inclus dans une évaluation génétique sont identifiés par un processus qui repère, en premier lieu, les animaux associés à un génotype et/ou phénotype dans une base de données ; puis on remonte leur pedigree sur un nombre de générations spécifié, ou jusqu'à ce que plus d'information pedigree ne soit disponible. Les animaux pour lesquels aucune information pedigree n'est disponible constituent la population de base. Dans certains cas particuliers de populations fermées (pas d'importation), sans croisement et avec pedigree complet, une seule population de base est considérée. Cela peut être le cas en populations de lapins, par exemple.

Mais la plupart des populations d'élevage ne respectent pas ces conditions, cela nécessite donc de considérer plusieurs populations de base. Par exemple dans le cas d'importation d'animaux (voir exemple de taureaux Holstein Américains importés en Europe dans le paragraphe 1.1.1), si une des populations a connu une pression de sélection plus forte que l'autre, considérer que les individus dont les pedigrees sont manquants ont de niveaux génétiques égaux d'une population à l'autre peut mener à des prédictions biaisées. De même dans le cas de races provenant du croisement de plusieurs races d'origine, il peut être judicieux de considérer des populations de base distinctes par race d'origine. Aussi, même au sein d'une race, quand il y a progrès génétique, on s'attend à ce qu'un individu récent avec pedigree manquant soit meilleur qu'un individu ancien avec pedigree manquant. Ces cas précédemment décrits peuvent survenir dans le cas d'évaluations combinées. Cela justifie donc la considération de plusieurs populations de base dans de telles évaluations.

Une première solution employée pour cela a été la méthode des groupes génétiques ou « Unknown Parent Groups » (UPG), assignés à chacune des populations de base. Ces populations de base sont considérées de taille infinie. Ainsi leurs descendants sont considérés non apparentés entre eux et non consanguins (Quaas, 1988). Différents niveaux génétiques par groupe sont considérés comme des effets fixes et la valeur génétique d'un individu (u) peut être décomposée comme la somme d'un effet dû aux groupes génétiques (g) et un effet (u^*) de déviation qui lui est propre (Pollak and Quaas, 1983), en notation matricielle :

$$\mathbf{u} = \mathbf{Qg} + \mathbf{u}^*$$

où \mathbf{Q} est une matrice avec des fractions d'incidence reliant chaque animal aux différentes populations de base (%) obtenue à partir du pedigree et \mathbf{g} est le vecteur des moyennes des différents groupes.

Ainsi, dans le cas d'une évaluation pedigree (BLUP), on utilise une matrice de parenté inverse « étendue » de la forme :

$$\mathbf{A}^* = \begin{pmatrix} \mathbf{Q}'\mathbf{A}^{-1}\mathbf{Q} & -\mathbf{Q}'\mathbf{A}^{-1} \\ -\mathbf{A}^{-1}\mathbf{Q} & \mathbf{A}^{-1} \end{pmatrix} \text{ construite suivant les règles de Henderson (1976) modifiées.}$$

Avec l'arrivée de l'évaluation génomique (ssGBLUP), ces groupes génétiques ont dû être inclus dans la matrice de parenté inverse combinant l'information génomique et pedigree. Une première méthode de construction de cette matrice a été :

$$\mathbf{H}^* = \mathbf{A}^* + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \mathbf{G}^{-1} - \mathbf{A}_{22}^{-1} \end{pmatrix} \text{ où } \mathbf{A}_{22} \text{ est la matrice de parenté pedigree pour les animaux génotypés et est construite sans prendre en compte les UPG.}$$

Cette méthode a cependant mené à de grands changements de rangs des individus entre l'évaluation pedigree et génomique ainsi qu'à des solutions des UPG biaisées dans le cas d'évaluations multi-raciales (Misztal et al., 2013). D'autres méthodes pour considérer les UPG dans le cadre d'évaluations ssGBLUP ont été envisagées (Masuda et al., 2022; Strandén et al., 2022) mais nous ne les détaillerons pas ici. Ces méthodes donnent globalement de meilleurs résultats que la méthode précédente mais elles considèrent toutes des populations de base non apparentées et non consanguines. Or, cette hypothèse a pu être infirmée dans des cas où une information génomique était disponible pour les animaux fondateurs de la population.

La méthode des metafounders est une nouvelle méthode de considération des pedigree manquants permettant de contourner cette hypothèse. Un metafounder peut être défini comme

un « pseudo » individu pouvant être considéré comme père et mère de tous les individus de la population de base (Jacquard, 1974; Legarra et al., 2015). Ce pseudo-individu encapsule l'information de la population dont les animaux « de base » sont issus. Cette méthode considère un apparentement au sein (γ_{ii}) et entre (γ_{ij}) couples de metafounders i et j (Figure 12) et implique donc la construction d'une matrice Γ d'apparentement entre metafounders. Ceci modélise le fait de que les animaux « de base » d'une population sont apparentés aux animaux « de base » de l'autre.

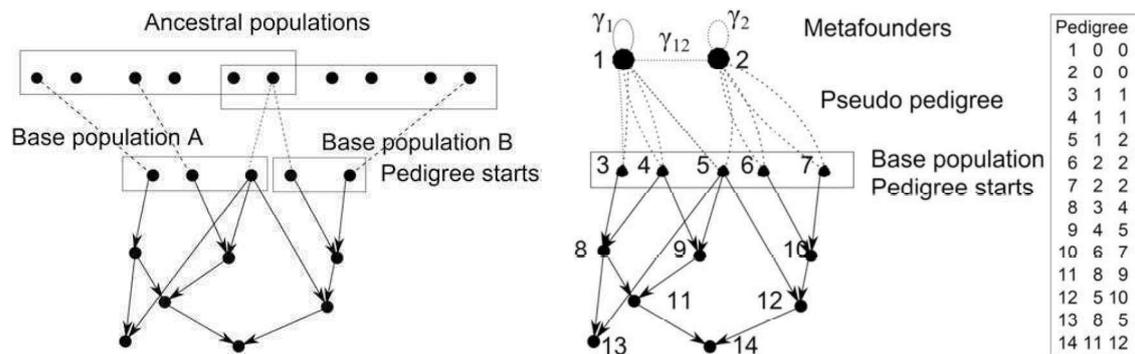


Figure 12 : Schéma illustratif de l'utilisation de deux metafounders dans le cas de la considération de deux populations de base apparentées entre elles
Source : Legarra et al. (2015)

Les éléments de la matrice Γ sont de la forme (en notation matricielle):

$$\gamma_{ij} = \frac{2}{n} (2\mathbf{p}_i - \mathbf{1})(2\mathbf{p}_j - \mathbf{1})'$$

Si on suppose que la valeur moyenne des p_i égale à 0.5 (Garcia-Baccino et al., 2017):

$$\gamma_{ij} = 8cov(p_{i,k}, p_{j,k})$$

Avec n le nombre de marqueurs, \mathbf{p}_i et \mathbf{p}_j les fréquences alléliques pour tous les locus (vecteurs lignes) des populations de base i et j .

Or, les fréquences alléliques des populations de base ne sont pas connues. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour les estimer que nous ne détaillerons pas non plus (Garcia-Baccino et al., 2017) :

- La méthode « des moments »
- La méthode « naïve » (utiliser les fréquences alléliques observées)
- La méthode « Generalized Least Squares ».

Toutes ces méthodes impliquent que chacun des groupes soit relié à une quantité suffisante d'information génomique, ce qui n'est pas toujours le cas. La méthode « Trend » (Macedo et al., 2022) peut être un moyen de contourner ce problème. Elle suppose que les groupes génétiques sont assignés par race et année de naissance des individus puis consiste à :

1. Calculer les valeurs γ_{ij} « ancestrales » intra-race.
2. Calquer la structure de Γ à la structure pedigree observée, i.e. partir d'une valeur ancestrale Γ_0 et considérer une augmentation de consanguinité pedigree constante d'un metafounder à l'autre intra-race (d'un metafounder à l'autre suivant l'année de naissance).

Plus récemment, ces méthodes (dont certaines sont utilisées dans cette thèse) ont été décrites dans Legarra et al. (2024a; b)

Résultats dans le cadre d'évaluations combinées

Dans le cas de la race Lacaune, dont l'évaluation officielle est l'évaluation combinée des deux rameaux (voir paragraphe 1.1.4), l'utilisation des metafounders dans le ssGBLUP comparés aux UPG a permis une réduction du biais, suivant la méthode LR (Legarra and Reverter, 2018), observé pour les prédictions sur la quantité de lait et les taux (Tableau 4) (Macedo et al., 2022).

Modèle	Caractère						
	QL	TB	TP	CCS	AT	PSM	DPJ
BLUP-UPG	0.71	0.89	0.85	0.88	0.76	0.92	0.72
GBLUP-UPG	0.86	0.93	0.91	0.87	0.83	0.79	0.72
GBLUP-Metafounder	0.59	0.87	0.78	0.87	0.83	0.79	0.73

QL = Quantité de lait, TB= Taux butyreux, TP = Taux protéique, CCS = Comptage de cellules somatiques, AT = Angle trayon, PSM = Profondeur du sillon médian, DPJ = Distance plancher jarret

Tableau 4 : Pente de régression des GEBV avec phénotypes sur les GEBV génomiques avec utilisation de metafounders ou UPG
Source : Macedo et al. (2022)

Dans la même évaluation, les metafounders ont permis d'augmenter la précision des prédictions par rapport aux UPG (Tableau 5) (Macedo et al., 2022).

Modèle	Caractère						
	QL	TB	TP	CCS	AT	PSM	DPJ
BLUP-UPG	0.45	0.57	0.59	0.52	0.69	0.75	0.61
GBLUP-UPG	0.65	0.72	0.73	0.71	0.68	0.66	0.62
GBLUP-Metafounder	0.54	0.70	0.68	0.71	0.68	0.67	0.63

QL = Quantité de lait, TB= Taux butyreux, TP = Taux protéique, CCS = Comptage de cellules somatiques, AT = Angle trayon, PSM = Profondeur du sillon médian, DPJ = Distance plancher jarret

Tableau 5 : Corrélation entre GEBV avec phénotypes sur les GEBV génomiques avec utilisation de metafounders ou UPG

Source : Macedo et al. (2022)

Dans le cadre d'une évaluation bovine laitière (Holstein) avec importation d'animaux étranger, les solutions des groupes génétiques assignés par année de naissance, présentent une tendance plus cohérentes avec utilisation de metafounders en comparaison aux UPG (Figure 13) pour des caractères de fertilité (Legarra and VanRaden, 2023).

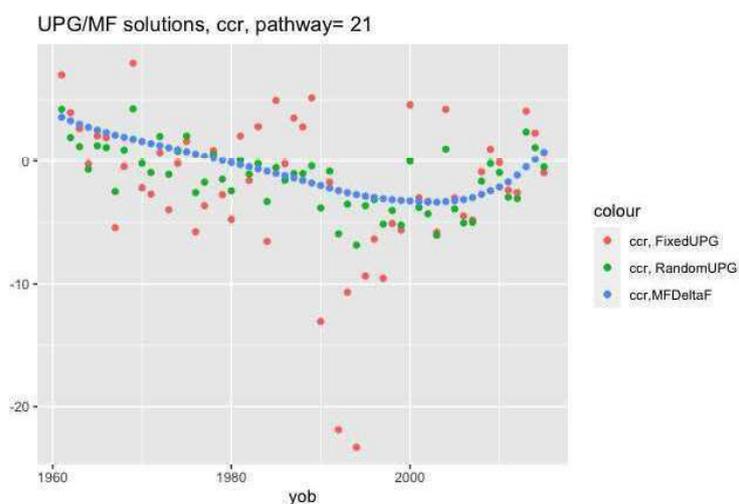


Figure 13 : Solutions des groupes génétiques en fonction de l'année de naissance et de l'utilisation de metafounders ou UPG

Source : Legarra et VanRaden. (2023)

Kudinov et al. (2022) ont également trouvé une réduction du biais et une légère augmentation des prédictions génomiques avec un modèle ssGBLUP avec metafounder en comparaison aux UPG sur une population de bovins laitiers Finlandais, Danois et Suédois. De même, en bovins allaitants, Kluska et al. (2021) ont trouvé une réduction de biais et une meilleure stabilité des modèles dans le cas de metafounders qu'avec UPG. Meyer et Swan

(2019) ont également trouvé une amélioration de la précision avec utilisation de metafounders dans le cas d'une évaluation multi- raciale ovine (Merino, White Suffolk, Poll Dorset, Texel).

1.6. Objectifs de thèse

L'objectif de la thèse est de contribuer à la mise en place de programmes de sélection multi- raciales ou multi-population, dans le but d'accroître l'efficacité de la sélection génomique pour des races et populations génétiquement proches, particulièrement en petits ruminants.

Plus spécifiquement, afin de répondre à l'objectif général, notre étude a consisté à :

- 1) Etudier les structures de plusieurs populations et l'intérêt d'évaluations individuelles vs une évaluation combinée des populations, en termes de qualité de prédictions génomiques (biais, dispersion et précision par méthode LR). Nous avons réalisé ces analyses dans le cadre de deux contextes opposés :
 - a. Deux sous-populations considérées d'une même race mais avec absence de liens génétiques (chapitres 2 et 3)
 - b. Deux populations considérées de races distinctes mais connectées entre elles par la présence de liens génétiques et croisements (chapitre 4)

- 2) A partir de simulations stochastiques, étudier les conséquences de la divergence d'une population d'origine en deux sous-populations sur l'efficacité de la sélection génomique. Ces conséquences sont toujours comparées dans le cadre d'une évaluation individuelle vs combinée de ces deux sous-populations (chapitre 5).

2. Effet de la subdivision de la race Lacaune lait sur la précision des prédictions génomiques

Résumé

La sélection génomique a été déployée dans la race laitière Lacaune en 2015. La population Lacaune s'est scindée, en 1972, en deux entreprises de sélection, chacune associée à certains troupeaux. Depuis cette séparation, l'évaluation est restée commune entre les deux rameaux mais très peu d'échanges d'animaux ont été connus entre les deux. Ceci laisse penser que les deux sous-populations rattachées à chaque entreprise ont connu une certaine divergence au cours des générations. L'objectif de cette étude est de comprendre comment cette structuration affecte la précision des prédictions génomiques. Nous avons analysé toutes les données disponibles du programme de sélection Lacaune pour la production laitière : environ 6 millions de phénotypes, 2 millions d'animaux dans le pedigree et plus de 29 000 animaux génotypés dont 3 434 et 2 868 béliers d'IA pour chaque entreprise. Pour prendre en compte les pedigrees manquants, nous avons constitué des groupes génétiques en utilisant la théorie des metafounders. Dans un premier temps, nous avons étudié les structures généalogiques et génomiques des deux sous-populations en calculant les valeurs de F_{st} entre sous-populations, l'évolution de l'apparentement pedigree moyen dans le temps (intra et entre populations) et l'ACP de la matrice d'apparentement génomique entre individus génotypés. Dans une deuxième partie, nous avons comparé la qualité des prédictions génomiques (en appliquant la méthode LR) entre différents scénarios : les évaluations individuelles de chaque sous-population basée sur leur propre population de référence (Alone), une évaluation combinée des deux sous-populations avec une population de référence commune (Together) et les évaluations d'une sous-population basée sur la population de référence opposée (Indirect). La faible valeur de F_{st} (0,02) révèle que les deux sous-populations sont encore proches génétiquement. Néanmoins, nous trouvons un apparentement pedigree moyen entre les populations constant au cours des générations et égal à l'apparentement « historique » observé avant la séparation de la population ce qui confirme l'absence de connexions récentes entre elles. Les résultats de l'ACP montrent que même si les deux sous-populations sont proches, elles divergent au fil du temps. Enfin, nous observons de faibles gains de précision entre les scénarios Together et Alone, malgré le doublement de la taille de la population de référence dans Together. Ces gains varient selon les années et les sous-populations : moins de 0,08 (0,46 à 0,54) pour une sous-population et entre 0,03 (0,55 à 0,58) et 0,17 (0,48 à 0,65) pour l'autre. L'évaluation d'une sous-population basée sur la population de référence opposée menait à des prédictions biaisées et très peu précises (précision de 0.10 en moyenne). En conclusion, les deux sous-populations restent suffisamment proches génétiquement pour que leur évaluation combinée soit toujours légèrement avantageuse.



Effect of subdivision of the Lacaune dairy sheep breed on the accuracy of genomic prediction

M. Wicki,^{1,2*} J. Raoul,^{1,2} and A. Legarra^{1†}

¹INRAE, INP, UMR 1388 GenPhySE, F-31326 Castanet-Tolosan, France

²Institut de l'Élevage, Castanet-Tolosan 31321, France

ABSTRACT

Genomic selection was deployed in Lacaune dairy breed in 2015. Lacaune population split in 1972 into 2 breeding companies with associated flocks, and there have been very few exchanges of animals between the subpopulations, leading to divergence of the 2 subpopulations. In spite of that, there is a joint genomic prediction. The objective of this study is to understand how this structuring affects prediction accuracy. We analyzed all the data available from Lacaune breeding program for milk yield: around 6 million phenotypes, 2 million animals in the pedigree and more than 29,000 genotyped animals, including 3,434 and 2,868 AI rams for each company. To consider missing pedigree, we set up genetic groups using the theory of metafounders. First, we studied the pedigree and genomic structures of the 2 subpopulations calculating F_{st} , evolution of average pedigree relationships across time and principal components analysis of genomic relationships. In a second part, we compared the reliability between different scenarios: an evaluation with a single reference population (Alone), an evaluation with a joint reference population (Together) and an evaluation of one subpopulation based on the reference population of the other group (Indirect). The low F_{st} value (0.02) reveals that the 2 subpopulations are still genetically close. Nevertheless, a low and constant average relationship between the animals of the 2 subpopulations confirms the absence of recent connections between them. We can see with principal component analysis results that even if they are close, they diverge over time. Finally, we observe small gains in accuracy of Together versus Alone, in spite of whereas doubling the reference population size in Together. These gains vary across years and subpopulations: less than 0.08 (0.46 to 0.54; ratio

of accuracy for the partial and whole evaluations—corresponding to the greatest change in this ratio for breeding company 1, observed for the cohort 2016) for one subpopulation and between 0.03 (0.55 to 0.58) and 0.17 (0.48 to 0.65) for the other. To conclude, the 2 subpopulations remain close enough genetically so that their combined evaluation is advantageous, even if only slightly.

Key words: genomic prediction, accuracy, population structure, reference population

INTRODUCTION

Genomic evaluation aims at predicting the genetic value of an individual from phenotypic data, pedigree, and genotypes at SNP markers. These genomic predictions are used in animal breeding to classify the animals and manage matings to create genetic gain, under the concept of genomic selection.

Genomic selection in French Lacaune dairy sheep started in 2015. Each year, 250 young AI rams are selected among ~2,000 genotyped prospective rams, based on their genomic EBV (GEBV) and used to inseminate females. Compared with pedigree-based selection, the increase in genetic gains from genomic selection has been estimated to be 57% (Astruc et al., 2022). The accuracy of milk yield (MY) breeding values of young genotyped rams (AI candidates) increased from 0.32 to 0.47 (i.e., a relative increase of 47%), when transitioned from pedigree-based to genomic-based selection (Baloche et al., 2014; Macedo et al., 2022). However, this genomic accuracy is lower than the genomic accuracy observed in some large dairy cattle breeds as Holstein (VanRaden et al., 2009), which indicates (perhaps, as Holstein and Lacaune are very different populations in numbers and structure) room for improvement. Improving the GEBV accuracy would result in an increase in the genetic gain provided by genomic selection.

Several factors have already been identified as influencing the reliability of the genomic prediction: the trait architecture [heritability of the trait, number and

Received December 5, 2022.

Accepted February 16, 2023.

*Corresponding author: marine.wicki@inrae.fr

†Current address: Council on Dairy Cattle Breeding, Bowie, MD 20716.

minor allele frequency of the QTL (Daetwyler et al., 2008), linkage disequilibrium between SNP markers and QTL (Habier et al., 2007), effective population size (Goddard, 2009), marker density, minor allele frequency for markers, number of independent chromosome segments]. In addition, the properties of the reference population, and in particular its size, influence the GEBV accuracy. It has been demonstrated that the GEBV accuracy is dependent on the number of phenotyped individuals (Liu et al., 2011). The relationships of animals within the reference population and the relationships between candidates to selection and training population also influence the GEBV accuracy. It has been shown that the accuracy decreases when the average relationship within the reference population increases (Pszczola et al., 2012). However, the more the selection candidates are related to the animals of the reference population, the more accurate their GEBV are (Habier et al., 2013).

Questions arise regarding the set up and the optimization of the reference populations. Some studies have focused on the interest of setting up exchanges between populations to increase the reference population size. They have shown that combining genetically close populations (same breed or related breeds) in the reference population increases the reliability (Brøndum et al., 2011; Lund et al., 2011) and the gain in accuracy increases with the relationship between populations (Zhou et al., 2014). However, other studies have shown no improvement in accuracy of the evaluation by combining multiple populations (Legarra et al., 2014). Combining data from distant populations, for example including crossbred animals, may even have a negative effect on accuracy (Moghaddar et al., 2014).

In French Lacaune dairy sheep, the breeding program is organized into 2 tiers: a number (roughly 450) of breeding flocks that create genetic progress (nucleus flocks) through performance recording and selection, and a larger number (roughly 1,500) of commercial flocks that only receive genetic material (mostly semen) from the nucleus flocks, but do not contribute genetic material to them. In turn, in 1972, nucleus flocks split into 2 nuclei, each managed by a breeding company (BC). The 2 BC are Confederation and Ovitest; their names are anonymized in the following. In fact, each BC manages its AI center, which collects rams from nucleus flocks and redistributes semen to “their” nucleus flocks and commercial flocks. Assignment of nucleus flocks to either of the BC is rigid. Thus, for the last decades, nucleus flocks have been contributing rams to a single BC and receiving semen from a single BC. Since this date, there were very few genetical exchanges between the 2 nuclei, although all animals benefit from a common genetic evaluation with a single reference

population. In the following, we will use the wording “subpopulation” to indicate the set of animals belonging to nucleus flocks attached to a given BC.

Therefore, the 2 subpopulations, one per BC, have diverged over time, but the extent of this divergence and its effects on genomic predictions are not known. The objectives of our study are therefore (1) to assess the genetic and genomic structure of the Lacaune population based on pedigree and genomic data and (2) to study the accuracy and bias of GEBV according to different reference population compositions including one, the other, or both breeding subpopulations, focusing on the trait MY. Previous studies by Baloche et al. (2014) and Macedo et al. (2022) did not address these points.

MATERIALS AND METHODS

Records, Pedigree, and Genotypes

Milk recording was performed by the breeding scheme according to the International Committee for Animal Recording Rules.

We studied all the data available in Lacaune dairy sheep until 2021 for MY. Regular performance recording for MY started in 1978 with pedigree recording starting in the 1960s. The number of animals in pedigree, the number of records, the number of animals with records, and the percentage of animals with unknown parents are summarized in Table 1 considering each or both subpopulations. Considering both subpopulations, there are 1,974,901 animals in the pedigree with ~11% missing pedigree and around 1 million animals for each subpopulation. Note that there is overlap of pedigrees of each subpopulation, because of the common ancestors before the time of split which explains that the number of animals in the pedigree considering both subpopulations is less than the sum of the animals in pedigree for each subpopulation. The number of animals with records was 1,782,445 with 6,010,370 phenotypes for the complete data set and, again, is roughly split into 2 halves, one per subpopulation.

To account for the missing pedigree, we used the theory of metafounders (Legarra et al., 2015), which can be seen as a generalization of unknown-parent groups. The missing parents were assigned to metafounders according to the year of birth of the animal whose parent is unknown. At the beginning (beginning of the pedigree recording, before 1978) many animals have both parents unknown, but later (after 1978) pedigree recording was consolidated and most animals have only the sire unknown. The same metafounder was assigned to all unknown parents of animals born before 1978, moreover because performance recording for MY started in 1978. Then, from 1978 to 2018, the metafounders

Table 1. Number of animals in pedigree, number of records, and animals in records

Population ¹	Animals in the pedigree	Animals with unknown parent(s) (%)	No. of records	Animals with records
BC1	1,087,161	11.5	2,968,758	908,116
BC2	1,060,862	13.5	3,041,612	874,329
BC1+2	1,974,901	10.8	6,010,370	1,782,445

¹BC = breeding company associated with each subpopulation.

changed every 2 yr. Finally, the last metafounder was assigned to the unknown parents of animals born after 2018. According to the scenario, the attribution of metafounders was separated per subpopulation, except for the pre-1978 metafounder, which was the same.

This study examined 29,138 genotyped (50K Illumina chip OvineSNP50) animals including 6,302 AI males with offspring (3,434 for BC1 and 2,868 for BC2) born from 1996 to 2019, whereas the remaining 22,836 genotyped individuals were 18,541 genotyped but not selected young males (thus with no progeny) and 4,295 females (mostly genotyped in research projects). We included only autosomal SNPs. The quality control criteria applied included keeping animals and markers with call-rate higher than 0.90, minor allele frequency higher than 0.05, removal of Mendelian conflicts, and removal of loci with deviation higher than 15% from Hardy-Weinberg equilibrium. We obtained 37,312 effective SNPs after quality control.

Population Structure and Genetic Diversity

To infer the degree of divergence of the 2 subpopulations over time, we estimated different statistics based on pedigree and genomic analysis. The pedigree-based statistic that we computed was the change of average pedigree relationship across time cohorts (defined every 4 yr), within and between subpopulations.

The genomics-based statistics we computed were, first, the Hudson's fixation index F_{st} (Hudson et al., 1992), which measures divergence of 2 populations b

and b' based on allele frequencies p_i across n loci. We used the 2 estimators: the average of ratios and the ratio of averages (Bhatia et al., 2013), such as

$$\hat{F}_{st} = \frac{\frac{1}{n} \sum_i \left((p_i^{b'} - p_i^b)^2 \right)}{\frac{1}{n} \sum_i \left(p_i^{b'} (1 - p_i^b) + p_i^b (1 - p_i^{b'}) \right)} \quad \text{or}$$

$$\hat{F}_{st} = \frac{1}{n} \sum_i \frac{(p_i^{b'} - p_i^b)^2}{\left[p_i^{b'} (1 - p_i^b) + p_i^b (1 - p_i^{b'}) \right]}.$$

A further genomic analysis was by principal component analysis (PCA) of the genomic relationship matrix.

Scenarios

The 2 subpopulations (1 and 2) were studied together or separately according to 6 scenarios. The information considered for each scenario is summarized in Table 2. The same genomic prediction model was applied for each of these scenarios. In scenarios Alone1 and Alone2, only the pedigree, phenotypes, and the reference population of the subpopulation 1 or 2, respectively, was included in the statistic model.

In the scenarios TogetherSameMF, information of both subpopulations was included, and the attribution of the metafounders did not depend on the subpopulation but only on the year of birth. A total of 22 metafounders were used in this scenario. The TogetherDifferentMF is a similar scenario, but we assigned different metafounders according to the subpopulation

Table 2. Pedigree, phenotypes, genotypes, and criteria for the allocation of metafounders (MF) and number of AI males in the pedigree for each scenario¹

Scenario	Pedigree of subpopulation	Phenotypes of subpopulation	Genotypes of subpopulation	MF attribution (n)	Size of the reference population ²
Alone1	1	1	1	YOB (22)	3,434
Alone2	2	2	2	YOB (22)	2,868
TogetherSameMF	1+2	1+2	1+2	YOB (22)	6,302
TogetherDifferentMF	1+2	1+2	1+2	YOB + subpopulation (43)	6,302
Indirect1	2	2	2 for ssGBLUP and 1 for indirect prediction	YOB (22)	2,868
Indirect2	1	1	1 for ssGBLUP and 2 for indirect prediction	YOB (22)	3,434

¹YOB = year of birth; ssGBLUP = single-step genomic BLUP.

²Size of reference population = number of genotyped AI males with offspring.

after 1978, resulting in a total of 43 metafounders. The same metafounder was assigned for the 2 subpopulations before 1978 because we considered that, even if the 2 subpopulations were created in 1972, there is no real differentiation for a few years.

In the scenario Indirect1, we back-solved SNPs effects from model used in Alone2 (“only subpopulation 2 information”) and then we computed the direct genomic value of animals of subpopulation 1. The scenario Indirect2 was the reverse of Indirect1 (use of “only subpopulation 1 information”) to predict “subpopulation 2 direct genomic values”).

Model

For all the genetic evaluations the following linear model was fitted:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{W}_u\mathbf{u} + \mathbf{W}_p\mathbf{p} + \mathbf{e},$$

where \mathbf{y} is the vector of records for MY (on average 160 DIM), $\boldsymbol{\beta}$ is the vector of fixed effects, $\mathbf{u} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{H}\sigma_u^2)$ is the vector of animal breeding values, $\mathbf{p} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_p\sigma_p^2)$ is the vector of permanent environmental effects, and $\mathbf{e} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}_e\sigma_e^2)$ is the vector of residuals, where σ_u^2 , σ_p^2 , and σ_e^2 are the genetic, permanent environmental, and residual variances, respectively. We estimated these variances at 133,334, 88,889, and 222,223, respectively.

$\mathbf{H} = \mathbf{A}_{(\mathbf{r})}^{-1} + \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \mathbf{G}_{05} - \mathbf{A}_{(\mathbf{r})22}^{-1} \end{pmatrix}$ is the relationship matrix based on genomic and pedigree information with $\mathbf{A}_{(\mathbf{r})}$ including metafounders and genomic relationships obtained as $\mathbf{G}_{05} = \frac{2}{m}\mathbf{M}\mathbf{M}'$, where m is the number of markers and \mathbf{M} contains $\{-1,0,1\}$ for the 3 different genotypes. The variance component σ_u^2 was scaled as in Legarra et al. (2015). \mathbf{I}_p is the identity matrix of order equal to the number of animals with records and \mathbf{I}_e is the identity matrix of order equal to the number of records. \mathbf{X} , \mathbf{W}_u , and \mathbf{W}_p are the incidence matrices for fixed effects, breeding values, and permanent environmental effects, respectively. The fixed effects were the interactions of herd \times year \times parity, age-parity \times year \times parity, month-parity \times year \times parity, and interval parity-first recording \times year \times parity.

Using this model, we realized single-step genomic BLUP evaluations for all the scenarios described using the software blup90iod2. We used, postGSf90 to compute SNP effects and then pred90 to compute direct genomic values of the scenarios Indirect (Tsuruta et al., 2001; Aguilar et al., 2010). We used the $\boldsymbol{\Gamma}$ matrix con-

taining the relationship between metafounders (Legarra et al., 2015) in a similar manner (but with some differences) to the “Trend” method in Macedo et al. (2022), as follows. For a closed population, with an assumed linear trend of increasing inbreeding we hypothesize the following form for $\boldsymbol{\Gamma}$ (Sorensen and Kennedy, 1983):

$$\boldsymbol{\Gamma} = \begin{bmatrix} \Gamma_0 & \Gamma_0 & \Gamma_0 & \Gamma_0 & \dots \\ \Gamma_0 & \Gamma_0 + 2\Delta F_{(\gamma)} & \Gamma_0 + 2\Delta F_{(\gamma)} & \Gamma_0 + 2\Delta F_{(\gamma)} & \dots \\ \Gamma_0 & \Gamma_0 + 2\Delta F_{(\gamma)} & \Gamma_0 + 4\Delta F_{(\gamma)} & \Gamma_0 + 4\Delta F_{(\gamma)} & \dots \\ \Gamma_0 & \Gamma_0 + 2\Delta F_{(\gamma)} & \Gamma_0 + 4\Delta F_{(\gamma)} & \Gamma_0 + 6\Delta F_{(\gamma)} & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{bmatrix}$$

To consider 2 populations drifting from a common base, we considered the following structure:

$$\boldsymbol{\Gamma} = \begin{bmatrix} \Gamma_0 & \Gamma_0 & \Gamma_0 & \dots & \Gamma_0 & \Gamma_0 & \dots \\ \Gamma_0 & \Gamma_0 + 2\Delta F_{(\gamma)}^{(1)} & \Gamma_0 + 2\Delta F_{(\gamma)}^{(1)} & \dots & \Gamma_0 & \Gamma_0 & \dots \\ \Gamma_0 & \Gamma_0 + 2\Delta F_{(\gamma)}^{(1)} & \Gamma_0 + 4\Delta F_{(\gamma)}^{(1)} & \dots & \Gamma_0 & \Gamma_0 & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \Gamma_0 & \Gamma_0 & \Gamma_0 & \dots & \Gamma_0 + 2\Delta F_{(\gamma)}^{(2)} & \Gamma_0 + 2\Delta F_{(\gamma)}^{(2)} & \dots \\ \Gamma_0 & \Gamma_0 & \Gamma_0 & \dots & \Gamma_0 + 2\Delta F_{(\gamma)}^{(2)} & \Gamma_0 + 4\Delta F_{(\gamma)}^{(2)} & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \end{bmatrix}$$

This matrix has size $(1 + n1 + n2)$, with 1 for the population between split, and subsequent $n1$ ($n2$) 2-yr interval metafounders within subpopulation 1 (2). In this case $n1 = n2$. This structure considers that the relationship between the 2 subpopulations (in the block $n1, n2$) is identical to the relationship before split (block 1,1), and differential increases of relationships within blocks $(n1, n1)$ and $(n2, n2)$.

Using the GLS method of Garcia-Baccino et al. (2017) we estimated the first value Γ_0 of the matrix $\boldsymbol{\Gamma}$ corresponding to the metafounder assigned before year of birth 1978. This value is estimated with accuracy because the pedigree of rams is very complete. Next, we computed the increase of inbreeding per year as a regression of inbreeding on year of birth, either within the whole breed or per subpopulation. Finally, we obtained $\Delta F_{(\gamma)}$, that is, the increase of inbreeding from one metafounder to the next, as $\Delta F_{(\gamma)} = \Delta F(1 - \Gamma_0 / 2)$ (Legarra et al., 2015), again, within subpopulation or across the whole breed. The value of ΔF was estimated as the regression of individual pedigree-based inbreeding coefficients on year of birth.

Depending on whether we considered Lacaune as a single population or as 2 populations, we obtained 4 $\boldsymbol{\Gamma}$ matrices:

- A matrix calculated based on the animals of BC1 (dimensions 22×22).
- A matrix for the animals of BC2 (dimensions 22×22).
- A matrix (dimensions 22×22) for the case of metafounders were assigned independently of the BC as in TogetherSameMF.
- A matrix combining the information calculated for each subpopulation (dimensions 43×43). This matrix was used in scenario TogetherDifferentMF where the animals of both subpopulations were considered and metafounders varied according to the subpopulation.

Validation

The scenarios were compared using the linear regression method (Legarra and Reverter, 2018). This method focuses on a particular group of individuals called focal individuals. Focal individuals correspond to genotyped individuals of interest, for whom we want to calculate the predictivity of genomic predictions (i.e. their evaluation when they were candidates for selection for the first time and when they did not have phenotypes or offspring) by comparison with predictions after they have been evaluated based on progeny records. In our case, these individuals correspond to the rams selected each year for AI and that have offspring with phenotypes. Groups constituted of focal individuals were selected according to their year of birth; for inclusion, rams must be genotyped and have at least 10 daughters with performances in the whole data set. For all the studied cohorts, the number of focal individuals (AI rams, in our case) was between 142 and 151 for BC1 and between 96 and 127 for BC2. For these groups of animals, we compared 2 values: the GEBV calculated with the “whole” data (i.e., the daughter’s performances; \mathbf{GEBV}_w) available at the end of the studied period that is in 2021 (\hat{u}_w); and GEBV calculated with “partial” data (\mathbf{GEBV}_p), that is by eliminating phenotypes recorded after the year of birth of the Focal Individuals (\hat{u}_p). This “partial” evaluation mimics the genetic evaluation done when focal individuals were candidates to selection for the first time. We considered 5 groups of focal individuals, from 2015 to 2019.

For each scenario we compared the partial value \hat{u}_p to a reference value (the benchmark), that was the value \hat{u}_w for TogetherDifferentMF scenario, which we consider to be the most accurate scenario. This comparison was made using 3 estimators: bias, dispersion, and ratio of accuracies (Legarra and Reverter, 2018). The bias was estimated by the difference of GEBV means between partial and whole evaluations: $\hat{\Delta}_p = (\hat{u}_p) - (\hat{u}_w)$.

We expect a value close to 0 for this estimator. The dispersion was studied using the slope of regression of “whole” on “partial” GEBV: $\hat{b}_p = \frac{Cov(\hat{u}_p, \hat{u}_w)}{Var(\hat{u}_p)}$. This estimator is supposed to be close to 1. Finally, the estimator for ratio of accuracies $\frac{acc_p}{acc_w}$ was the correlation between partial and whole values:

$$\hat{\rho}_{p,w} = \frac{Cov(\hat{u}_p, \hat{u}_w)}{\sqrt{Var(\hat{u}_p)Var(\hat{u}_w)}}.$$

RESULTS

Genetic Diversity and Population Structure

We obtained very close values for the 2 F_{st} estimators, respectively 0.024 and 0.023 for the ratio of averages and the average of ratios. These low values reveal that the 2 Lacaune subpopulations are genetically close to each other. The results of the principal component analysis (Figure 1) show 2 distinct groups corresponding to the 2 BC, which confirm very low genetical exchanges between them. The percentage of variance explained is 35.6% for the first component (which clearly separates a few very old individuals from the rest) and 1.6% for the second component (which may be attributed to across-breed separation). When the old individuals were removed (not shown) the percentage of variance explained did not change. This small value of 1.6% implies that most variation is within subpopulation, not across-subpopulations (as also shown by the F_{st} coefficient), and thus the 2 subpopulations are indeed very similar. In addition, and even if the subpopulations are not very distant from each other, they seem to diverge over time, as we can see, for the second principal component, the oldest animals (darkest blue) in the middle of the graph and the youngest (lightest blue) toward the extreme. Some young individuals are located between the 2 clouds. We do not have a clear explanation for this, but to the best of our knowledge, it is neither DNA sample mislabeling nor genetic exchange. A possible hypothesis (very hard to verify) is that because both populations are selected toward the same objectives, moreover in a genomic manner, there is de facto convergence in their genetic background.

Average Pedigree Relationship

Figure 2 represents the average pedigree relationship according to the BC and the year of birth (by groups of 4 yr) for all the AI males (genotyped or not). The bottom left-hand and upper right-hand parts of the graph contains average relationships, respectively for

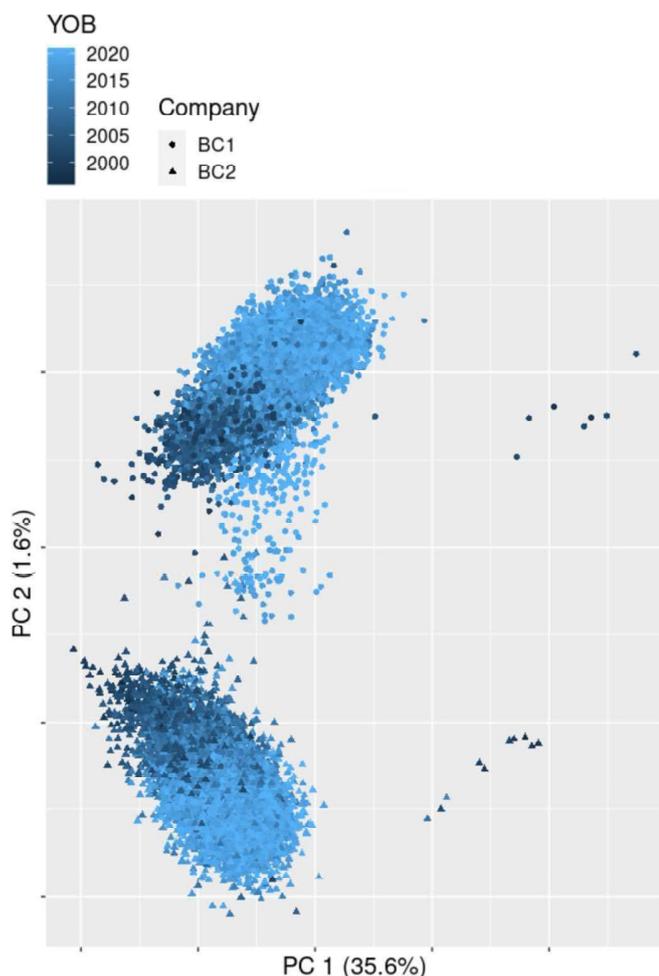


Figure 1. Principal component analysis for the 2 Lacaune subpopulations. YOB = year of birth; BC = breeding company associated with the subpopulation; PC = principal component.

subpopulations 1 and 2. The 2 other parts show the relationship between the subpopulations. We observe a progressive increase of the relationship within the subpopulations over time from 0.0116 to 0.0714 (0.15% per year) for the subpopulation 1 and from 0.035 to 0.0651 (0.15% per year) for the subpopulation 2. On the other parts of the graph, we see a constant relationship, close to the initial value for the animals born before 1978. This result confirms the disconnection between the subpopulations since their creation. We obtain similar results for the females (not shown).

Estimates of Metafounder Relationships

The ancestral metafounder relationship Γ_0 obtained was 0.4638. This is not in the usual scale which assumes pedigree founders as unrelated; this is the average rela-

tionship relative to a (nonexisting) conceptual population with all markers at $p = 0.5$ (i.e., of maximum heterozygosity). For instance, if the genetic variation in the conceptual population with maximum heterozygosity would be 100, the genetic variation in the founders of Lacaune is $100 \left(1 - \frac{\Gamma_0}{2}\right) = 76.81$. This value was used

for all the scenarios since we assume that the subpopulations were not yet disconnected before 1978. The average increase of inbreeding from one metafounder to the next in the metafounder scale, applying $\Delta F_{(\gamma)} = \Delta F \left(1 - \frac{\Gamma_0}{2}\right)$, $\Delta F_{(\gamma)}$ were, respectively, 0.00185, 0.00145, and 0.00085 for subpopulation 1 (1), subpopulation 2 (2), and the animals of both subpopulations considered together. Finally, the matrix used in the scenario TogetherDifferentMF was a combination of the matrices (1) and (2). These values are shown in the Supplemental Material (Wicki et al., 2023; <https://data.mendeley.com/datasets/smx65dvkqp/draft?a=df6774bd-5129-4f76-bca7-a337ce5012da>). Note that the diagonals of the Metafounders relationships contain functions of homozygosity, e.g., $\frac{\Gamma_0}{4} = 0.5 - 2pq$ (Garcia-Baccino et al., 2017), in which 0.5 is the maximum possible heterozygosity (all alleles are at $p = 0.05$) and $2pq$ is the average heterozygosity of the founders of Lacaune. Thus, we do not expect diagonals of Γ to be 1.

Bias and Accuracy When Transitioning from Single to Combined Evaluation

Table 3 shows the bias $\hat{\Delta}_p$ of early (at selection time) predictions \hat{u}_p (GEBV_p), expressed in genetic standard deviations, according to the scenarios. We did not obtain the expected value of 0, but this bias is small and corresponds to 1 to 2 yr of genetic progress. Bias appears to be higher in the scenarios with combined evaluation of the 2 subpopulations (TogetherSameMF and TogetherDifferentMF) than in the Alone scenarios. It also seems that Alone1 is less biased than Alone2. For the scenario Indirect, and in the particular case of metafounders, the software predF90 does not correctly include the shift (a constant identical for all animals) between pedigree and genomic relationships; this is a current limitation of the software. Thus, indirect predictions are shifted by an unknown constant compared with the Alone and Together evaluations, that is why we cannot estimate bias for Indirect scenarios.

The estimators of dispersion \hat{b}_p (the slope of the regression of GEBV_w in TogetherDifferentMF on GEBV_p), are presented in Table 4. This value is expected to

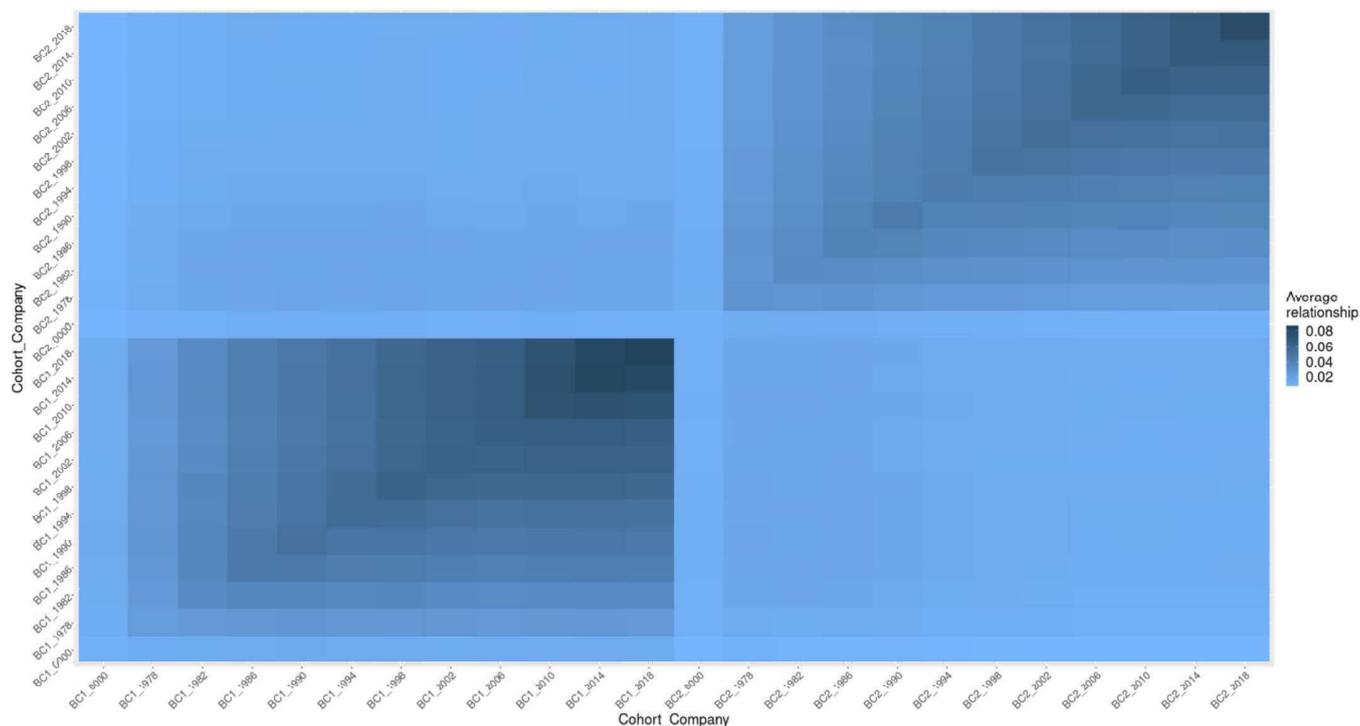


Figure 2. Evolution of average relationship by cohort (defined by time, animals born every 4 yr) and subpopulation in males. BC = breeding company associated with the subpopulation.

be close to 1. We observe in most scenarios and for the different focal individuals slopes lower than 1 so an overdispersion. The slopes are closer to 1 for the 2 scenarios with records from both BC (TogetherSameMF and TogetherDifferentMF). We also observe very similar slopes between these 2 scenarios. Therefore, the modeling of metafounders according to the BC has no influence on the dispersion. Also, both “Together” scenarios slightly improve the slope \hat{b}_p and slightly deteriorate the bias $\hat{\Delta}_p$. Finally, indirect predictions show rather high overdispersions.

Figure 3 shows the ratio of accuracies $\hat{\rho}_{p,w}$ for each BC, according to the focal individuals’ groups and to the scenarios Alone, Indirect, and Together, (which includes TogetherSameMF and TogetherDifferentMF).

The closer the ratio is to 1, the closer is the predictive capacity from early genomic information to progeny information (i.e., the more accurate the genomic prediction). For this statistic we obtained exactly the same values for the scenarios TogetherSameMF and TogetherDifferentMF. We can see that the scenario Together is always the most accurate (with all ratios above 0.45). Considering the scenarios Alone, it seems that BC1 is better predicted than BC2 by at least 0.04. Indirect predictions based on the “other” population generally have low accuracy, sometimes with values close to 0.

To investigate the contribution of one subpopulation to the genomic prediction of the other, the most important result in Figure 3 is the difference of accuracies between the scenarios Alone and Together, for each subpopulation, across years. This difference is globally

Table 3. Bias ($\hat{\Delta}_p$) between whole and partial genomic EBV for the different scenarios for the focal individuals 2015 to 2019¹

Subpopulation	Focal individuals									
	2015		2016		2017		2018		2019	
	BC1	BC2	BC1	BC2	BC1	BC2	BC1	BC2	BC1	BC2
Alone	-0.04	0.34	-0.10	0.26	-0.03	0.29	0.02	0.26	-0.06	0.26
TogetherSameMF	0.31	0.43	0.23	0.42	0.33	0.44	0.41	0.44	0.29	0.38
TogetherDifferentMF	0.32	0.33	0.24	0.33	0.35	0.34	0.43	0.32	0.34	0.25

¹MF = metafounders; BC = breeding company associated with each subpopulation.

Table 4. Slope (\hat{b}_p) of regression of the genomic EBV calculated with “whole” data (GEBV_w) on the genomic EBV calculated with “partial” data (GEBV_p) for the different scenarios for the cohorts 2015 and 2019¹

Subpopulation	Focal individuals									
	2015		2016		2017		2018		2019	
	BC1	BC2	BC1	BC2	BC1	BC2	BC1	BC2	BC1	BC2
Alone	0.82	0.98	0.77	0.52	0.90	0.87	0.66	0.90	0.81	0.56
TogetherSameMF	0.90	1.03	0.87	0.69	0.93	0.96	0.83	0.90	0.89	0.82
TogetherDifferentMF	0.89	1.04	0.87	0.67	0.93	0.97	0.82	0.90	0.89	0.82
Indirect	0.08	0.4	0.28	0.03	0.09	1.60	0.06	0.21	0.09	0.12

¹MF = metafounders; BC = breeding company associated with each subpopulation.

low (less than 0.08) for BC1 in spite the fact that the reference population size doubles from Alone to Together. For BC2, the differences are more variable from one year to the other: from 0.03 for focal individuals 2015 to 0.17 for focal individuals 2018.

Correlations of Estimated SNPs Effects

The correlations between estimated SNPs effects across different reference populations and truncation years are presented in Figure 4. In this figure, the

reference population differs according to the subpopulation considered (BC1, BC2, or both of them) and the phenotypic records included in the evaluation (i.e., including all available phenotypes or deleting phenotypes after the years 2015 to 2019). We observe very high correlations across years within each reference population, especially when the reference population is only one subpopulation. The correlations are greater than 0.77 for BC1, 0.87 for BC2, and 0.77 for reference population Together composed of BC1 and BC2.

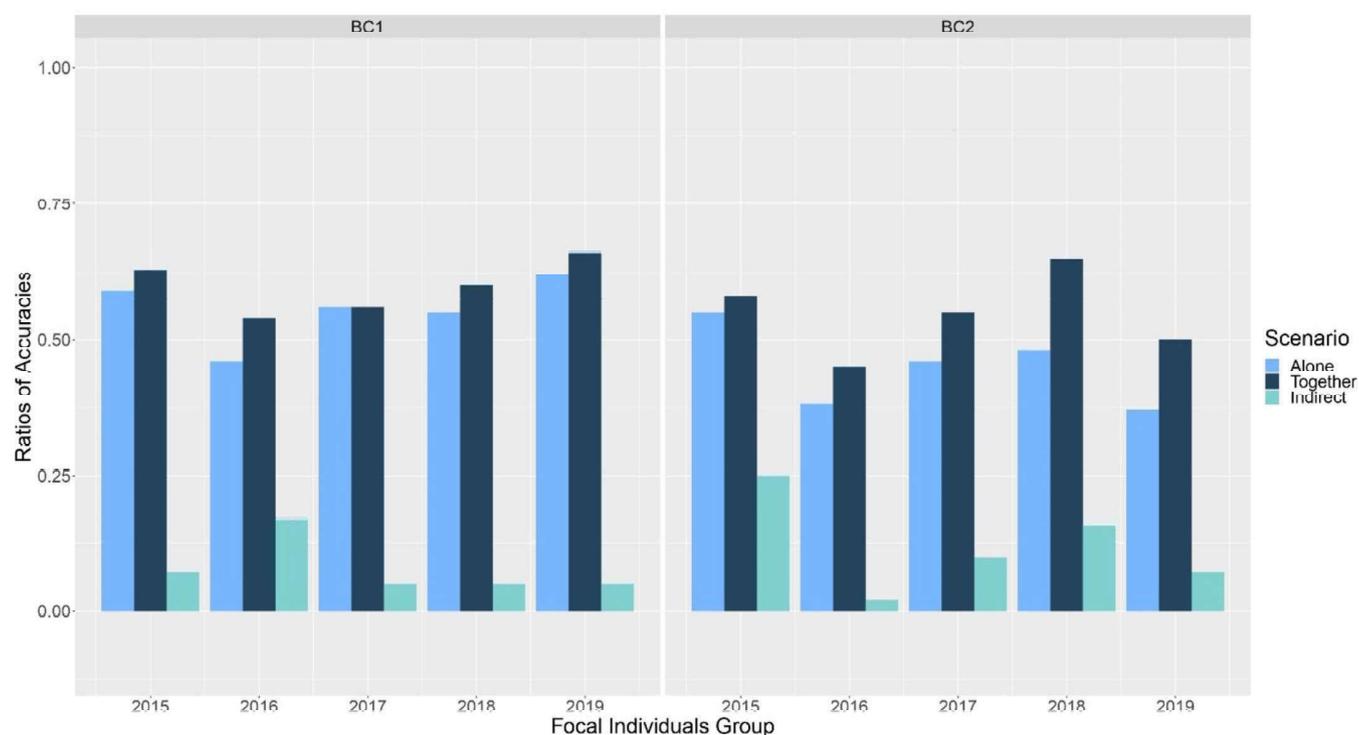


Figure 3. Ratios of accuracies according to focal individuals' groups and subpopulation (BC = breeding company associated with the subpopulation). Alone scenario = genetic evaluation based on single reference population (BC1 or BC2); Together scenario = genetic evaluation based on joined reference population (BC1 and BC2); Indirect scenario = indirect genetic evaluation of training population of one subpopulation based on the reference of the other one.

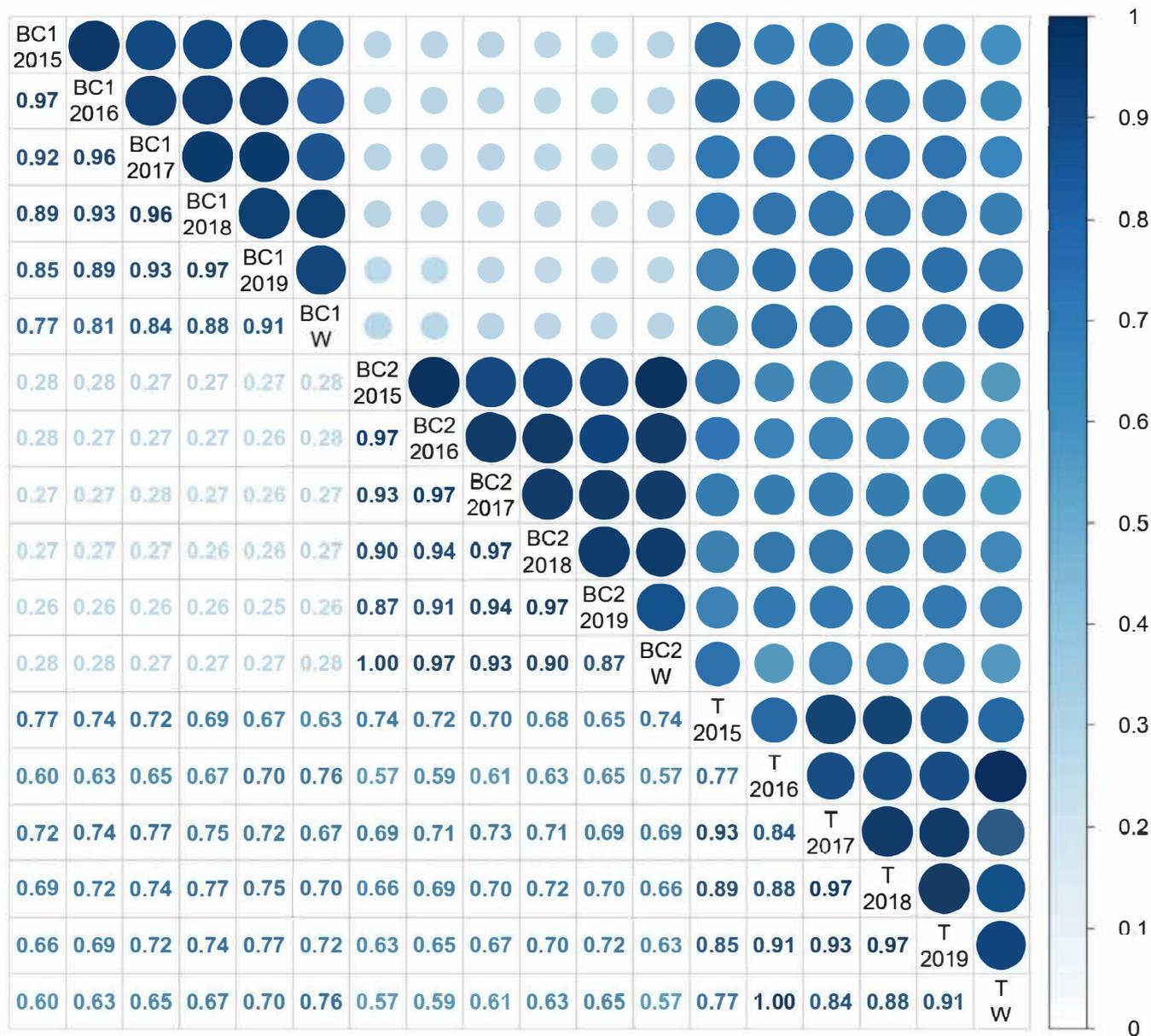


Figure 4. Correlation of estimated SNPs effects between all the studied reference populations. BC1 = breeding company 1 in reference population; BC2 = breeding company 2 in reference population; T = companies 1 and 2 in reference populations; W = all the phenotypic records available considered; 2015 to 2019 = phenotypic records after this year deleted.

The correlations are slightly lower between reference population Alone and Together but still high: from 0.60 to 0.77 between Together and BC1, and from 0.57 to 0.74 between Together and BC2. However, we observe very low correlations between the 2 reference populations (BC1 and BC2) in scenarios Alone; all correlations are below 0.28 between BC1 and BC2.

Finally, we do not observe any difference in correlations from one truncation year to the other.

DISCUSSION

Genetic Diversity and Population Structure

For the 2 F_{st} estimators computed and considering all the available genotypes, we obtained a value of 0.02. Kijas et al. (2009) studied the F_{st} between different sheep breeds. They found highly variable values ranging from 0.053 between the breeds Merino and Sarda (both originally from Europe) to 0.349 between the

breeds Namaqua Afrikaners and Soay (respectively African and European origins). Concerning Pyrenean dairy sheep breeds who are supposed to be genetically close populations, Garcia-Baccino et al. (2022) found a value of 0.053 between the Manech Tête Noire and Laxa Cara Negra and a very low value of 0.014 between the breeds Manech Tête Rousse (**MTR**) and Laxa Cara Rubia (**LCR**). It is known that MTR started as an importation of LCR animals into France in the 1960s and 1970s, and there is use of MTR in the LCR breeding program. All in all, the 2 Lacaune subpopulations thus seem genetically close.

As for our PCA results, we can see quite distinct groups for each subpopulation. In Garcia-Baccino et al. (2022) the groups for LCR and MTR overlap, as explained by the use of LCR AI rams that are offspring of MTR AI rams. In our PCA we can see that there are very few connections between the 2 Lacaune subpopulations compared with the LCR and MTR breeds.

We can also see in our PCA plot, on which the color of the individuals changes according to their year of birth, that the divergence between the 2 subpopulations tends to increase over time. However, this observation must be tempered in view of other work considering the 2 Lacaune subpopulations as well as other breeds; for instance the 2 Lacaune populations are very close when shown together with the Pyrenean dairy breeds (Legarra et al., 2014).

Average Pedigree Relationship

The progressive increase in the average relatedness observed within each subpopulation (in Figure 2) was expected. Indeed, because these subpopulations are closed, relatedness can only increase over generations. On the opposite, the relatedness between subpopulations remains constant and equal to the original relatedness observed before the split between BC1 and BC2. This confirms that the subpopulations have not used reproducers from the other subpopulation (or very few), so there were very few exchanges between them. This was our expectation based on current knowledge of how flocks work and it has been confirmed with actual data.

Bias, Dispersion, and Accuracy

The biases obtained in our study (Table 3) are slightly higher than those obtained by Macedo et al. (2022) for the Lacaune breed, who performed the genetic evaluations and the linear regression method without considering a structuring of the breed in 2 subpopulations.

The regression slopes (Table 4) and correlations (Figure 3) are broadly similar to those obtained in Macedo

et al. (2022) except for the Indirect scenarios for which the indices are more dispersed and the predictions less accurate. Many studies have shown that prediction accuracy is strongly dependent on genetic relationship. Indeed, we observed very few relationships between subpopulations (Figures 1 and 2), so it seems logical that the indirect prediction of one subpopulation by the other is little accurate. In our case, this indirect prediction seems extremely inaccurate for some years where we obtain correlations very close to 0 (Figure 3). Studies in dairy cattle have shown that evaluations of one breed based on the reference of another breed were less accurate than the evaluation of candidates of the same breed, but accuracies remained above 0.4 (Wientjes et al., 2015). However, in Wientjes et al. (2015), the accuracy of within-breed evaluations were higher (>0.9) than those observed in our study for the Alone and Together scenarios.

Another result that may seem surprising is the fact that, in some cases, we obtain an improvement in accuracy from Alone to Together, whereas Indirect is very inaccurate (e.g., focal individuals of BC2 born in 2018). This result can be explained by the results concerning correlations of SNPs effects as we discuss below.

Regarding the attribution of metafounders, we obtained very close (Tables 3 and 4) or even identical results (Figure 3) between the scenarios TogetherSameMF and TogetherDifferentMF for the 3 estimators and all the cohorts. The assignment of metafounders independently of the subpopulation did not affect the results. This makes sense because the 2 subpopulations have a similar genetic trend.

The pooling of subpopulations in the evaluation showed a clear, although variable across years, interest in terms of accuracy gain because we observe higher accuracies moving from scenarios Alone to Together (Figure 3). These accuracies are lower than expected as the reference population size in fact doubles between these scenarios. The increase in the ratios $\hat{\rho}_{p,w}$ appears to be greater for subpopulation 2 than subpopulation 1 (Figure 3); therefore, it seems more interesting to join subpopulations 1 and 2 for the prediction of 2, than for prediction of 1. Zhou et al. (2014) explain the observed nonreciprocal contribution between the Danish Red, Finnish Ayrshire, and Swedish Red composite breed and the Norwegian Red breed by the nonequivalent reference populations sizes: 3,300 and 2,353 bulls, respectively. In our case, we also study reference populations with sizes that are not exactly equivalent: 3,434 AI rams for BC1 and 2,868 for BC2.

We can wonder what would be the gain in accuracy observed between the scenarios Alone and Together if the population was not structured (i.e., if it was a

single population with no subpopulations). In their study, Lourenco et al. (2017) simulated the genomic evaluations of a dairy trait with a heritability of 0.3 that could correspond to MY. They obtain an increase in accuracy approximatively from 0.65 to 0.80 between a training population with 2,000 and 5,000 animals. We can think that a higher gain would be obtained with our reference population size but we would perhaps observe differences in dairy sheep for example due to the much lower number of offspring per AI sires.

Finally, we can say that today the 2 subpopulations remain close enough genetically so that their combined evaluation is slightly advantageous, because we do see an increase in accuracy from the scenarios Alone to Together, unlike the case observed between distant breeds where accuracy does not increase (Brøndum et al., 2011).

Correlations of Estimated SNPs Effects

For the 3 reference populations studied (BC1, BC2, and Together), the high correlations of estimated SNPs effects obtained within a subpopulation, from one year to the other, are reassuring about the correctness of the model and the stability of the genomic predictions, especially for the combined reference population.

The low correlations between BC1 and BC2 are on line with previous studies dealing with combined genomic evaluations where differences in SNPs effects are observed according to the reference population design (Pryce et al., 2011). Note that these correlations underestimate the genetic correlation as SNP effects are shrunk. In fact, the model imposes that SNP effect are defined within subpopulation, so this explains the inability to predict one subpopulation from the other.

In particular, these results show that when analyzing both subpopulations together, the model forces the SNP effects to be “portable” across breeds, whereas the analysis of populations alone does not impose this. In addition, the Together model increases in the reference population size. That explains our gain in accuracy from the scenario Alone to Together. There must be a threshold beyond which too much distance implies that “portable” SNP effects are in fact not that portable and yield less accurate GEBVs, but this is not the case here.

Thus, there seems to be an interest in pursuing a joint evaluation for both subpopulations because this allows a larger reference population size, even if the corresponding gain in accuracy is small. In addition, we hypothesize that a greater genetic connectedness between the 2 subpopulations, for example by setting up systematic exchanges between the 2 subpopulations,

would be a way to improve the reliability and increase the value of the joint evaluation currently performed. Furthermore, in the current situation with no exchange, the 2 subpopulations will continue to diverge, and we wonder if the joint evaluation would eventually become disadvantageous.

CONCLUSIONS

Our study has shown that the 2 Lacaune subpopulations are still genetically close but they diverge over time. The contribution in terms of accuracy of one subpopulation to the other is positive but fluctuating across years. We have also seen that the contribution between subpopulations is not always symmetrical. Globally, the increase in accuracy when information of both subpopulations was included is small given the doubling of the reference population, but the benefit is consistent and this implies that a joint evaluation is beneficial.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by Institut de l’Elevage (Paris, France), INRAE (Paris, France), and Apis-gène (Paris, France). We want to thank Jean-Michel Astruc for the preparation and all the helpful information provided about the database. We also are grateful to the Genotoul Bioinformatics Platform Toulouse Midi-Pyrenees (Bioinfo Genotoul) for providing storage and computing resources and to the organizations responsible for the Lacaune breeding program (Upa Lacaune, Ovitest, Confederation de Roquefort) for providing the database (pedigree, performances, and genotypes). The authors have not stated any conflicts of interest.

REFERENCES

- Aguilar, I., I. Misztal, D. L. Johnson, A. Legarra, S. Tsuruta, and T. J. Lawlor. 2010. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *J. Dairy Sci.* 93:743–752. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2730>.
- Astruc, J. M., G. Lagriffoul, A. Legarra, and D. Buisson. 2022. Six years of genomic selection have increased the genetic gain in French dairy sheep. Pages 2960–2963 in *Proc. 12th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production*, Rotterdam, the Netherlands. Wageningen Academic Publishers. https://doi.org/10.3920/978-90-8686-940-4_60.
- Baloche, G., A. Legarra, G. Sallé, H. Larroque, J.-M. Astruc, C. Robert-Granié, and F. Barillet. 2014. Assessment of accuracy of genomic prediction for French Lacaune dairy sheep. *J. Dairy Sci.* 97:1107–1116. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7135>.
- Bhatia, G., N. Patterson, S. Sankararaman, and A. L. Price. 2013. Estimating and interpreting F_{ST} : The impact of rare variants. *Genome Res.* 23:1514–1521. <https://doi.org/10.1101/gr.154831.113>.
- Brøndum, R. F., E. Rius-Vilarrasa, I. Strandén, G. Su, B. Gulbrandt-sen, W. F. Fikse, and M. S. Lund. 2011. Reliabilities of genomic

- prediction using combined reference data of the Nordic Red dairy cattle populations. *J. Dairy Sci.* 94:4700–4707. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3765>.
- Daetwyler, H. D., B. Villanueva, and J. A. Woolliams. 2008. Accuracy of predicting the genetic risk of disease using a genome-wide approach. *PLoS One* 3:e3395. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003395>.
- Garcia-Baccino, C. A., A. Legarra, O. F. Christensen, I. Misztal, I. Pocrnic, Z. G. Vitezica, and R. J. C. Cantet. 2017. Metafounders are related to F_{st} fixation indices and reduce bias in single-step genomic evaluations. *Genet. Sel. Evol.* 49:34. <https://doi.org/10.1186/s12711-017-0309-2>.
- Garcia-Baccino, C. A., C. Pineda-Quiroga, J. M. Astruc, E. Ugarte, and A. Legarra. 2022. High genetic correlation for milk yield across Manech and Latxa dairy sheep from France and Spain. *JDS Commun.* 3:260–264. <https://doi.org/10.3168/jdsc.2021-0195>.
- Goddard, M. 2009. Genomic selection: Prediction of accuracy and maximisation of long term response. *Genetica* 136:245–257. <https://doi.org/10.1007/s10709-008-9308-0>.
- Habier, D., R. L. Fernando, and J. C. M. Dekkers. 2007. The impact of genetic relationship information on genome-assisted breeding values. *Genetics* 177:2389–2397. <https://doi.org/10.1534/genetics.107.081190>.
- Habier, D., R. L. Fernando, and D. J. Garrick. 2013. Genomic BLUP decoded: A look into the black box of genomic prediction. *Genetics* 194:597–607. <https://doi.org/10.1534/genetics.113.152207>.
- Hudson, R. R., M. Slatkin, and W. P. Maddison. 1992. Estimation of levels of gene flow from DNA sequence data. *Genetics* 132:583–589. <https://doi.org/10.1093/genetics/132.2.583>.
- Kijas, J. W. D., B. P. Townley, M. P. Dalrymple, J. F. Heaton, A. Maddox, P. McGrath, R. G. Wilson, R. Ingersoll, S. McCulloch, D. McWilliam, J. Tang, N. McEwan, V. H. Cockett, F. W. Oddy, H. Nicholas, and H. Raadsma. 2009. A genome wide survey of SNP variation reveals the genetic structure of sheep breeds. *PLoS One* 4:e4668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004668>.
- Legarra, A., G. Baloche, F. Barillet, J. M. Astruc, C. Soulas, X. Aguerre, F. Arrese, L. Mintegi, M. Lasarte, F. Maeztu, I. Beltrán de Heredia, and E. Ugarte. 2014. Within- and across-breed genomic predictions and genomic relationships for Western Pyrenees dairy sheep breeds Latxa, Manech, and Basco-Béarnaise. *J. Dairy Sci.* 97:3200–3212. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7745>.
- Legarra, A., O. F. Christensen, Z. G. Vitezica, I. Aguilar, and I. Misztal. 2015. Ancestral relationships using metafounders: Finite ancestral populations and across population relationships. *Genetics* 200:455–468. <https://doi.org/10.1534/genetics.115.177014>.
- Legarra, A., and A. Reverter. 2018. Semi-parametric estimates of population accuracy and bias of predictions of breeding values and future phenotypes using the LR method. *Genet. Sel. Evol.* 50:53. <https://doi.org/10.1186/s12711-018-0426-6>.
- Liu, Z., F. R. Seefried, F. Reinhardt, S. Rensing, G. Thaller, and R. Reents. 2011. Impacts of both reference population size and inclusion of a residual polygenic effect on the accuracy of genomic prediction. *Genet. Sel. Evol.* 43:19. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-43-19>.
- Lourenco, D. A. L., B. O. Fragomeni, H. L. Bradford, I. R. Menezes, J. B. S. Ferraz, I. Aguilar, S. Tsuruta, and I. Misztal. 2017. Implications of SNP weighting on single-step genomic predictions for different reference population sizes. *J. Anim. Breed. Genet.* 134:463–471. <https://doi.org/10.1111/jbg.12288>.
- Lund, M. S., A. P. de Roos, A. G. de Vries, T. Druet, V. Ducrocq, S. Fritz, F. Guillaume, B. Guldbbrandtsen, Z. Liu, R. Reents, C. Schrooten, F. Seefried, and G. Su. 2011. A common reference population from four European Holstein populations increases reliability of genomic predictions. *Genet. Sel. Evol.* 43:43. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-43-43>.
- Macedo, F. L., J. M. Astruc, T. H. E. Meuwissen, and A. Legarra. 2022. Removing data and using metafounders alleviates biases for all traits in Lacaune dairy sheep predictions. *J. Dairy Sci.* 105:2439–2452. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20860>.
- Moghaddar, N., A. A. Swan, and J. H. van der Werf. 2014. Comparing genomic prediction accuracy from purebred, crossbred and combined purebred and crossbred reference populations in sheep. *Genet. Sel. Evol.* 46:58. <https://doi.org/10.1186/s12711-014-0058-4>.
- Pryce, J. E., B. Gredler, S. Bolormaa, P. J. Bowman, C. Egger-Danner, C. Fuerst, R. Emmerling, J. Sölkner, M. E. Goddard, and B. J. Hayes. 2011. Short communication: Genomic selection using a multi-breed, across-country reference population. *J. Dairy Sci.* 94:2625–2630. <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3719>.
- Pszczola, M., T. Strabel, H. A. Mulder, and M. P. L. Calus. 2012. Reliability of direct genomic values for animals with different relationships within and to the reference population. *J. Dairy Sci.* 95:389–400. <https://doi.org/10.3168/jds.2011-4338>.
- Sorensen, D. A., and B. W. Kennedy. 1983. The use of the relationship matrix to account for genetic drift variance in the analysis of genetic experiments. *Theor. Appl. Genet.* 66:217–220. <https://doi.org/10.1007/BF00251147>.
- Tsuruta, S., I. Misztal, and I. Strandén. 2001. Use of the preconditioned conjugate gradient algorithm as a generic solver for mixed-model equations in animal breeding applications. *J. Anim. Sci.* 79:1166. <https://doi.org/10.2527/2001.7951166x>.
- VanRaden, P. M., C. P. Van Tassell, G. R. Wiggans, T. S. Sonstegard, R. D. Schnabel, J. F. Taylor, and F. S. Schenkel. 2009. Invited Review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *J. Dairy Sci.* 92:16–24. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1514>.
- Wicki, M., J. Raoul, and A. Legarra. 2023. Supplemental material article “Effect of subdivision of the Lacaune dairy sheep breed on the accuracy of genomic prediction.” Mendeley Data, V1. <https://doi.org/10.17632/smx65dvkqp.1>.
- Wientjes, Y. C., R. F. Veerkamp, P. Bijma, H. Bovenhuis, C. Schrooten, and M. Calus. 2015. Empirical and deterministic accuracies of across-population genomic prediction. *Genet. Sel. Evol.* 47:5. <https://doi.org/10.1186/s12711-014-0086-0>.
- Zhou, L., B. Heringstad, G. Su, B. Guldbbrandtsen, T. H. E. Meuwissen, M. Svendsen, H. Grove, U. S. Nielsen, and M. S. Lund. 2014. Genomic predictions based on a joint reference population for the Nordic Red cattle breeds. *J. Dairy Sci.* 97:4485–4496. <https://doi.org/10.3168/jds.2013-7580>.

ORCID

- M. Wicki  <https://orcid.org/0000-0002-3585-1572>
 J. Raoul  <https://orcid.org/0000-0002-3140-4433>
 A. Legarra  <https://orcid.org/0000-0001-8893-7620>

3. Estimation des effets des SNP en dans la race Lacaune lait en fonction de la composition de la population de référence

Résumé

Comme expliqué dans le Chapitre 2, la race ovine laitière Lacaune s'est scindée en 1972 en deux sous-populations sans échange de matériel génétique, mais avec une seule évaluation génétique et les mêmes objectifs de sélection. Les analyses décrites dans le Chapitre 2 ont montré que cette séparation a conduit à la création de deux sous-populations déconnectées mais génétiquement proches. Ces travaux ont également démontré que l'évaluation génomique combinée des deux sous-populations est légèrement avantageuse, en termes de précision, par rapport aux évaluations génomiques individuelles de chaque sous-population. Dans cette partie nous avons approfondi les analyses précédentes en nous concentrant sur l'étude des effets estimés des SNP liés aux trois populations de référence : composées de l'une (BC1), de l'autre (BC2) ou des deux sous-populations (T, totale). Pour chaque population de référence, nous avons également comparé les effets des SNP « précoces » estimés sur information génomique uniquement, ou les effets « tardifs » en cumulant de nouvelles informations phénotypiques année par année de 2015 à 2019. Nous avons comparé les différents effets des SNP estimés en calculant les pentes de régression et corrélations qui les relient. Lorsque nous comparons les effets des SNP estimés à partir de la même population de référence mais d'une année à l'autre, les effets estimés des SNP sont fortement corrélés entre eux (entre 0.77 et 0.97, 0.87 et 1 et entre 0.77 et 1 pour les références BC1, BC2 et T respectivement). Les effets des SNP estimés à partir des populations de référence individuelles et combinée (comparaison BC1/T ou BC2/T) présentent des corrélations modérées à fortes entre eux (entre 0.57 et 0.77). Au contraire, les effets des SNP estimés à partir des populations de référence individuelles (comparaison BC1/BC2) sont très faiblement corrélés (entre 0.25 et 0.28). La régression des prédictions SNP « précoces » (basées uniquement sur les informations génomiques) sur les prédictions SNP « tardives » (incluant les informations sur la descendance) est inférieure à 1 (entre 0.58 et 0.83) pour BC1, très proche de 1 pour BC2 (entre 1 et 1.02), et plus variable pour la référence combinée T (entre 0.6 et 1). Cela montre un certain biais dans les estimations des effets des SNP pour une des deux sous-populations, biais dont l'origine n'est pas bien comprise.

ESTIMATION OF SNP EFFECTS IN LACAUNE DAIRY SHEEP DEPENDING ON THE REFERENCE POPULATION COMPOSITION

M. Wicki^{1,2}, J. Raoul^{1,2} and A. Legarra^{1,3}

¹INRAE, INP, UMR 1388 GenPhySE, F-31326 Castanet-Tolosan, France

²Institut de l'Élevage, Castanet-Tolosan 31321, France

³Current address: Council on Dairy Cattle Breeding, Bowie, MD 20716, USA

SUMMARY

The Lacaune dairy sheep breed split in 1972 into two subpopulations with no exchange of genetic material but a single genetic evaluation and same selection objectives. Previous work has shown that this led to the creation of two disconnected but genetically close subpopulations. Previous work also demonstrated that the currently performed combined genomic evaluation of both subpopulations is slightly advantageous, in terms of accuracy, as opposed to within-subpopulation genomic evaluations. This paper focuses on the study of the estimated SNPs effects related to the three training populations: composed of one, the other or both subpopulations. The estimated SNP effects are strongly correlated across years within the training population. When subpopulations are predicted separately, there is low correlation between estimated SNP effects, but when they are predicted jointly, there is a strong correlation of the joint estimate with subpopulation estimates. The regression of “early” (only based on genomic information) on “late” (including progeny information) SNP predictions is lower than one for one of the subpopulations but not for the other, and close to one for the joint prediction. This shows some bias in this particular subpopulation whose origin is not understood.

INTRODUCTION

Selection in French Lacaune dairy sheep started in the 70's with Genomic selection starting in 2015. Each year, young AI rams are selected, among genotyped prospective rams, based on their Genomic Estimated Breeding Values (GEBVs) and used to inseminate females. The accuracy of Milk Yield BV of young genotyped rams (AI candidates) increased from 0.32 to 0.47 (*i.e.* a relative increase of 47%), when transitioned from pedigree-based to genomic based selection (Baloche *et al.* 2014). However, it is of interest to understand if this genomic accuracy can be enhanced further by increasing the size and optimizing the setting up of the reference population.

In 1972, the structure of genetic improvement split, with each flock participating in the AI programs of only one of two existing ram AI studs (breeding companies BC) 1 or 2), exclusively, *i.e.* a flock only sends rams and receives semen to and from the chosen BC. This created in fact two different subpopulations (1 and 2), subpopulations which do not exchange as breeders rarely exchange sheep and the flux of males and semen is handled by the BC within their participant flocks. Moreover, flocks respect the initial assignation of flocks to BC. Thus, for the last 5 decades, flocks have been contributing rams to a single BC and receiving semen from a single BC. In the following, we will use the wording “subpopulation” to indicate the set of animals belonging to flocks attached to each BC.

A first study (Wicki *et al.* 2023) revealed a low genetic differentiation between the two subpopulations observable, on the one hand, by a low F_{st} value (0.02), and on the other hand by the results of a Principal Component Analysis (PCA) of the genomic relationship matrix. Indeed, this PCA shows two distinct groups corresponding to each BC, separated on the second component. However, the percentage of variance explained (1.6%) implies that most variation is within-subpopulation, not across. Pedigree analyses showed a low and constant average pedigree relatedness between BC which confirms the very low genetic exchanges between companies.

Finally, Wicki *et al.* (2023) observed a small gain in GEBVs accuracy from the evaluations with training populations of a single BC to the evaluation based on combined reference population.

In this paper, we focus on the study of estimated SNPs effects obtained from genomic evaluations based on reference populations using one company (BC1), the other (BC2) or both of them together (T). We compare SNP effects across years, and across the three possible reference populations.

MATERIALS AND METHODS

This study used all the pedigree, genotypes (50K Illumina chip OvineSNP50) and phenotypic data obtained from regular performance recording of Milk Yield from 1972 to 2021 available in Lacaune dairy sheep (Table 1). The correlation between allele frequencies of each subpopulation is 0.905.

Table 1. Number of animals in the pedigree, number of records and animals in records and number of genotyped animals

Population	Animals in the pedigree	Animals with unknown parent(s) (%)	Number of records	Animals with records	Animals genotyped
BC 1	1,087,161	11.5%	2,968,758	908,116	16,792
BC 2	1,060,862	13.5%	3,041,612	874,329	12,225
T (BC1+2)	1,974,901	10.8%	6,010,370	1,782,445	29,017

Genomic prediction based on different reference populations. We performed genomic evaluations according to several scenarios in which the subpopulations were studied together or separately (Table1). In two scenarios, only the reference population of one subpopulation (BC1 and BC2) was included in the prediction model. In the scenario Together (T), information of both subpopulations was included.

For all the genetic evaluations we used an animal model ssGBLUP with metafounders as detailed in Wicki *et al.* (2023) using blup90iod2 (Tsuruta *et al.* 2001). We used postGSf90 to compute SNPs effects (Tsuruta *et al.* 2001; Aguilar *et al.* 2010), *i.e.* SNP effects are backsolved from GEBVs of genotyped individuals.

Validation. The scenarios were compared using the LR method (Legarra and Reverter 2018) but applied to SNP effects. We defined as “whole” the evaluation including all the phenotypes available until 2021. We compared the SNP effects estimated from this evaluation with SNP effects estimated from “partial” evaluations in which the phenotypes were truncated, *i.e.* phenotypes after a cut-off date were deleted, with cut-off dates ranging from 2015 to 2019. The correlation shows stability of SNP effects whereas the regression of SNP estimates on “whole” on SNP estimates on “partial” is expected to have a value of 1 for unbiased predictions.

RESULTS AND DISCUSSION

We observe very high correlations of estimated SNPs effects (Figure 1) across years within each reference population (above 0.77, 0.87 and 0.77 respectively for reference subpopulation 1, subpopulation 2 and both), which is reassuring in regards to the correctness of the model and the stability of the genomic predictions, especially for the combined reference population. The correlation is slightly higher for subpopulation 2 across years although we don't have an explanation. The low correlations between subpopulations 1 and 2 (below 0.28) are on line with previous studies investigating combined genomic evaluations where differences in SNPs effects are observed according to the reference population design. Indeed, in our previous study (Wicki *et al.* 2023) we observed that “indirect” genomic predictions using SNP estimates from one subpopulation to obtain

This would suggest some bias in BC1 but not in BC2 – the reasons for that are unknown. Slopes between single and combined populations are also variable across cohorts and BC but not too far from 1. Technically, they don't need to be 1 because the “partial” Together contains information that it is not in the “whole” subpopulation.

Table 2. Slopes of regression between estimated SNPs effects “whole” on “partial”

Partial	Whole	Cohort				
		2015	2016	2017	2018	2019
BC1	BC1	0.58	0.64	0.71	0.77	0.83
	BC2	0.25	0.28	0.30	0.30	0.31
	T	0.36	0.39	0.43	0.47	0.50
BC2	BC1	0.22	0.22	0.23	0.23	0.24
	BC2	1.00	1.01	1.02	1.01	1.00
	T	0.35	0.38	0.41	0.43	0.46
T	BC1	0.62	0.96	0.73	0.78	0.84
	BC2	0.94	0.92	0.96	0.95	0.94
	T	0.60	1.00	0.72	0.78	0.84

CONCLUSIONS

Although the evaluations within each subpopulation alone or combined lead to very similar results, this study showed that the estimation of SNP effects was different depending on whether each of the two Lacaune subpopulations was considered separately or together. However, the estimation of SNP effects across subpopulations were too different to be portable, leading to very poor-quality cross-subpopulations evaluations.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded by Institut de l'Élevage, INRAE and Apis-gène. We gratefully acknowledge the funding. Furthermore, we want to thank Jean-Michel Astruc for the preparation and the helpful information provided about the database. We also are grateful to the Genotoul Bioinformatics Platform Toulouse Midi-Pyrenees (Bioinfo Genotoul) for providing storage and computing resources and to the organizations responsible for the Lacaune breeding program (Upra Lacaune, Ovitest, Confederation de Roquefort) for providing access to the database.

REFERENCES

- Aguilar I., Misztal I., Johnson D.L., Legarra A., Tsuruta S. and Lawlor T.J. (2010) *J. Dairy Sci.* **93**: 743.
- Baloche G., Legarra A., Sallé G., Larroque H., Astruc JM, Robert-Granié C. and Barillet F. (2014) *J.Dairy Sci.* **97**: 1107.
- Legarra A. and Reverter A. (2018) *Genet. Sel. Evol.* **50**: 53.
- Tsuruta S, Misztal I. and Strandén I. (2001) *J. Anim. Sci.* **79**: 1166.
- Wicki M., Raoul J. and Legarra A. (2023) *J. Dairy Sci.* In revision.

4. Evaluation génomique combinée des populations ovines Australiennes Merino et Dohne Merino

Résumé

La race ovine Dohne Merino a été introduite en Australie depuis l’Afrique du Sud dans les années 1990. Elle a été principalement utilisée en croisements avec la race Merino afin d'améliorer des attributs tels que la reproduction et la composition de la carcasse. Depuis lors, cette race a continué à se développer en Australie, mais le nombre d'individus de race pure génotypés et phénotypés reste faible, ce qui remet en question la précision de la sélection génomique. La race Merino, quant à elle, dispose d'une population de référence importante dans le cadre d'une évaluation génomique distincte (MERINOSELECT). La combinaison de ces ressources pourrait accélérer l'impact de la sélection génomique sur la race la plus petite, mais l'efficacité de cette méthode doit être étudiée. Cette étude est basée sur un ensemble de données comprenant 53 663 génotypes et plus de 2 millions de phénotypes. Nous avons étudié 3 caractères : le diamètre de la fibre de laine (YFD), le poids de la toison (YGFW) et le poids vif (YWT), tous trois mesurés à 1 an d’âge. Les principaux objectifs de l’étude étaient (1) de caractériser la structure génétique des races Merino et Dohne Merino, (2) d'étudier l'utilité de combiner leurs évaluations en termes de qualité des prédictions, et (3) de comparer plusieurs méthodes d’assignation de groupes génétiques (comparaison UPG vs metafounders). Nous avons utilisé la méthode « LR » pour ces comparaisons. Nous avons trouvé des valeurs de F_{st} très faibles (inférieures à 0,048) entre les différentes lignées Merino et la race Dohne prises en compte dans notre étude, ce qui indique une très faible différenciation génétique entre elles. L'ACP a révélé trois groupes distincts, identifiés comme étant des animaux de race pure Merino (M), de race pure Dohne Merino (D) et des animaux croisés (C) des deux races. La population de référence combinée, composée des animaux M, D et C, a conduit aux prédictions génomiques de meilleure qualité (non biaisées) et au plus grand gain de précision entre les évaluations pedigree et génomique : 0.18, 0.14 et 0.16 pour YFD, YGFW et YWT respectivement. Les évaluations génomiques combinées ont montré des précisions plus élevées que l'évaluation basée uniquement sur la référence Dohne (les précisions ont augmenté de 0.16, 0.06 et 0.07 pour les caractères YFD, YGFW et YWT respectivement). Pour les évaluations génomiques combinées, les modèles metafounders étaient plus précis que les modèles avec « Unknown Parent Groups » (les précisions ont augmenté de 0.04, 0.04 et 0.06 pour YFD, YGFW et YWT respectivement). Nous avons trouvé des résultats prometteurs quant à la possible transition de la race Dohne de la sélection pedigree à la sélection génomique. Une évaluation génomique combinée, avec l'évaluation MERINOSELECT, en plus de l'utilisation de metafounders, devrait améliorer la qualité des prédictions génomiques pour la race Dohne Merino.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Combined genomic evaluation of Merino and Dohne Merino Australian sheep populations

Marine Wicki^{1,2*} , Daniel J. Brown³, Phillip M. Gurman³, Jérôme Raoul^{1,2}, Andrés Legarra⁴ and Andrew A. Swan³

Abstract

Background The Dohne Merino sheep was introduced to Australia from South Africa in the 1990s. It was primarily used in crosses with the Merino breed sheep to improve on attributes such as reproduction and carcass composition. Since then, this breed has continued to expand in Australia but the number of genotyped and phenotyped purebred individuals remains low, calling into question the accuracy of genomic selection. The Australian Merino, on the other hand, has a substantial reference population in a separate genomic evaluation (MERINOSELECT). Combining these resources could fast track the impact of genomic selection on the smaller breed, but the efficacy of this needs to be investigated. This study was based on a dataset of 53,663 genotypes and more than 2 million phenotypes. Its main objectives were (1) to characterize the genetic structure of Merino and Dohne Merino breeds, (2) to investigate the utility of combining their evaluations in terms of quality of predictions, and (3) to compare several methods of genetic grouping. We used the 'LR-method' (Linear Regression) for these assessments.

Results We found very low F_{st} values (below 0.048) between the different Merino lines and Dohne breed considered in our study, indicating very low genetic differentiation. Principal component analysis revealed three distinct groups, identified as purebred Merino, purebred Dohne, and crossbred animals. Considering the whole population in the reference led to the best quality of predictions and the largest increase in accuracy (from 'LR-method') from pedigree to genomic-based evaluations: 0.18, 0.14 and 0.16 for yearling fibre diameter (YFD), yearling greasy fleece weight (YGFW) and yearling liveweight (YWT), respectively. Combined genomic evaluations showed higher accuracies than the evaluation based on the Dohne reference only (accuracies increased by 0.16, 0.06 and 0.07 for YFD, YGFW, and YWT, respectively). For the combined genomic evaluations, metafounder models were more accurate than Unknown Parent Groups models (accuracies increased by 0.04, 0.04 and 0.06 for YFD, YGFW and YWT, respectively).

Conclusions We found promising results for the future transition of the Dohne breed from pedigree to genomic selection. A combined genomic evaluation, with the MERINOSELECT evaluation in addition to using metafounders, is expected to enhance the quality of genomic predictions for the Dohne Merino breed.

*Correspondence:

Marine Wicki

marine.wicki@inrae.fr

¹ INRAE, INP, UMR 1388 GenPhySE, 31326 Castanet-Tolosan, France

² Institut de l'Élevage, 31321 Castanet-Tolosan, France

³ AGBU, A Joint Venture of NSW Department of Primary Industries and University of New-England, Armidale, Australia

⁴ Council on Dairy Cattle Breeding, Bowie, MD 20716, USA

Background

Australia is home to one of the world's largest sheep populations, consisting of many different breeds, some of which are themselves structured into several lines [1]. In addition, these different breeds and lines are highly interconnected, making this population even more diversified [2, 3]. Since 2005, Sheep Genetics has



© The Author(s) 2024. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

provided Australian Sheep Breeding Values (ASBVs) for different breeds and flocks distributed across Australia by performing three major large-scale analyses: the MERINOSELECT evaluation for Merino, and the LAMBPLAN maternal and terminal breed evaluations. Since the introduction of this evaluation system, and even more so with the advent of genomic selection, significant increases in genetic gains have been observed in these populations [4]. However, only the main breeds benefit from a sufficiently large genomic reference population (such as the Merino, Poll Dorset, White Suffolk and Border Leicester). Across-breed evaluations are a challenge to expand the use of genomic information for these breeds or the crossbred animals [5].

In the 1990s, the Australian sheep industry was facing a changing market where wool was becoming less profitable than meat [6]. This situation was particularly challenging for Merino breeders who were observing lower fertility and carcass performance in their animals compared to the terminal or maternal sheep breeders. This was mainly the result of the long-term selection of their animals for wool traits that have unfavorable genetic correlations with growth and reproduction traits [7, 8]. In response, Australian breeders recognized the potential of the Dohne Merino breed, a more meat-oriented breed that we will call “Dohne” herein, to balance the ability of their animals to adapt to new production and wool price conditions. Indeed, the Dohne breed was considered as a “complete” breed presenting high carcass and reproduction performances, as well as high wool quality and production [9]. The year 1998 saw the first importation of Dohne from South Africa to Australia, followed 2 years later, by the creation of the Australian Dohne Breeders Association (ADBA). This breed has been largely used in crossing, mainly with Merino ewes. Since then, it has grown significantly, with, for instance, “20% of the commercial breeding ewes likely to be Dohne or their crosses with Merino” in 2014 [10]. However, the Dohne breed still conducts a separate genetic evaluation involving only purebred Dohne animals, with an emphasis on growth, reproduction, and wool traits [11]. This evaluation is moreover pedigree only, since although new purebred individuals are genotyped and phenotyped each year, their number is considered still too small to lead to accurate genomic predictions. An increase in the number of genotyped individuals would be necessary to observe a useful gain in accuracy with the transition to genomic selection. However, a circular problem often encountered is that breeders may be reluctant to genotype their animals if these genotypes are not included in the analysis, meaning that they will not benefit until the genomic reference is large enough.

However, since its introduction, the level of connectedness between Dohne sheep with other major breeds, particularly with the Merino breed, has substantially increased, and studies have shown high genetic proximity between these breeds [12]. Therefore, we can consider whether the Merino reference population could support accurate genomic predictions for the Dohne breed.

Some studies have observed improved accuracy in combining genomic evaluations of genetically close populations, which increased the reference population size [13, 14]. Conversely, genomic prediction accuracy may decrease when diverse populations are combined because of a lack of relatedness between the reference and validation populations [15]. Indeed, some studies have shown that the gain in accuracy increases with the level of relatedness between the populations [16, 17]. Overall, across-breed predictions are challenging. However, sheep breeds are often closely related to each other and less structured than what we can observe in other species. In particular, the Dohne and Merino breeds have co-developed in Australia and have been selected under similar breeding objectives to meet a common market. Therefore, we expect promising results for an across-breed prediction design for the Dohne and Merino breeds.

The main objectives of this study were (1) to characterize the genetic structure of Merino and Dohne Merino breeds and their current degree of connectedness, and (2) to investigate which reference population is the most informative for both Merino and Dohne Merino breeds and their crossbreds. This second objective also implies quantifying the benefit, in terms of accuracy, for the Dohne breed to move from pedigree to genomic evaluation. A last objective will be (3) to test different methods of accounting for missing pedigree with a simplified genetic grouping on the quality of the predictions.

Methods

Data

Data were extracted from two Sheep Genetics databases, the database for the Dohne Merino evaluation, and the MERINOSELECT database. The first database involves flocks registered to the Australian Dohne Breeders Association, which includes data on purebred Dohne animals only. The entire database was considered in our study. The MERINOSELECT database largely contains information on Merino flocks but also includes other breeds and crossbred animals, including crosses involving the Dohne Merino and Merino breeds. These crosses are typically the result of the use of Dohne Merino sires, whether in flocks registered to the MERINOSELECT evaluation, the Australian Merino Sire Evaluation Association (AMSEA), or in the Meat and Livestock Australia (MLA) resource flock. Furthermore, this database also includes purebred

Dohne Merino animals that are part of flocks registered to the AMSEA evaluation, or flocks that were formerly members of the Australian Dohne Breeders Association that have moved to the MERINOSELECT evaluation. Dohne Merino genotypes are available in both databases but are not currently included in either the MERINOSELECT or Dohne evaluations (the latter is a pedigree-based evaluation only). The genotypes were selected from the Sheep Genetics genomic database for Dohne Merino animals and a subset of MERINOSELECT animals. As in de las Heras-Saldana et al. [18], we used a subset of MERINOSELECT based on the core flocks within the evaluation, those flocks with the most complete data recording. This resulted in 26,031 Merino genotypes and a total genomic dataset of 53,663 genotypes across both breeds. The whole pedigree and phenotypes dataset of combined MERINOSELECT and Dohne Merino evaluations were then pruned with renumf90 [19] to retain the deepest pedigree from the genotyped animals. Finally, the population that we studied was composed of purebred Dohne (D), purebred Merino (M) and crossbred (C) animals between these two breeds. In turn, the Merino animals were structured in six populations [3] that we will call “lines” in the following.

Two wool traits were examined: yearling fibre diameter (YFD, μm) and yearling greasy fleece weight (YGF, kg), as well as one weight trait, yearling live weight (YWT, kg). All three traits were recorded from 1987 to 2022 over 848 flocks. The heritabilities of these traits are respectively of 0.74, 0.57 and 0.38 [7]. The pedigree included 2,470,173 animals born between 1960 and 2022, including 2,178,952 animals recorded for at least one of these phenotypes (Table 1). It is important to note that the traits studied here are not sex limited, have been recorded in almost all individuals and are, moreover, moderately to highly heritable.

We studied 53,663 animals genotyped with a range of medium-density SNP chips obtained from the Sheep Genetics commercial genotyping pipeline from multiple commercial genotyping companies. After applying a first round of quality control (minimum individual call

rate of 0.90 and maximum heterozygosity of 0.50), these genotypes were imputed using Beagle 5 software [20] to fill in missing SNPs up to 60,410 marker density. Then a second quality control was performed with the software preGSf90 [19], rejecting SNPs with a minor allele frequency of less than 0.05 and removal of Mendelian Conflicts. This resulted in genotype data with 57,428 effective SNPs and 52,387 animals.

Genetic structure of the population

We studied the genetic structure of the population by a Principal Components Analysis (PCA) of the genotypes, performed with the R package ‘irlba’, available at <https://CRAN.R-project.org/package=irlba> [21]; and by computing Wright’s fixation index F_{st} [22, 23], which reflects differentiation of populations. We computed F_{st} for all pairs of populations, i.e. the Dohne breed and the six Merino genetic lines. We used the F_{st} estimator [22, 23] as

$$\widehat{F}_{st} = \frac{\frac{1}{n} \sum_i \left((p_i^b - p_i^{b'})^2 \right)}{\frac{1}{n} \sum_i \left(p_i^{b'} (1 - p_i^b) + p_i^b (1 - p_i^{b'}) \right)}$$

where p_i^b and $p_i^{b'}$ are allele frequencies for marker i respectively in population b and b' , and n is the number of loci.

The results of the PCA were used to flag our genotyped animals as purebred Merino (M), purebred Dohne (D) and crossbred (C) animals. When we colored this PCA according to the pedigree-based expected proportion of either Merino breed or Dohne breed, we could distinguish, by visual inspection, three groups of animals. Thus, we decided to assign them to Merino, Dohne or crossbred (see Additional file 1 Figure S1) depending on the first and second Principal Component coordinates according to two equations:

$$PC2 - 0.40PC1 + 5 \geq 0, \quad (1)$$

$$PC2 - 0.40PC1 + 42 \leq 0, \quad (2)$$

All animals whose coordinates met the condition of Eq. (1) were considered as Merino, while all animals meeting Eq. (2) were considered as Dohne and animals

Table 1 Number of animals with phenotypes and animals with phenotype and genotype by trait

Trait	Animals with phenotypes born before 2021	Animals with phenotype and genotype born before 2021	Animals with phenotypes born in 2021 or after	Animals with phenotype and genotype born in 2021 or later
YFD	1,580,590	21,232	85,666	9843
YGF	1,262,060	20,482	89,023	8812
YWT	1,666,933	32,615	114,998	11,591
Total	2,039,079	34,655	136,527	12,481

YFD Yearling Fibre Diameter, YGF Yearling Greasy Fleece Weight, YWT Yearling Liveweight, Total Animals presenting at least one of these three phenotypes

fitting neither equation (in the middle) were considered as Crossbred.

Reference and validation populations

We aimed to compare the quality of predictions without vs. with performance, i.e. early prediction based on pedigree or genomic prediction vs. late prediction including also own performance. In our study, we considered validation animals all genotyped and phenotyped animals born during or after 2021. Table 1 shows the number of animals phenotyped and genotyped or not; all animals were included in the ssGBLUP analyses, but phenotypes of validation animals were removed. The cut-off at 1st January 2021 removes the last 2 years of phenotypes, roughly one generation as usual [24, 25]. Table 2 shows the number of animals in the genomic reference population (genotyped and phenotyped before 2021) and validation population (genotyped and phenotyped during or after 2021).

The scenarios explored mimic the situation in which a large database of Merino and crosses with Dohne exists, and Dohne breeders may join this database for genomic predictions. So, it is of interest to evaluate the extra accuracy (if any) and bias for Dohne and Merino pure breeds. Several scenarios were studied for which the composition of the reference population was altered. More specifically, we ran evaluations based on “single” reference

populations (only one breed) and “joint” reference populations including both breeds and the crossbreds. For instance, in the scenario “All”, we included all the phenotypes and genotypes available. Conversely, in the scenario “D” only the phenotypes and genotypes of the Dohne animals were included in analyses. We were then able to compare the accuracy of the Dohne predicted by their own reference and the accuracy with the information from the other breeds. For all the scenarios we did not alter the composition of the validation population in the evaluation although the validation was performed independently for each population Merino, Crossbred and Dohne. Thus, we were able to check the quality of “across-breed” evaluations. To determine the impact of genetic proximity between reference and validation populations on the quality of predictions, scenarios adding only crossbred animals to the “single” reference sets were compared to the whole reference set (“All”). These included combining Crossbred and Dohne animals (scenario “C+D”) and Merino and Crossbred animals (scenario “M+C”). We did not consider the scenario M+D because the Australian breeders are heavy users of crossbreeding, therefore there are crossbred animals and a reference composed of purebred Merino and Dohne merino would not exist in practice. The data structure of these scenarios is presented in Table 3.

Table 2 Number of animals in the genomic reference and validation population split by breed

Breed	Animals in reference population	Animals in the validation population
Merino		
YFD	19,467	8542
YGFW	18,647	7557
YWT	29,450	9729
Total	31,309	10,549
Crossbred		
YFD	712	392
YGFW	791	355
YWT	1870	477
Total	2009	537
Dohne		
YFD	1053	909
YGFW	1044	900
YWT	1295	1385
Total	1337	1395

Reference population Animals with genotype and phenotype born before 2021, *Validation population* Animals with genotype and phenotype born in 2021 or after, *YFD* Yearling Fibre Diameter, *YGFW* Yearling Greasy Fleece Weight, *YWT* Yearling Liveweight, *Total* Animals presenting at least one of these three phenotypes

Validation

We compared the different models and scenarios using the LR method [26]. For each scenario, we removed the phenotypic and genotypic information of animals not relevant to the comparisons in the reference. For instance, for the scenario “M”, we removed phenotypes and genotypes for Dohne and Crossbred animals born before 2021, so they would not influence validation metrics. Note, however, that records of animals born before 2021 that were phenotyped but not genotyped were retained in all the scenarios, since these animals

Table 3 Composition of phenotyped genomic reference population in each studied scenario

Scenario	Genomic reference population (number of animals)	Validation population (number of animals)
All	M+C+D (34,665)	M+C+D (12,481)
M	M (31,309)	M+C+D (12,481)
C	C (2009)	M+C+D (12,481)
D	D (1337)	M+C+D (12,481)
M+C	M+C (33,318)	M+C+D (12,481)
C+D	C+D (3346)	M+C+D (12,481)

M Merino, *C* Crossbred, *D* Dohne

were not included in the PCA and we were therefore unable to identify them as Merino, Crossbred or Dohne. After removing these data, we ran a first evaluation called ‘Partial’, followed by a second evaluation, called ‘Whole’, in which phenotypes of validation animals were included. The evaluation ‘Partial’ mimics the first genomic evaluation performed on the focal individuals i.e. individuals with phenotypes and genotype born in 2021 or later (e.g. as shown in Tables 1 and 2), when no phenotypic information was available for them. Therefore, for this ‘Partial’ evaluation, all phenotypes of animals in columns 4 and 5 of Table 1 were removed, but their genotypes were retained. The data sets used for “Whole” included also validation phenotypes of the respective scenario population, i.e. for “M” the phenotypes of the Merino validation population were added. As an example, the detail for a given trait (YWT) and scenario (M+C) is shown in Table 4.

From these two evaluations we extracted ‘whole’ and ‘partial’ (respectively $\hat{\mathbf{u}}_w$ and $\hat{\mathbf{u}}_p$) EBVs and GEBVs of focal individuals. Finally, from these ‘whole’ and ‘partial’ values we computed the following LR metrics [26]:

- The difference of means $\hat{\Delta}_p = (\widehat{\mathbf{u}}_p) - (\widehat{\mathbf{u}}_w)$ which is an indicator of the bias of the ‘partial’ values
- The slope of regression of ‘whole’ on ‘partial’ values, b_p , which is an indicator of the dispersion
- The correlation between ‘whole’ and ‘partial’ values which is an estimator of the ratio of partial to whole accuracies, i.e. $\frac{acc_p}{acc_w}$

- The accuracy as: $acc = \sqrt{\frac{Cov(\hat{\mathbf{u}}_p, \hat{\mathbf{u}}_w)}{(1-\bar{F} + \text{diag}(\mathbf{Q}\mathbf{Q}') - \mathbf{Q}\mathbf{Q}')\sigma_{a,\infty}^2}}$ for the UPG models; and $acc = \sqrt{\frac{Cov(\hat{\mathbf{u}}_p, \hat{\mathbf{u}}_w)}{(1-\bar{F})\sigma_{a,\infty}^2}}$ for metafounder models. Both models are detailed below. \bar{F} is the average pedigree inbreeding of the focal individuals and \mathbf{Q} is the matrix of expected fractions of group proportions [27] and $\sigma_{a,\infty}^2$ is the genetic variance of the validation individuals. For simplicity, it was assumed that $\sigma_{a,\infty}^2 = \sigma_a^2$. Because of selection, $\sigma_{a,\infty}^2$ is expected to be lower than σ_a^2 , although not greatly as we did not use highly selected animals, which is the case for example with dairy bulls. Consequently, we slightly underestimate the accuracy. Because this assumption is made consistently across all comparisons, it should only change the overall magnitude of the accuracies for all traits but not their ranking. The different denominator for the UPG models is because UPGs are assumed as random with covariance $\mathbf{I}\sigma_a^2$, whereas in metafounder models (as detailed in the following section), algebra cancels internally with the scale factor $1 + \frac{\text{diag}(\mathbf{\Gamma})}{2} - \bar{\mathbf{\Gamma}}$ [28].

For bias Δ_p and slope of regression b_p , we obtained 95% confidence intervals from the output of the linear regression. This is an approximation, as it considers that all EBVs of focal animals have the same accuracy, and also that they are unrelated. The assumption is reasonable because they all have similar amount of information (i.e.

Table 4 Description of data included in the scenario “M+C” for yearling liveweight

Subset of animals	Partial		Whole		Number of animals, for YWT
	Phenotype included	Evaluated (included in pedigree [and in genotypes])	Phenotype included	Evaluated (included in pedigree [and optionally in genotypes])	
Phenotyped, non genotyped, < 2021	Yes	Yes	Yes	Yes	1,666,933–32,615 = 1,634,318
Phenotyped, genotyped, < 2021, Merino	Yes	Yes	Yes	Yes	29,450
Phenotyped, genotyped, < 2021, Crossbred	Yes	Yes	Yes	Yes	1870
Phenotyped, genotyped, < 2021, Dohne	No	Yes	Yes	Yes	1295
Phenotyped, genotyped, ≥ 2021, Merino	No	Yes	Yes	Yes	9729
Phenotyped, genotyped, ≥ 2021, Crossbred	No	Yes	Yes	Yes	477
Phenotyped, genotyped, ≥ 2021, Dohne	No	Yes	Yes	Yes	1385

own phenotype) and because the focal individual groups are large, and mostly unrelated.

Consideration of missing pedigree

In this work, we compared the Unknown Parent Groups (UPG) method [27], which is the method currently used in the MERINOSELECT and Dohne evaluations to consider missing pedigree, and the metafounders method [28]. Both UPGs and metafounders effects were considered as random. UPGs assume unrelated and non-inbred base populations whereas the metafounders method considers relatedness between and within founders [29], e.g. missing parents from period t are assumed to be related to missing parents from period $t+1$. The assumption of unrelated base populations in UPGs is equivalent to assuming that the individuals in the base populations come from very large, different ancestral populations. However, this lack of prior structure makes estimation of UPGs effects harder in comparison to the random, correlated nature of metafounders [30]. Furthermore, the metafounder method better models changes in genetic variance due to crosses between populations [31], and is assumed to provide better compatibility for ssGBLUP methods between genomic and pedigree information [32, 33]. For these reasons, comparing the metafounder and UPG methods for the combined evaluation of Merino and Dohne breeds was of interest.

The current MERINOSELECT evaluation defines UPGs by flock and year of birth time periods of approximately 5 years. This manner of defining UPGs was adopted in the mid 2000s to account for (at the time) large differences in genetic merit between flocks, and high levels of unknown pedigree, particularly on the dam side. This definition led to many UPGs, around 620 in the data used for this study. However, the addition of genomic information to the evaluation has resulted in a much larger proportion of known pedigree in recent years. Before, extensive breeding conditions led to a big proportion of unknown dams. Genomic information in recent years enabled to identify these missing dams. Moreover, the metafounder framework requires the construction of a Γ matrix of relatedness between and within metafounders. The estimation of Γ elements requires that each metafounder is represented well enough with genomic data. For this reason, the assignment of UPGs and metafounders was redefined in this study, with the aim of reducing the number of groups and therefore, increasing the genomic information linked to each of them. Thus, the flock-level UPGs were condensed down to 6 Merino strains, and the Dohne breed. These groups were then subdivided depending on the year of birth of the animals, according to intervals of 5 years. One of the Merino lines (line “SAMM” from “South African Mutton

Merino” <https://www.samm.net.au/about/>) spanned only a few years and hence there was no need to split into further groups. This resulted in 31 UPGs or metafounders.

Two different methods for building the Γ matrix were compared. The first method estimated the 31×31 Γ by generalized least squares (GLS) as described in [34]. However, this method implies that each metafounder has sufficient genomic information to accurately estimate the base allele frequencies. Some time-based groups may be linked to large numbers of genotypes while others may be linked to very few. For example, most genotyping has occurred in recent years. Thus, a second Γ was constructed in a similar way to the Γ estimated by the “Trend” method of Wicki et al. [50]. If we assume a linear increase in relationship within a closed population [35], Γ by trend has the following form:

$$\Gamma = \begin{bmatrix} \Gamma_0 & \Gamma_0 & \Gamma_0 & \dots \\ \Gamma_0 & \Gamma_0 + n2\Delta F_{(\gamma)} & \Gamma_0 + n2\Delta F_{(\gamma)} & \dots \\ \Gamma_0 & \Gamma_0 + n2\Delta F_{(\gamma)} & \Gamma_0 + (2n)2\Delta F_{(\gamma)} & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \end{bmatrix},$$

where $\Gamma_0 = \frac{2}{n}(\sum_{i=1,n}(2p_i - 1)^2)$ [36] is the relationship of the ancestral metafounder (the earliest population in the breed), obtained using ancestral allele frequencies at each of the n markers, $\Delta F_{(\gamma)}$ is the average increase in metafounder-based inbreeding per year (which corresponds to half the increase in relationship in the previous generation; hence the factor of 2), and n is the number of years between two consecutive metafounders. In fact, $\Delta F_{(\gamma)} = \Delta F\left(1 - \frac{\Gamma_0}{2}\right)$. The equation can be adapted to unequal time intervals, but we did not need that.

First, we estimated the base allele frequencies for the six lines and the Dohne breed, but because the population was not uniformly split, we used the following Least Squares estimator including \mathbf{Q} , which is the matrix of pedigree line contributions for each animal. For instance, for marker i with genotype calls in vector \mathbf{m}_i :

$$2\hat{\mathbf{p}}_i = (\mathbf{Q}'\mathbf{Q})^{-1}\mathbf{Q}'\mathbf{m}_i,$$

where $\hat{\mathbf{p}}_i$ contains 7 allele frequencies (6 Merino lines + Dohne) for marker i . Then, we estimated the average increase in pedigree inbreeding within each of the seven populations (six Merino lines plus the Dohne breed, considering individuals with both parents known only, using the software ASReml 4.2 [37], available at <http://www.vsni.co.uk>. We used a linear model for inbreeding, that considered a baseline inbreeding per line b , a “baseline” increase with year of birth that is the same across lines (c) and an increase per year of birth within each of the seven populations (d_j). This was fit with the model:

$$f_i = \sum_{j=1,7} q_{i,j} b_j + t_i c + \sum_{j=1,7} t_i q_{i,j} d_j + e_i,$$

where f_i is total pedigree inbreeding for individual i , $q_{i,j}$ is the fraction of origin j in individual i , b_j is the baseline inbreeding of the population and t_i is the year of birth. On output, the estimate of c was very close to 0 (actually 10^{-4}) and it was ignored, whereas the estimates of d_j varied between -0.001 and 0.016 . Then, ΔF per population was assigned the estimate for d_j , and negative values of ΔF (biologically impossible in closed populations) were set to the average of positive values.

A new metafounder was used every 5 years (except for the Merino line 48 for which only one metafounder was specified). Therefore, from one metafounder to another within the same line, the relatedness increase was five times $2\Delta F$. Finally, we made the simplifying assumption that the relatedness between the different populations was constant over time and equal to the starting values e.g. for populations k and l , $\gamma_{k,l}$, with value $\gamma_{k,l} = \frac{2}{n} \sum_{i=1,n} (2p_{i(k)} - 1)(2p_{i(l)} - 1)$. Our final Γ had the following form, plugging in the different estimates, for each population or pair of populations, estimates of Γ_0 , ΔF and $\gamma_{k,l}$:

$$\Gamma = \begin{pmatrix} \Gamma_{0(k)} & \Gamma_{0(k)} & \Gamma_{0(k)} & \dots & \gamma_{k,l} & \gamma_{k,l} & \gamma_{k,l} & \dots \\ \Gamma_{0(k)} & \Gamma_{0(k)} + n2\Delta F_{(k,\gamma)} & \Gamma_{0(k)} + n2\Delta F_{(k,\gamma)} & \dots & \gamma_{k,l} & \gamma_{k,l} & \gamma_{k,l} & \dots \\ \Gamma_{0(k)} & \Gamma_{0(k)} + n2\Delta F_{(k,\gamma)} & \Gamma_{0(k)} + 2n2\Delta F_{(k,\gamma)} & \dots & \gamma_{k,l} & \gamma_{k,l} & \gamma_{k,l} & \dots \\ \dots & \dots \\ & symmetric & & & \Gamma_{0(l)} & \Gamma_{0(l)} & \Gamma_{0(l)} & \dots \\ & & & & \Gamma_{0(l)} & \Gamma_{0(l)} + n2\Delta F_{(l,\gamma)} & \Gamma_{0(l)} + n2\Delta F_{(l,\gamma)} & \dots \\ & & & & \Gamma_{0(l)} & \Gamma_{0(l)} + n2\Delta F_{(l,\gamma)} & \Gamma_{0(l)} + 2n2\Delta F_{(l,\gamma)} & \dots \\ & & & & & & & \dots \end{pmatrix},$$

The estimated Γ matrix of this form was used in the construction of the $\mathbf{H}^{-\Gamma}$ matrix used in ssGBLUP as detailed below.

Models

We ran multitrait evaluations. For YFD we applied the following model:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_a\mathbf{u} + \mathbf{Z}_{sfy}\mathbf{sfy} + \mathbf{e}, \tag{3}$$

while for YGFW and YWT, we applied the following model:

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}_a\mathbf{u} + \mathbf{Z}_m\mathbf{u}_m + \mathbf{Z}_{mpe}\mathbf{mpe} + \mathbf{Z}_{sfy}\mathbf{sfy} + \mathbf{e}, \tag{4}$$

where \mathbf{y} is the vector of phenotypes, $\boldsymbol{\beta}$ is the vector of fixed effects, \mathbf{u} is the vector of animal genetic effects, \mathbf{u}_m is the vector of random maternal genetic effects (correlated to \mathbf{a}), \mathbf{mpe} is the vector of maternal permanent

environmental effects, \mathbf{sfy} is the vector of random sire by flock-year effects, and \mathbf{e} is the vector of residual effects. Maternal effects (genetic and permanent environmental) were considered for YGFW and YWT only. In fact, animal and maternal effects included UPG or metafounder effects. For UPGs \mathbf{g} , the variance–covariance matrix of animal genetic and maternal genetic effects is $Var\left(\begin{smallmatrix} \mathbf{u}^* \\ \mathbf{u}_m \end{smallmatrix}\right) = \mathbf{G}_0 \otimes \mathbf{A}$ with $\mathbf{u} = \mathbf{Q}\mathbf{g} + \mathbf{u}^*$ and similarly for \mathbf{u}_m , where \mathbf{Q} is the matrix of expected fractions of genes coming from each group and \mathbf{g} is the vector of UPG effects modelled as random, $Var(\mathbf{g}) = \mathbf{G}_0 \otimes \mathbf{I}$. For metafounders, $Var\left(\begin{smallmatrix} \mathbf{u}^* \\ \mathbf{u}_m \end{smallmatrix}\right) = \mathbf{G}_0 \otimes \mathbf{H}_\Gamma$, where \mathbf{H}_Γ includes the metafounder effects. Matrix \mathbf{G}_0 is a 5×5 matrix where the 3×3 upper left block contains the genetic covariances for the 3 traits across the direct effect, the 2×2 lower right block contains the genetic covariances for the 2 traits across the maternal effect, and the 3×2 off diagonal blocks contain the covariances across direct and maternal effects for all traits. The variance–covariance matrix of maternal permanent environmental effects is $Var(\mathbf{mpe}) = \mathbf{M}_0 \otimes \mathbf{I}$, where \mathbf{M}_0 is a

diagonal 2×2 matrix that contains the maternal permanent environmental variances for the YGFW and YWT traits. The variance–covariance matrix of sire by flock-year effects is $Var(\mathbf{sfy}) = \mathbf{S}_0 \otimes \mathbf{I}$, where \mathbf{S}_0 is a 2×2 diagonal matrix that contains the sire by flock-year variances for the YGFW and YWT traits. The variance–covariance matrix of residual effects is $Var(\mathbf{e}) = \mathbf{R}_0 \otimes \mathbf{I}$, where \mathbf{R}_0 contains the residual covariances across the three traits.

The variance components used here are those used in the official genetic evaluations (the same components are used in the Dohne Merino and MERINOSELECT evaluations) and have been recently re-estimated [18]. \mathbf{X} , \mathbf{Z}_a , \mathbf{Z}_m , \mathbf{Z}_{mpe} and \mathbf{Z}_{sfy} are the incidence matrices for fixed effects and random effects of animal breeding value, dam, maternal permanent environment and sire by flock-year respectively. Phenotypes were pre-adjusted for known fixed effects including age at measurement, birth-rearing type, and age of dam, so that the

only fixed effect fitted was the contemporary group for each trait as done in the official evaluation [37–41].

In order to quantify the interest for the Dohne breed to move from a pedigree-base evaluation to a genomic evaluation we performed BLUP and SSGBLUP evaluations applying the two models described previously. In the case of BLUP, $\begin{pmatrix} \mathbf{u} \\ \mathbf{u}_m \end{pmatrix} \sim N\left(\begin{matrix} 0 \\ 0 \end{matrix}, \mathbf{G}_0 \otimes \mathbf{A}\right)$, where \mathbf{A} is the relationship matrix based on pedigree information. In the case of SSGBLUP, \mathbf{u} and \mathbf{u}_m are following $N(0, \mathbf{G}_0 \otimes \mathbf{H}_\Gamma)$ where \mathbf{H}_Γ is the relationship matrix based on both genomic and pedigree information, but which differ for UPGs [42], where it was called “QP Model”

$$H_{Q\Sigma}^* = A_{\Sigma}^* + \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & G^{-1} - A_{22}^{-1} & -(G^{-1} - A_{22}^{-1})Q_2 \\ 0 & -Q_2'(G^{-1} - A_{22}^{-1}) & Q_2'(G^{-1} - A_{22}^{-1})Q_2 \end{bmatrix},$$

or metafounders [42],

$$H_{\Gamma}^{-1} = A_{\Gamma}^{-1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & G_{05}^{-1} - A_{\Gamma 22}^{-1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

where \mathbf{G}_{05} is the genomic relationship matrix calculated by VanRaden [43] from genotypes (using observed allele frequencies for UPG and 0.5 for metafounders) and blending the genomic and pedigree matrices with weights 0.95 and 0.05 on \mathbf{G} and \mathbf{A}_{22} (or $\mathbf{A}_{22(\Gamma)}$), respectively for invertability.

In summary, we compared 6 models:

- BLUP-UPG (BLUP with UPG)
- ssGBLUP-UPG (ssGBLUP with UPG)
- BLUP-MetaGLS (BLUP with metafounders and with Γ matrix estimated by GLS)
- ssGBLUP-MetaGLS (ssGBLUP with metafounders and with Γ matrix estimated by GLS)

- BLUP-MetaTrend (BLUP with metafounders and with Γ matrix estimated “by trend”)
- ssGBLUP-MetaTrend (ssGBLUP with metafounders and with Γ matrix estimated “by trend”)

We used the software ‘BLUP90IOD3’ [44] to perform all these evaluations.

Results

Genetic structure of the population

We found quite low Fst values across the seven populations (Table 5) with the highest values being 0.037 to 0.048 between the line SAMM (South African Meat Merino) and the other populations. The closer the Fst values are to 0, the less differentiated the populations so we can see here that the populations are very similar to each other. Furthermore, aside from line SAMM, the highest values did not include the Dohne breed, and there were greater differences within the Merino lines than between Dohne and Merino lines. We can even see that the two populations closest to each other were the Merino line “MerinoS”, selected particularly for body size, and the Dohne breed (Fst value of 0.002).

The results of the PCA of the genotypes reveal three different groups of animals, mainly split on the second Principal Component (PC2), but not clearly separated (Fig. 1). When we colored the individuals according to their respective Merino breed genomic contribution (as inferred from pedigree), we observed that the large group with highest coordinates on PC2 have a strong Merino breed contribution whereas the breed contribution decreases with lower PC2 coordinates (Fig. 1). When we colored this PCA according to the Dohne breed contribution (not shown here), we observed the opposite pattern. Thus, we considered the group on the upper part of the graph as purebred Merino animals (M), the group on the lower part as purebred Dohne animals and the group in the middle part as crossbred animals. The fact that these groups are mainly separated on PC2 (explaining

Table 5 Fst estimates between lines

Line	RF	SAMM	Merino	MerinoFM	MerinoS	MerinoUF	DM
RF		0.043	0.005	0.007	0.021	0.009	0.017
SAMM			0.037	0.040	0.048	0.041	0.046
Merino				0.003	0.013	0.004	0.010
MerinoFM					0.009	0.003	0.006
MerinoS						0.006	0.002
MerinoUF							0.004
DM							

RF research flocks, SAMM South-African Meat Merino, MerinoFM Merino Fine Medium, MerinoS Merino Strong, MerinoUF Merino Ultrafine, DM Dohne Merino breed. RF, SAMM, Merino, MerinoFM, MerinoS and Merino UF are merino lines

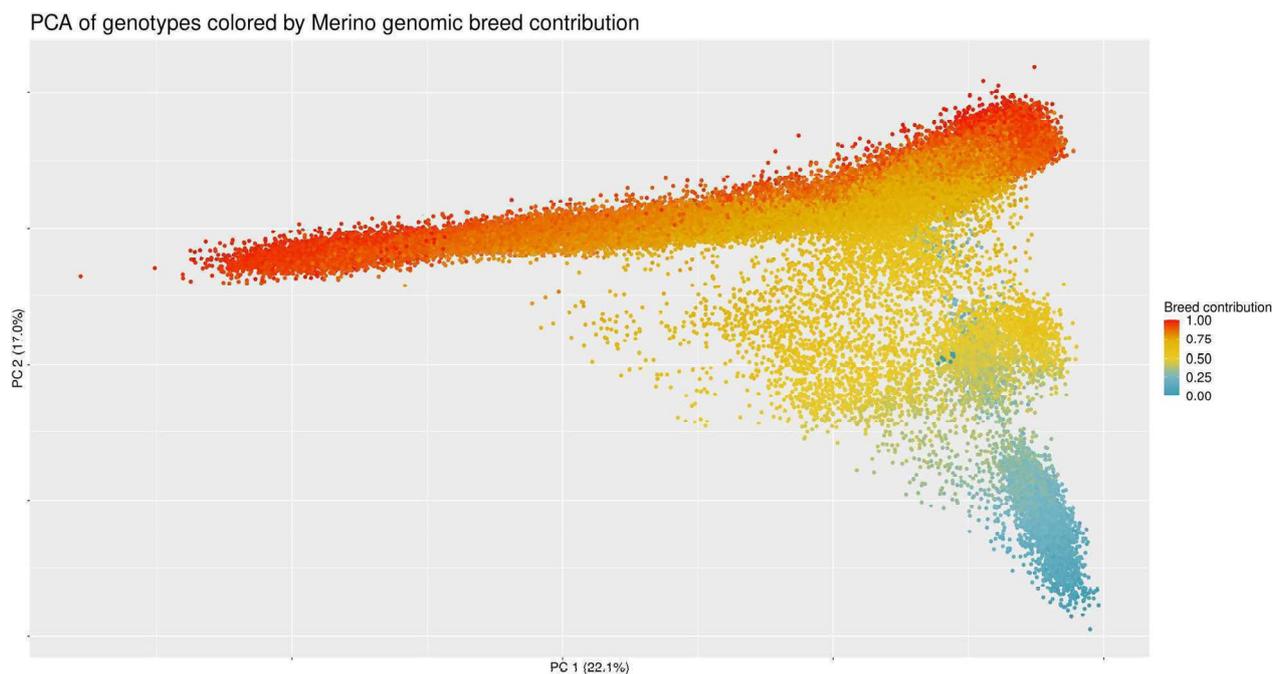


Fig. 1 Principal Components Analysis (PCA) of the genotypes colored by Merino breed genomic contribution. PC Principal component

Table 6 Γ_0 estimates between lines and average increase in pedigree inbreeding for each line and per year (from 1960 to 2022)

Line	RF	SAMM	Merino	MerinoFM	MerinoS	MerinoUF	DM	ΔF
RF	0.498	0.481	0.482	0.480	0.473	0.480	0.474	0.0000
SAMM	0.481	0.595	0.481	0.479	0.480	0.478	0.478	0.0018
Merino	0.482	0.481	0.481	0.477	0.476	0.477	0.475	0.0000
MerinoFM	0.480	0.479	0.477	0.484	0.483	0.480	0.483	0.0017
MerinoS	0.473	0.480	0.476	0.483	0.511	0.489	0.503	0.0001
MerinoUF	0.480	0.478	0.477	0.480	0.489	0.487	0.489	0.0003
DM	0.474	0.478	0.475	0.483	0.503	0.489	0.502	0.0002

RF research flocks, SAMM South-African Meat Merino, MerinoFM Merino Fine Medium, MerinoS Merino Strong, MerinoUF Merino Ultrafine, DM Dohne Merino breed. RF, SAMM, Merino, MerinoFM, MerinoS and Merino UF are Merino lines

17% of the variance), and not on PC1 (22.1% of the variance) shows that most of the difference is observed within the Merino breed and not between Merino and Dohne breeds, consistent with the F_{st} values. This is a byproduct of the PCA trying to maximize explained differences across the whole data set, which includes many more Merino than Dohne animals.

Metafounder relationship matrices

The Γ_0 values between the 6 Merino lines and the Dohne breed, used to build the Γ matrix by the “Trend” method, are presented in Table 6.

The relatedness estimates between the different ancestral metafounders were very similar to each other (off-diagonal elements): on average 0.481 with

a variance very close to 0. The relatedness estimates within ancestral metafounders (diagonal elements) were slightly higher, on average 0.504, but still very similar to each other (variance of 0.001). The average increase in pedigree inbreeding within each line was equal to 0 or very close to 0 (Table 6). When the value of ΔF was 0, we replaced it with the average of non-zero values.

Finally, when we compared the two final Γ matrices used in the models BLUP-MetaGLS and ssGBLUP-MetaGLS and BLUP-MetaTrend and ssGBLUP-MetaTrend respectively, we obtained differences ranging from -0.068 to 1.302 . Globally, all values were very similar between the two Γ matrices except for three groups: the group relative to the SAMM line and

two groups relative to the Dohne breed, for which the values with the GLS method were clearly higher than the rest of the matrix.

Quality of genomic predictions

Overall, in terms of genomic predictions quality, all the scenarios that included Merino animals in the reference (i.e. scenarios “All”, “M” and “M+C”) obtained very similar results, which is why we only present the results of the “All” reference here. In the same way, the three BLUP models obtained very similar results, as did the two ssGBLUP models with metafounders. Thus, we present the results of models BLUP-UPG, ssGBLUP-UPG and ssGBLUP-MetaGLS only. In the following we will use the notation “validation-reference” to refer to the different scenarios. For example, the “D-All” scenario refers to the results of the Dohne validation evaluated by the “All” reference.

Accuracy

Genomic prediction accuracies for YFD, YGFW and YWT are presented in Tables 7, 8 and 9, respectively.

For the trait YFD, the accuracies were slightly greater for the validation “M” than for “C” or “D” validations. On average 0.42, 0.33 and 0.35 for the validation “M”, “C” and “D” respectively for the BLUP models; and 0.60, 0.51 and 0.45 for the ssGBLUP models. For the BLUP models and within each validation, we observe very similar accuracies between the different references. However, we observed

Table 7 Genomic prediction accuracy based on LR method, observed across reference populations, validation populations and models for yearling fibre diameter

Reference	Validation	Model		
		BLUP-UPG	ssGBLUP-UPG	ssGBLUP-MetaGLS
All	M	0.45	0.60	0.64
	C	0.34	0.57	0.62
	D	0.35	0.48	0.51
C	M	0.41	0.51	0.54
	C	0.33	0.47	0.51
	D	0.34	0.43	0.46
D	M	0.41	0.48	0.51
	C	0.32	0.44	0.47
	D	0.35	0.41	0.44
C+D	M	0.41	0.49	0.52
	C	0.34	0.46	0.51
	D	0.35	0.42	0.45

All Merino + Crossbred + Dohne Merino reference, M Merino, C Crossbred, D Dohne Merino, BLUP-UPG Blup model with UPG, ssGBLUP-UPG ssGBLUP model with UPG, ssGBLUP-MetaGLS ssGBLUP model with metafounders and gamma matrix built by Generalized Least Squares

Table 8 Genomic prediction accuracy based on LR method, observed across reference populations, validation populations and models for yearling greasy fleece weight

Reference	Validation	Model		
		BLUP-UPG	ssGBLUP-UPG	ssGBLUP-MetaGLS
All	M	0.48	0.65	0.71
	C	0.36	0.51	0.58
	D	0.38	0.52	0.55
C	M	0.45	0.51	0.54
	C	0.36	0.42	0.48
	D	0.35	0.43	0.47
D	M	0.45	0.51	0.56
	C	0.35	0.40	0.46
	D	0.38	0.46	0.50
C+D	M	0.45	0.60	0.56
	C	0.37	0.42	0.47
	D	0.38	0.51	0.51

See Table 7 for abbreviations

a stronger effect of the reference for the ssGBLUP models. The highest accuracies were observed for the scenarios “All” for the three validations. Similarly, the greatest gains in accuracy between the BLUP and ssGBLUP models were observed with the reference “All”. Specifically, we observe a gain in accuracy of 0.13 from BLUP-UPG to ssGBLUP-UPG for the scenario D-All whereas this gain is only of 0.06 in the scenario D-D. For this trait, the models with metafounders were more accurate than the

Table 9 Genomic prediction accuracy based on LR method, observed across reference populations, validation populations and models for yearling liveweight

Reference	Validation	Model		
		BLUP-UPG	ssGBLUP-UPG	ssGBLUP-MetaGLS
All	M	0.43	0.62	0.68
	C	0.47	0.74	0.66
	D	0.37	0.57	0.53
C	M	0.42	0.53	0.59
	C	0.45	0.67	0.56
	D	0.31	0.52	0.43
D	M	0.42	0.49	0.56
	C	0.45	0.54	0.56
	D	0.38	0.48	0.47
C+D	M	0.42	0.46	0.56
	C	0.46	0.58	0.56
	D	0.38	0.41	0.48

See Table 7 for abbreviations

UPG models: on average 0.48 for the ss-GBLUP-UPG against 0.52 for the ssGBLUP-MetaGLS.

Globally, in terms of accuracy, the results for the trait YGFW were very similar to the results for the trait YFD. We did not observe a major effect of the reference population on the accuracy in the case of BLUP models. The highest gain in accuracies with the addition of genomic information was observed in the scenario “All”: increase of 0.14 from BLUP-UPG to ssGBLUP-UPG for the scenario D-All against 0.08 for the scenario D-D. For this trait as well, the metafounders model was more accurate than UPG one: on average 0.50 against 0.53 for the scenario ssGBLUP-UPG and ssGBLUP-MetaGLS respectively (except for the validation “M” in the scenario “C+D” for which the UPG model was 0.04 more accurate than the metafounders models).

For the trait YWT, we typically observed the same patterns as for the two previous traits but with more variations between references or models. Still, the largest change in accuracies from BLUP to ssGBLUP models were seen in the scenario “All”: increase of 0.20 from BLUP-UPG to ssGBLUP-UPG for the scenario D-All and 0.10 for the scenario D-D. Finally, for the validation “M”, metafounders models was more accurate than the UPG models: on average 0.53 against 0.60 for the models ssGBLUP-UPG and ssGBLUP-MetaGLS respectively. However, the comparison of metafounder versus UPG models

was less clear for the two other validations which, sometimes, showed higher accuracies with UPG than with metafounders.

Dispersion

The regression slope (\hat{b}_p) and associated 95% confidence intervals of “whole” GEBVs on “partial” GEBVs for YFD, YGFW and YWT are presented in Figs. 2, 3 and 4, respectively. An estimated slope less than one implies that GEBVs of candidates with genomic information only are overestimated compared to their GEBVs with phenotypes included. For the trait YFD, we observed slopes non-significantly different from one for the BLUP models and slopes slightly lower than one for the models including genomic information with confidence intervals ranging from 0.65 to 1.13. Globally, the reference “All” gave the closest slopes from one: slopes ranging from 0.95 to 1.02 for the scenario “M-All” and from 0.85 to 1.12 for the scenario “D-All”.

For the trait YGFW, we observed slopes not significantly different from one or very close to one with the references “All” and “C”. Particularly for the scenario “M-All” the confidence intervals ranged from 0.99 to 1.03 and from 1.04 to 1.31 for the scenario “D-All”. For the scenarios with references “C+D” and “D” the slopes were further from one especially for the model ssGBLUP-UPG: between 0.58 and 1.31 with the reference “C+D”.

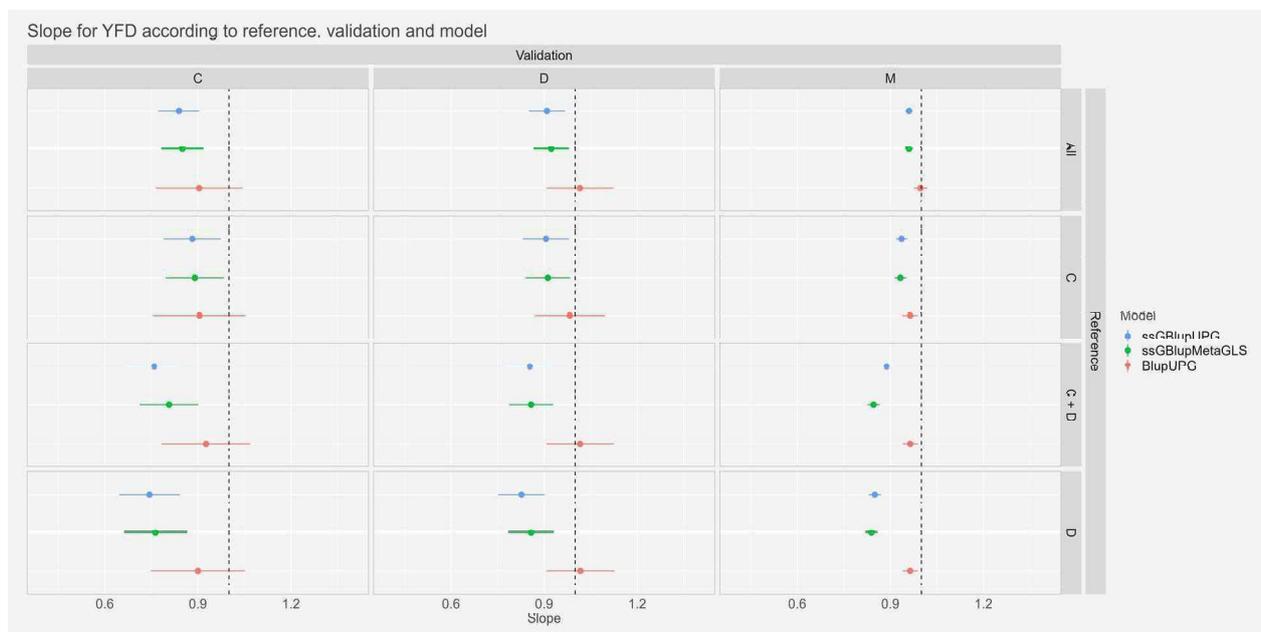


Fig. 2 Estimates and confidence intervals of slope of regression (\hat{b}_p) of regression of GEBV_w on GEBV_p, observed across scenarios, validation populations and models for Yearling Fibre Diameter. C Crossbred, D Dohne, M Merino, *BlupUPG* Blup model with UPG, *ssGBLupUPG* ssGBLup model with UPG, *ssGBLupMetaGLS* ssGBLup model with metafounders and gamma matrix built by Generalized Least Squares, *ssGBLupMetaTrend* ssGBLup model with metafounders and gamma matrix built by trend

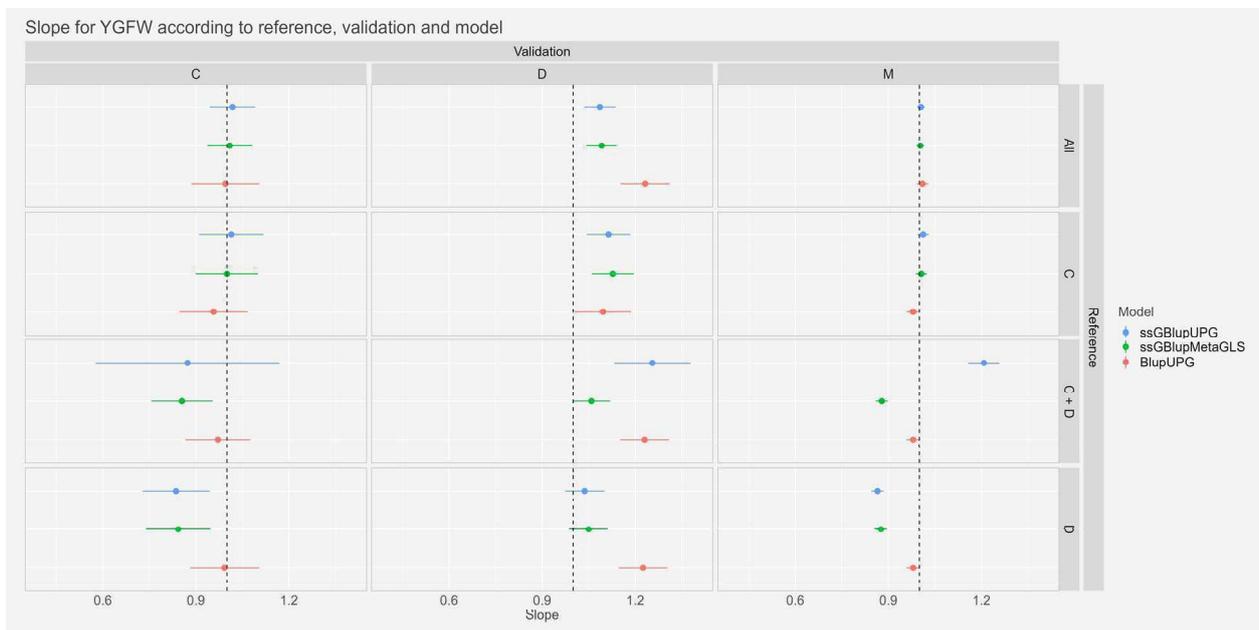


Fig. 3 Estimates and confidence intervals of slope of regression (\hat{b}_p) of regression of GEBVw on GEBVp, observed across scenarios, validation populations and models for Yearling Greasy Fleece Weight. See Fig. 2 for abbreviations

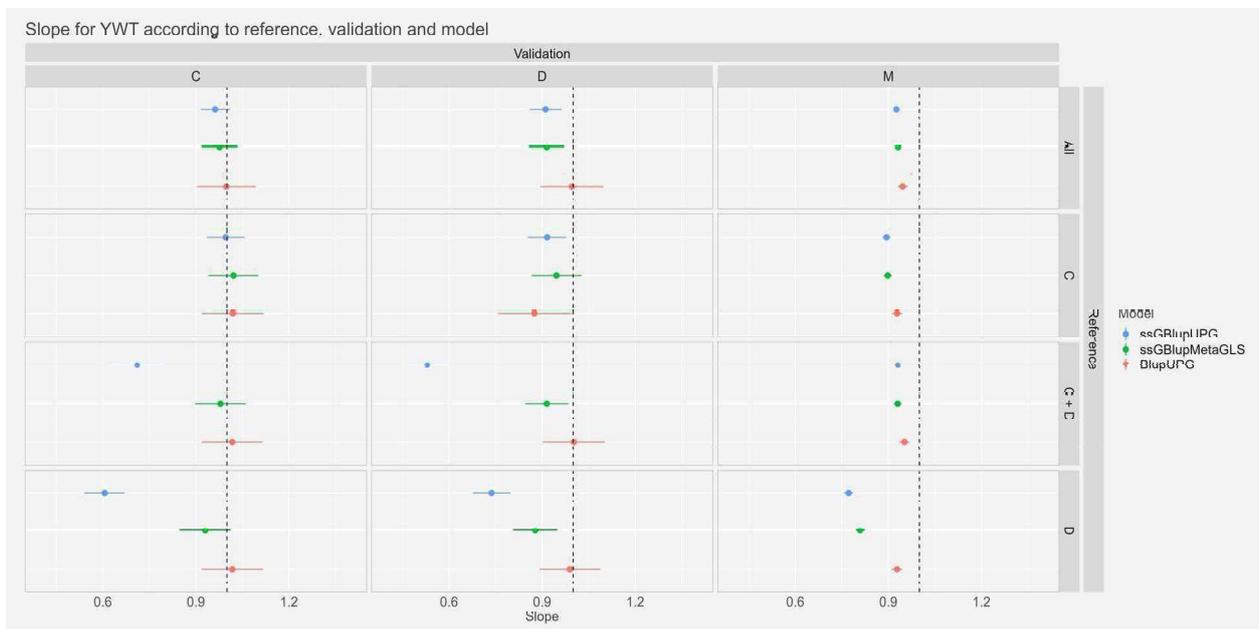


Fig. 4 Estimates and confidence intervals of slope of regression (\hat{b}_p) of regression of GEBVw on GEBVp, observed across scenarios, validation populations and models for Yearling Liveweight. See Fig. 2 for abbreviations

Finally, for the trait YWT, as for YGFW, slopes were very close to the expected value of one with references “Mer” and “C”: confidence intervals between 0.92 and 0.96 for the scenario “M-All” and between 0.86 and 1.10

for the scenario “D-All”. The references “C+D” and “D” showed more variable slopes particularly the model ssGBLUP-UPG the slopes could be as low as 0.46 in the scenario “C-D”.

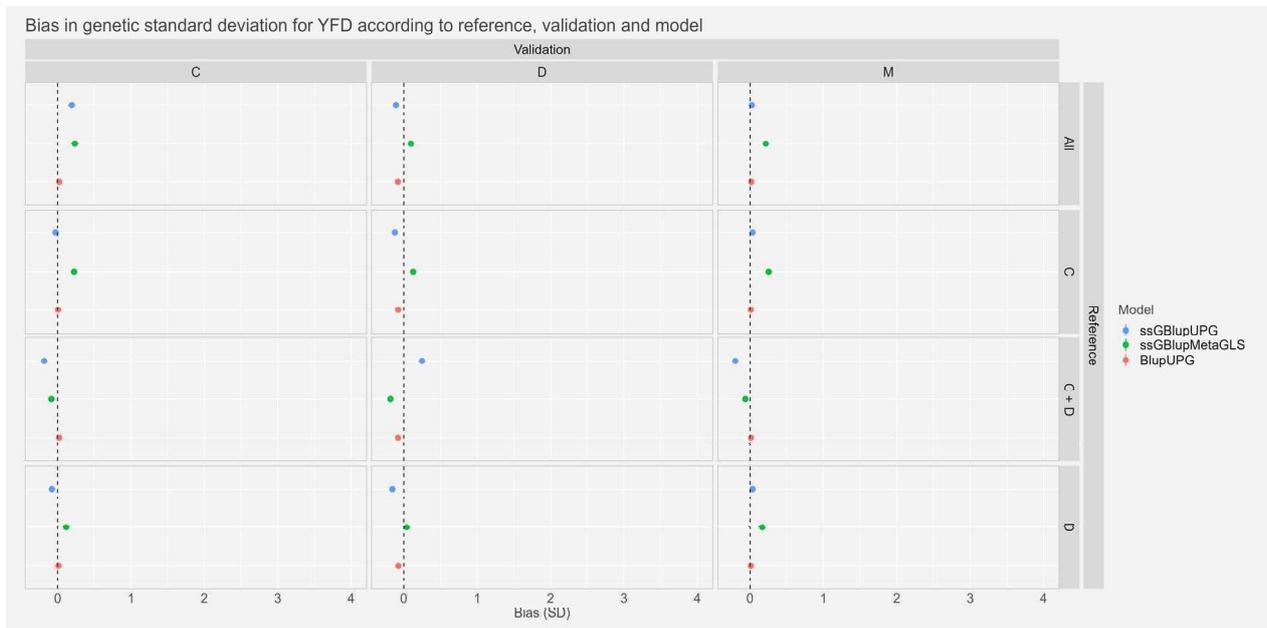


Fig. 5 Estimates and confidence interval of bias ($\hat{\Delta}_p$) between whole and partial GEBV, observed across scenarios, validation populations and models for Yearling Fibre Diameter expressed in genetic standard deviation. See Fig. 2 for abbreviations

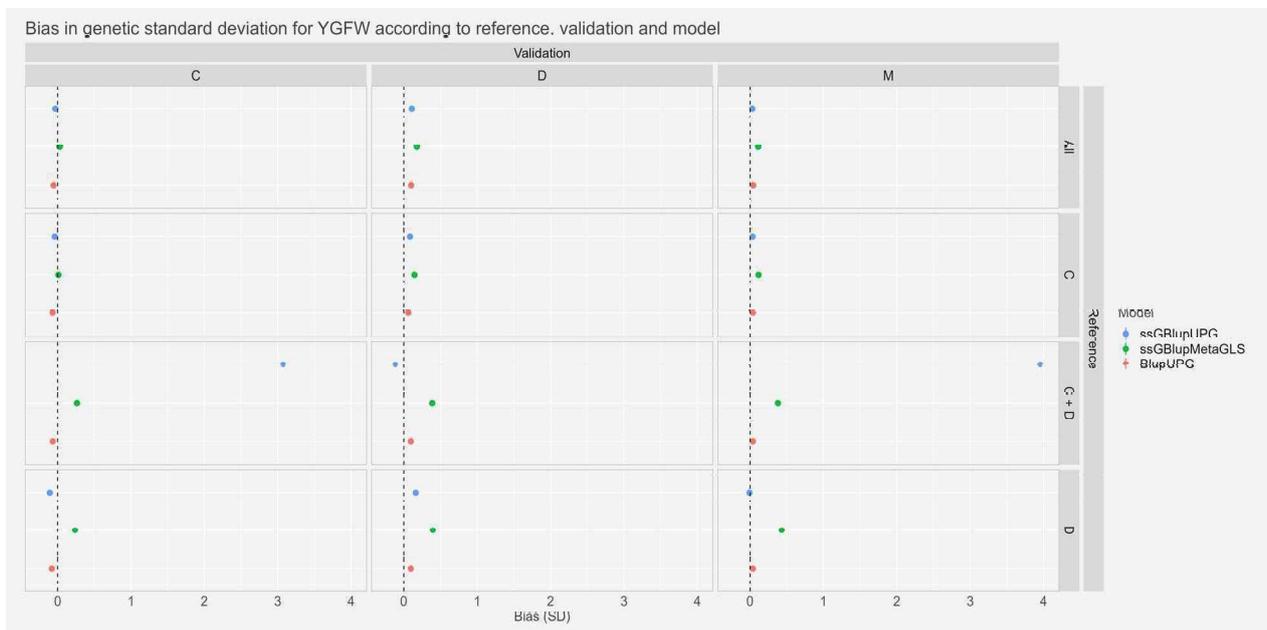


Fig. 6 Estimates and confidence intervals of bias ($\hat{\Delta}_p$) between whole and partial GEBV, observed across scenarios, validation populations and models for Yearling Greasy Fleece Weight expressed in genetic standard deviation. See Fig. 2 for abbreviations

Bias

The bias estimates ($\hat{\Delta}_p$) and their associated 95% confidence intervals scaled by the genetic standard deviation for YFD, YGFW and YWT are presented in Figs. 5, 6 and 7, respectively. As a reminder, negative bias implies that

GEBVs of candidates (with genomic information only) are underestimated compared to their GEBVs estimated with phenotypes. For the trait YFD, we observed very small bias with confidence intervals ranging from -0.23 to 0.29 genetic standard deviation. Bias for the models

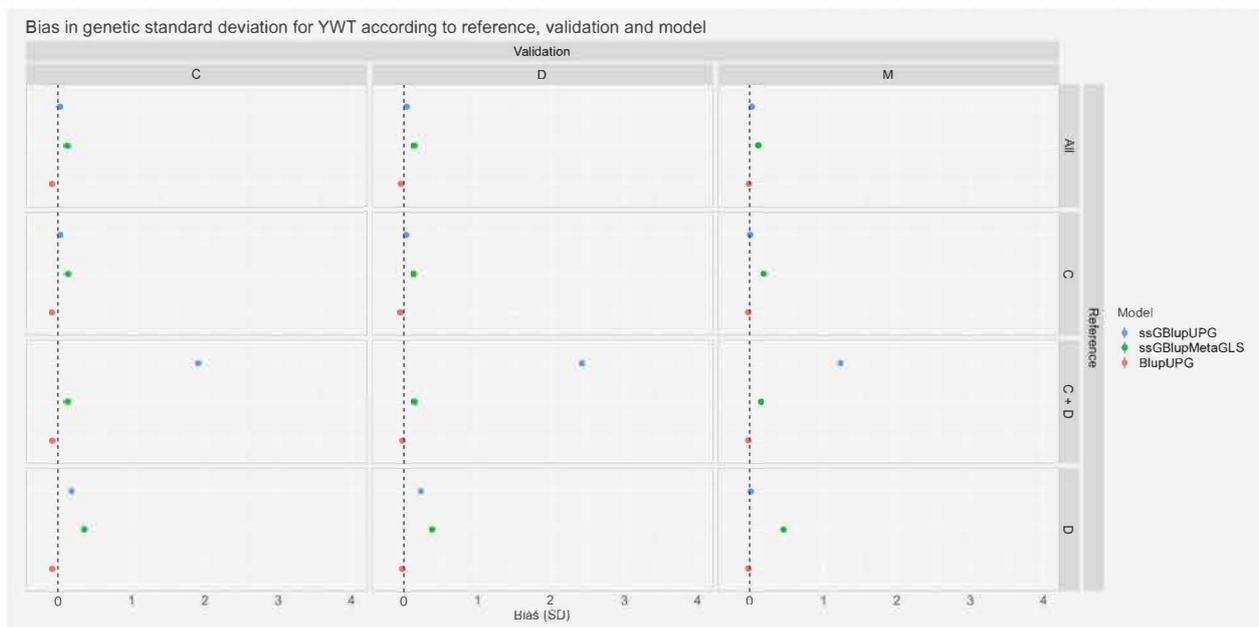


Fig. 7 Estimates and confidence intervals of bias ($\hat{\Delta}_p$) between whole and partial GEBV, observed across scenarios, validation populations and models for Yearling Liveweight expressed in genetic standard deviation. See Fig. 2 for abbreviations

BLUP-UPG and ssGBLUP-UPG were, in most of the cases not significantly different from zero whereas the model ssGBLUP-MetaGLS showed small bias.

For the traits YGFW and YWT, we saw very small bias or bias not significantly different from zero for the two references “All” and “C” with confidence intervals ranging from -0.11 and 0.21 genetic standard deviation for YGFW and -0.12 and 0.19 for YWT. With the references “D” and “C+D” we saw higher biases. Especially, for the trait YGFW the model ssGBLUP-UPG reached very high biases of around 3 and 4 genetic standard deviation in scenarios “C–C+D” and “M–C+D” respectively. Similarly, for YWT, biases were around 2, 2.5 and 1 genetic standard deviation for the scenarios “C–C+D”, “D–C+D” and “M–C+D” respectively with ssGBLUP-UPG model.

Discussion

Genetic structure of the population

The low F_{st} values obtained between the Merino and Dohne breeds were in agreement with a previous study [12], which also found low genetic differentiation between these breeds. However, in this previous study, the F_{st} values were higher than ours: 0.06 (between the Australian Merino and Dohne breeds) compared to values ranging from 0.002 to 0.046 in our study depending on the Merino line being considered. The previous study [12] considered only 918 Merino genotypes and 30 Dohne genotypes, which was much less than the number of animals we used, and may have led to less accurate

estimates. We can also speculate that recent genetic links may have contributed to increase the proximity of these breeds as well.

In the same study [12], the genetic differentiation between some Merino lines was greater than between breeds, which is also in agreement with our observations. The greatest genetic distance was between the “Strong” and “Fine-Medium” Merino lines, corresponding to the MerinoS and MerinoFM lines in Table 5. In our study, the largest distance also involved the “Strong” Merino lines but with the line “SAMM”. This can be explained by the fact that this line corresponded to the South African Meat Merino breed, originating from animals imported to South Africa from Europe in the 1930s, long after the formation of the Australian Merino in the 1800s. Nevertheless, the F_{st} of 0.04 between the “MerinoS” (“Strong”) line and the “MerinoFM” (“Fine-Medium”) line was one of the highest values.

Our PCA results suggested three groups of animals, one of them indicating a crossbred population, with none of the groups clearly separated from each other. This result is consistent with previous PCAs [12, 45] performed between different Australian and South African sheep breeds, which showed that the Dohne breed was the closest to the Merino breed with overlap between the two. Finally, the percentage of variance explained by the two first components (22.1 and 17%) was higher than in these previous studies [12, 45] which is consistent with greater homogeneity in our sample.

Metafounder relationship matrices

The ancestral relatedness within each line ($\Gamma_{i,i}$), used in the “Trend” method, showed slightly variable values between 0.481 and 0.595. These values, different from zero, do not match the assumption of unrelated pedigree founders. Similarly, the ancestral relatedness between lines ($\Gamma_{i,j}$ with $i \neq j$), greater than 0, indicates similarity of base populations. There were no large differences between the different lines, which indicates that they are quite similar genetically, consistent with the F_{st} findings.

For the trend in increasing metafounders group relatedness with time, we obtained values ranging from 0 to 0.0018. These very low values are consistent with the high level of crossing and the high diversity known in these lines [3, 46]. They also result in shrinkage of the metafounder solutions toward each other, within line.

Finally, for the comparison between the matrix GammaGLS (used in the models BLUP-MetaGLS and ssGBLUP-MetaGLS) and the matrix GammaTrend (used in the models BLUP-MetaTrend and ssGBLUP-MetaTrend), we note that the two groups showing the largest difference corresponded to the groups represented by the smallest number of animals. Moreover, in all the estimates obtained from the “Trend” method, all values were within the same order of magnitude, whereas with the “GLS” method these two groups clearly stand out from the rest. We can therefore assume more realistic estimates for the “Trend” method, which divided genomic information into 7 lines instead of 31 groups for the GLS method, which potentially resulted in estimation difficulties. Overall, the use of metafounders enables considering relatedness between base populations, even if the Γ structure is not perfect. Kudinov et al. [32] found that increasing the number of metafounders improved the Γ estimate, but we doubt that in our case, unlike theirs, the information linked to each group would have been sufficient.

Quality of genomic predictions

We observed gains in accuracy from BLUP to ssGBLUP evaluations for all the scenarios, traits and models which was expected. Particularly, for the evaluation of the Dohne breed based on its own reference (scenario “D-D”), we observed relative gains in accuracy of 19% (from 0.36 to 0.43), 26% (from 0.39 to 0.49), and 21% (from 0.39 to 0.47), respectively for YFD, YGFW and YWT. These accuracy gains from BLUP to ssGBLUP were similar to the results of van der Werf et al. [47], who reported absolute gains in accuracy in meat and wool sheep between 5 and 15%. More recently, Gurman et al. [46] found accuracies of GEBVs for body weight traits of 0.55 in Australian Merino sheep with a relative increase of 0.16 from pedigree BLUP to ssGBLUP. Nel

et al. [48], found ssGBLUP accuracies of 0.67 and 0.45 for fibre diameter and yearling liveweight in South-African Merino sheep, with a gain in accuracy of 8% and 22%. For YFD, we observed similar genomic prediction accuracy (0.69) for the Merino validation evaluated by themselves but higher gain (35%), meaning that our BLUP models were less accurate. For YWT, we found higher genomic prediction accuracy and gain from BLUP to ssGBLUP evaluations (0.66 and 47%), which could also be an effect of reference population size, which was smaller in their study (around 2000 animals with genotypes and phenotypes).

We also saw that the quality of predictions (bias, dispersion, accuracy) was more impacted across scenarios for the traits YGFW and YWT than for YFD. This can be explained by the difference in heritability between these traits, with YFD being highly heritable and the two other traits moderately heritable [7]. Indeed, studies have confirmed that for highly heritable traits, if direct phenotypes are available, additional information (genotypic or phenotypic information of the animal or related individuals) had very low influence on the prediction. Conversely, for traits with low or moderate heritability, additional information was more likely to improve the accuracy of predictions [30, 47, 49].

Regardless of the different models, the reference “All” yielded the best predictions: we did not observe significant biases, slopes were all close to one, and we observed the highest accuracies. More particularly, between the scenarios “D-D” and “D-All”, the GEBV accuracies increased of 0.07, 0.06 and 0.08 for YFD, YGFW and YWT, respectively. The combined evaluation was, therefore, beneficial, which was also observed for combined evaluations in dairy cattle [13, 16, 17] or dairy sheep [50]. Moreover, no deterioration of the quality of predictions of Merino validation animals was observed with the inclusion of Dohne and crossbred animals in the reference, whereas [15] found a negative effect of the inclusion of crossbred or other breeds in a purebred Merino evaluation. Oliveira et al. [51], working with meat sheep, found small gains in accuracy from separate to combined evaluation, and in some cases high bias.

Selecting animals more related to the Dohne, as in the scenario “C+D” (see Tables 1 and 2), was not beneficial. This is contrary to the findings of van den Berg et al. [16] in a combined genomic evaluation of several Australian dairy cattle breeds. The increase in reference population size, in the scenario “C+D”, was probably too small in comparison with the scenarios including the Merino reference population. Moreover, for this scenario the model “ssGBLUP-UPG” presented variable results for the traits YGFW and YWT, for all validation metrics. We can hypothesize that the Dohne crossbred individuals

presented a high degree of diversity among them, which would have contributed to the variability of results observed from these models. We can assume that in the case of the “M+C” scenario, the very large Merino reference dominated the Crossbred, which is why we do not find these results inconsistent.

In terms of across-breed predictions, our study showed quite consistent results compared to the within breed predictions, even in the most “unfavorable” scenario (evaluation of Merino based on Dohne reference). This result differed from [50], who found that “across-[sub]populations” predictions in Lacaune dairy sheep breed were of low accuracy. This difference can be explained by the more distant genetic links between the [sub]populations studied in [50]. Similarly, across-flocks predictions can lead to highly variable accuracies depending on the level of relatedness between the reference and validation flocks in Merino breed; more specifically, it led to lower accuracies when the relatedness between reference and validation flocks was low [48]. This shows the important contribution of genetic links between the Australian Dohne and Merino breeds and the feasibility of a combined evaluation. In our study, a large proportion of the phenotypes were not associated with genotypes and were not identified as M, C or D phenotypes. Indeed, with the high level of linkage existing between Dohne Merino and Merino breeds, it is hard to differentiate them without genomic information. The phenotypes of non-genotyped individuals were therefore included in all our scenarios and most likely contributed to improving the quality of genomic predictions. Particularly in the scenarios involving the “D” reference, we can assume that the quality of the predictions would have been lower without these phenotypes.

When comparing UPG and metafounder models, we observed variable results for ssGBLUP-UPG models in some scenarios in comparison with metafounder models. For instance, we observed bias up to 4 genetic standard deviations for YGFW. We also found accuracies higher for crossbred or Dohne validation individuals than for Merino validations, in the case of references including Merino animals, which does not seem realistic. UPG models therefore appeared more unstable than metafounders in the case of ssGBLUP evaluations. This can be due to a lack of phenotypic information across time to estimate some UPGs, which can potentially be addressed in metafounder models through the a priori definition of covariances between groups. The importance of adapting the UPG definition to each trait according to the distribution of information as well as the heritability of the trait has already been highlighted by previous works that obtained very unstable results using ssGBLUP models

with UPG [30]. Furthermore, in our study we redefined, compared to the MERINOSELECT evaluation, the way genetic groups were assigned, in order to improve Γ estimation. It is possible that this redefinition may have negatively affected the estimation of some UPGs by introducing greater heterogeneity within groups, though this question is outside the scope of this study.

Overall, in the scenarios “All”, validation accuracies favored metafounder models, which was consistent with the conclusions of other studies [32, 33, 52, 53]. However, we observed slightly higher bias with metafounders in comparison to UPGs, in contrast with other studies [31, 34, 52]. Nevertheless, these biases were relatively low and we think that such bias would not hamper genetic gain. A further advantage of metafounder models is that they provide a more natural transition from pedigree-based to genomic evaluation [53], which is the expected pathway for the Dohne breed. Finally, we did not find significant differences between the metafounder method “GLS” or metafounder “Trend”. However, the “Trend” method estimates had the advantage of being less sensitive to lack of information for small groups, and is therefore the more robust method for practical application.

In practice, when a breed is transitioning from pedigree to genomic evaluation, even if the predictive benefits of the inclusion of genomics might be low initially, once genotypes are included, this often creates an incentive for breeders to genotype at a greater rate. This leads to an increase in the reference population size which will improve predictions for that breed. We can therefore expect an improvement in the efficiency of genomic selection a few generations after implementation.

Overall, our study suggests that the introduction of genomic information from the Dohne Merino breed into the MERINOSELECT evaluation, using metafounders to model missing pedigrees, is feasible and accurate.

Conclusions

We found worthwhile genomic accuracies for Dohne genomic predictions, suggesting there is value in transitioning the Australian Dohne breed from pedigree-based to genomic selection. Our study also demonstrates that combining genomic evaluation of Dohne breed with the MERINOSELECT evaluation can enhance predictions accuracy for the breed, without impacting negatively on Merino predictions, resulting in a simpler, combined genomic prediction. Finally, metafounders may be a way to simplify and improve the genetic grouping in a combined evaluation, leading to enhanced predictions of breeding values.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12711-024-00934-2>.

Supplementary Material 1. Figure S1. Split of the population into three groups (Merino, crossbred and Dohne Merino) based on PCA coordinates. Identification of purebred Dohne Merino, purebred Merino and Crossbred animals according to the PCA coordinates of their genotypes.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Institut de l'Élevage (Paris, France), INRAE (Paris, France), Apis-gène (Paris, France), Institut National Polytechnique de Toulouse (Toulouse, France), Animal Genetics and Breeding Unit (Armidale, Australia) and Meat and Livestock Australia (Grant MLA LGEN.2204) for funding this project. The authors gratefully acknowledge the contributions of staff and resources provided at AGBU. The authors acknowledge the contributions of the data for this study by Merino and Dohne ram breeders, the Cooperative Research Centre for Sheep Industry Innovation, and industry-funded research flocks. We also want to thank Sheep Genetics for providing access to the data. AGBU is a joint venture of the University of New England and the NSW Department of Primary Industries.

Author contributions

MW carried out the statistical analyses and drafted the manuscript. AS, DB, and PM designed the study. DB, PM, JR, AL, AS, and MW participated in interpreting and discussing the results. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was funded by APIS-GENE, CIFRE 2021/0776.

Availability of data and materials

The data are owned and managed by Meat and Livestock Australia and Sheep Genetics and access to the data can be negotiated by request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 1 March 2024 Accepted: 3 September 2024

Published online: 30 September 2024

References

- Meat & Livestock Australia. Fast facts : Australia's sheepmeat industry; 2023. https://www.mla.com.au/globalassets/mla-corporate/prices--markets/documents/trends--analysis/fast-facts--maps/mla_sheep-fast-facts-2023_300523.pdf. Accessed 6 Feb 2023.
- Swan AA, Brown DJ, van der Werf JHJ. Genetic variation within and between subpopulations of the Australian Merino breed. *Anim Prod Sci*. 2015;56:87–94.
- Gurman PM, Swan AA, Boerner V. Use of genomic data to determine breed composition of Australian sheep. *Proc Assoc Adv Anim Breed Genet*. 2017;22:341–4.
- Swan AA, Banks RG, Brown DJ, Chandler HR. An update on genetic progress in the Australian sheep industry. *Proc Assoc Adv Anim Breed Genet*. 2017;22:365–8.
- Brown DJ, Swan AA, Boerner V, Li L, Gurman PM, McMillan AJ. Single-Step Genetic Evaluations in the Australian Sheep Industry. In: Proceedings of the 11th world congress on genetics applied to livestock production: 11–16 February 2018; Auckland; 2018.
- Meat & Livestock Australia. The transitioning Australian sheep flock—where have we come from ? Where are we now ? Meat & Livestock Australia; 2015. <https://www.mla.com.au/prices-markets/market-news/2015/the-transitioning-australian-sheep-flock-where-have-we-come-from-where-are-we-now/>. Accessed 6 Feb 2023.
- Mortimer SJ, Hatcher S, Fogarty NM, van der Werf JHJ, Brown DJ, Swan AA, et al. Genetic parameters for wool traits, live weight, and ultrasound carcass traits in Merino sheep. *J Anim Sci*. 2017;95:1879–91.
- Dominik S, Swan AA. Genetic and phenotypic parameters for reproduction, production and bodyweight traits in Australian fine-wool Merino sheep. *Anim Prod Sci*. 2016;58:207–12.
- Cloete SWP, Schoeman SJ, Coetzee J, de Morris JV. Genetic variances for liveweight and fleece traits in Merino, Dohne Merino and South African Meat Merino sheep. *Aust J Exp Agric*. 2001;41:145–53.
- Casey AE, Wilson BCD. Dohne Ram breeders manual. <https://dohne.com.au/wp-content/uploads/2016/08/THE-DOHNE-IN-AUSTRALIA.pdf>. Accessed 6 Feb 2023.
- Sheep genetics. Dohne Index—a ram breeder's guide. Sheep genetics; 2022. <https://www.sheepgenetics.org.au/globalassets/sheep-genetics/getting-started/sheep-genetics--asbvs-and-indexes/dohne-indexes-2022.pdf>. Accessed 6 Feb 2023.
- Nel C, Gurman P, Swan A, van der Werf J, Snyman M, Dzama K, et al. The genomic structure of isolation across breed, country and strain for important South African and Australian sheep populations. *BMC Genomics*. 2022;23:23.
- Brøndum RF, Rius-Vilarrasa E, Strandén I, Su G, Guldbandsen B, Fikse WF, et al. Reliabilities of genomic prediction using combined reference data of the Nordic Red dairy cattle populations. *J Dairy Sci*. 2011;94:4700–7.
- Jónás D, Ducrocq V, Fritz S, Baur A, Sanchez M-P, Croiseau P. Genomic evaluation of regional dairy cattle breeds in single-breed and multi-breed contexts. *J Anim Breed Genet*. 2017;134:3–13.
- Moghaddar N, Swan AA, van der Werf JH. Comparing genomic prediction accuracy from purebred, crossbred and combined purebred and crossbred reference populations in sheep. *Genet Sel Evol*. 2014;46:58.
- van den Berg I, MacLeod IM, Reich CM, Breen EJ, Pryce JE. Optimizing genomic prediction for Australian Red dairy cattle. *J Dairy Sci*. 2020;103:6276–98.
- Zhou L, Heringstad B, Su G, Guldbandsen B, Meuwissen THE, Svendsen M, et al. Genomic predictions based on a joint reference population for the Nordic Red cattle breeds. *J Dairy Sci*. 2014;97:4485–96.
- de las Heras-Saldana S, Gurman PM, Swan AA, Brown DJ. Genetic parameters and lambda values for post-weaning production traits in Merino sheep. *Proc Assoc Adv Anim Breed Genet*. 2023;25:318–21.
- Aguilar I, Misztal I, Tsuruta S, Legarra A, Huiyu Wang. PREGSF90—POSTGSF90: computational tools for the implementation of single-step genomic selection and genome-wide association with ungenotyped individuals in BLUPF90 programs. In: Proceedings of the 10th world congress on genetics applied to livestock production: 18–22 August 2014; Vancouver. 2014.
- Browning BL, Tian X, Zhou Y, Browning SR. Fast two-stage phasing of large-scale sequence data. *Am J Hum Genet*. 2021;108:1880–90.
- Baglama J, Reichel L, Lewis BW. Fast truncated singular value decomposition and principal components analysis for large dense and sparse matrices; 2022. <https://CRAN.R-project.org/package=irlba>. Accessed 6 Feb 2023.
- Hudson RR, Slatkin M, Maddison WP. Estimation of levels of gene flow from DNA sequence data. *Genetics*. 1992;132:583–9.
- Bhatia G, Patterson N, Sankararaman S, Price AL. Estimating and interpreting F_{ST} : the impact of rare variants. *Genome Res*. 2013;23:1514–21.
- VanRaden PM, Van Tassell CP, Wiggans GR, Sonstegard TS, Schnabel RD, Taylor JF, et al. Invited review: reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *J Dairy Sci*. 2009;92:16–24.
- Hayes BJ, Bowman PJ, Chamberlain AJ, Goddard ME. Invited review: genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. *J Dairy Sci*. 2009;92:433–43.
- Legarra A, Reverter A. Semi-parametric estimates of population accuracy and bias of predictions of breeding values and future phenotypes using the LR method. *Genet Sel Evol*. 2018;50:53.
- Quaas RL. Additive genetic model with groups and relationships. *J Dairy Sci*. 1988;71:1338–45.

28. Legarra A, Christensen OF, Vitezica ZG, Aguilar I, Misztal I. Ancestral relationships using metafounders: finite ancestral populations and across population relationships. *Genetics*. 2015;200:455–68.
29. Meyer K, Swan AA. "Metafounders" to model base populations in genomic evaluation for multi-breed sheep data. *Proc Assoc Adv Anim Breed Genet*. 2019;23:27–30.
30. Bradford HL, Masuda Y, VanRaden PM, Legarra A, Misztal I. Modeling missing pedigree in single-step genomic BLUP. *J Dairy Sci*. 2019;102:2336–46.
31. Kluska S, Masuda Y, Ferraz JBS, Tsuruta S, Eler JP, Baldi F, et al. Metafounders may reduce bias in composite cattle genomic predictions. *Front Genet*. 2021;12: 678587.
32. Kudinov AA, Koivula M, Aamand GP, Strandén I, Mäntysaari EA. Single-step genomic BLUP with many metafounders. *Front Genet*. 2022;13:1012205.
33. Kudinov AA, Mäntysaari EA, Aamand GP, Uimari P, Strandén I. Metafounder approach for single-step genomic evaluations of Red Dairy cattle. *J Dairy Sci*. 2020;103:6299–310.
34. Garcia-Baccino CA, Legarra A, Christensen OF, Misztal I, Pocrnic I, Vitezica ZG, et al. Metafounders are related to F_{st} fixation indices and reduce bias in single-step genomic evaluations. *Genet Sel Evol*. 2017;49:34.
35. Sorensen DA, Kennedy BW. The use of the relationship matrix to account for genetic drift variance in the analysis of genetic experiments. *Theor Appl Genet*. 1983;66:217–20.
36. Legarra A, Bermann M, Mei Q, Christensen OF. Redefining and interpreting genomic relationships of metafounders. *Genet Sel Evol*. 2024; 56(1):34–40.
37. Gilmour AR, Cullis BR, Welham SJ, International V, Hempstead H, Thompson R. ASReml-SA. User guide release 4.2 functional specification. Hemel Hempstead: VSN International Ltd; 2022.
38. Brown DJ, Huisman AE, Swan AA, Graser H-U, Woolaston RR, Ball AJ, et al. Genetic evaluation for the Australian sheep industry. *Proc Assoc Adv Anim Breed Genet*. 2007;17:187–94.
39. Brown DJ, Tier B, Reverter A, Banks R, Graser HU. OMS: A multiple trait breeding value estimation program for genetic evaluation of sheep. *Wool Technol Sheep Breed*. 2000;48:285–97.
40. Brown DJ, Reverter A. A comparison of methods to pre-adjust data for systematic environmental effects in genetic evaluation of sheep. *Livest Prod Sci*. 2002;75:281–91.
41. Brown DJ, Atkins K, Huisman AE. Expression of body weight, fleece weight and fibre diameter in across flock genetic evaluation. *Proc Assoc Adv Anim Breed Genet*. 2005;16:84–87.
42. Masuda Y, VanRaden PM, Tsuruta S, Lourenco DAL, Misztal I. Invited review: unknown-parent groups and metafounders in single-step genomic BLUP. *J Dairy Sci*. 2022;105:923–39.
43. VanRaden PM. Efficient methods to compute genomic predictions. *J Dairy Sci*. 2008;91:4414–23.
44. Lourenco D, Tsuruta S, Aguilar I, Masuda Y, Bermann M, Legarra A, et al. 366. Recent updates in the BLUPF90 software suite. In: Proceedings of the 12th world congress on genetics applied to livestock production: 3–8 July 2022; Rotterdam; 2022.
45. Dzomba EF, Van Der Nest MA, Mthembu JNT, Soma P, Snyman MA, Chimonyo M, et al. Selection signature analysis and genome-wide divergence of South African Merino breeds from their founders. *Front Genet*. 2023;13: 932272.
46. Gurman PM, Swan AA, Boerner V, Brown DJ. Cross-validation of single step BLUP applied to terminal sire sheep in Australia. In: Proceedings of the 11th world congress on genetics applied to livestock production: 11–16 February 2018; Auckland; 2018.
47. van der Werf JHJ, Banks RG, Clark SA, Lee SJ, Daetwyler HD, Hayes BJ, et al. Genomic selection in sheep breeding programs. In: Proceedings the 10th world congress of genetics applied to livestock production: 18–22 august 2014; Vancouver; 2014.
48. Nel C, Gurman P, Swan A, van der Werf J, Snyman M, Dzama K, et al. Including genomic information in the genetic evaluation of production and reproduction traits in South African Merino sheep. *J Anim Breed Genet*. 2024;141:65–82.
49. Hidalgo J, Lourenco D, Tsuruta S, Bermann M, Breen V, Herring W, et al. Efficient ways to combine data from broiler and layer chickens to account for sequential genomic selection. *J Anim Sci*. 2023;101:skad177.
50. Wicki M, Raouf J, Legarra A. Effect of subdivision of the Lacaune dairy sheep breed on the accuracy of genomic prediction. *J Dairy Sci*. 2023;106:5570–81.
51. Oliveira HRD, McEwan JC, Jakobsen JH, Blichfeldt T, Meuwissen THE, Pickering NK, et al. Across-country genomic predictions in Norwegian and New Zealand Composite sheep populations with similar development history. *J Anim Breed Genet*. 2022;139:1–12.
52. Macedo FL, Astruc JM, Meuwissen THE, Legarra A. Removing data and using metafounders alleviates biases for all traits in Lacaune dairy sheep predictions. *J Dairy Sci*. 2022;105:2439–52.
53. Macedo FL, Christensen OF, Astruc J-M, Aguilar I, Masuda Y, Legarra A. Bias and accuracy of dairy sheep evaluations using BLUP and SSGBLUP with metafounders and unknown parent groups. *Genet Sel Evol*. 2020;52:47.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

5. Etude du progrès génétique dans le cadre d'une déconnexion entre deux populations originellement connectées

Résumé

Le progrès génétique des programmes de sélection dépend fortement de la taille des populations de référence et de l'apparentement entre les populations de référence et les candidats à la sélection. L'agriculture alternative peut conduire des exploitations à se détacher du schéma conventionnel pour former un schéma distinct, en particulier dans l'élevage ovin biologique pour lequel l'interdiction des hormones rend difficile l'utilisation de l'insémination artificielle. Ces exploitations « bio » sont, pour l'instant, autorisées à se fournir en reproducteurs du programme de sélection conventionnel, mais ces échanges devraient être interdits dans les années à venir. Nous pouvons donc imaginer que le programme de sélection biologique pourrait être amené à se détacher du schéma conventionnel qui, lui, est fortement tributaire de l'utilisation de l'insémination artificielle. Or, ces potentielles séparations en plusieurs sous-populations plus petites pourraient diminuer le progrès génétique. L'objectif de ce chapitre est donc 1) d'examiner, sur la base de simulations stochastiques, l'impact d'une telle séparation et 2) d'évaluer dans quelles mesures l'évaluation combinée vs séparée des deux sous-populations est plus avantageuse. Nous avons simulé un programme de sélection, inspiré d'un programme laitier mais applicable à différentes espèces, de deux tailles initiales différentes avec 5 400 (10 800) femelles accouplées à 90 (180) mâles et un caractère d'héritabilité 0.30. Nous avons simulé une population initiale déjà sélectionnée depuis plusieurs générations non chevauchantes (G-9 à G-1). Ensuite, pour les 11 derniers cycles de sélection (G1 à G11), la population a été soit maintenue en tant que population unique (scénario « NoSep » qui était le scénario témoin), soit divisée en deux sous-populations avec différents ratios : 50/50, 60/40, 70/30, 80/20 et 90/10. Nous avons étudié 3 scénarios dans lesquels la population était séparée : CE (séparation et évaluation commune), SE (séparation et évaluation séparée), NoSel (séparation et sélection aléatoire des mâles reproducteurs). Nous avons étudié l'évolution de la divergence des populations (F_{st}), la précision des prédictions génomiques, le progrès génétique et le taux de consanguinité au fil des générations. Nous avons observé une divergence génétique plus rapide dans le cas d'une séparation déséquilibrée et d'une évaluation séparée (F_{st} en G11 de 0.134 pour le ratio 90/10 scénario SE). L'évaluation séparée a significativement détérioré la précision et le gain génétique de la plus petite population (précision minimale de 0.53 et perte maximale de 16,6 % de gain génétique par génération pour le ratio 90/10 avec 5 400 femelles) tandis que la précision et le gain génétique de la population la plus grande n'étaient pas impactés. Le gain génétique de la plus petite population était aussi détérioré (bien que dans une moindre mesure) avec l'évaluation combinée, lorsque le ratio de séparation était très déséquilibré (perte de gain génétique de 14,3 % pour le ratio 90/10 avec 5 400 femelles).

Study of genetic progress in the context of disconnection between two originally connected populations

M. Wicki^{1,2*}, A. Legarra³, J. Raoul^{1,2}

¹INRAE, INP, UMR 1388 GenPhySE, F-31326 Castanet-Tolosan, France

²Institut de l'Élevage, Castanet-Tolosan 31321, France

³Council on Dairy Cattle Breeding, Bowie, MD 20716, USA

E-mail addresses:

MW: marine.wicki@inrae.fr

JR: jerome.raoul@inrae.fr

AL: andres.legarra@uscddb.com

Abstract

Genetic progress of breeding programs is highly dependent on the size of reference populations and the relatedness between reference populations and selection candidates. Alternative (e.g. organic) farming may lead to farms breaking away from the conventional scheme to form a distinct breeding scheme, especially in organic sheep farming where the ban on hormones makes the use of artificial insemination difficult. However, these potential splits of the population into several smaller subpopulations could decrease genetic progress. Therefore, the aim of our study was to investigate, using stochastic simulations, the impact of such separation. We simulated a breeding program inspired by a dairy program but applicable to different species. We simulated two different initial population sizes with 5,400 (10,800) females mated to 90 (180) males and a trait of heritability 0.30. This population was selected for several discrete generations (G-9 to G-1). Then, for the 11 last cycles of selection, the population was either maintained as a unique population (scenario “NoSep” which was the reference scenario) or split into two subpopulations with different ratios: 50/50, 60/40, 70/30, 80/20 and 90/10. We studied 3 scenarios in which the population got split: CE (separation and Common Evaluation), SE (separation and Separate Evaluation), NoSel (Separation and No Selection). We studied the evolution of differentiation of populations (F_{st}), accuracy of predictions, genetic progress and rate of inbreeding over generations. We observed a faster genetic divergence in the case of unbalanced split and separate evaluation (F_{st} in G11 equal to 0.134 for ratio 90/10 scenario SE). The separate evaluation had a significant, negative effect on both accuracy and genetic gain of the smallest population (minimal accuracy of 0.53 and maximal loss of 16.6% for ratio 90/10 with 5,400 females) whereas accuracy and genetic gain of the largest population were not impacted. Combining the evaluations led to smaller but still significant deterioration of the genetic gain of the smallest population when the ratio was very unbalanced (loss of genetic gain of 14.3% for ratio 90/10 with 5,400 females).

Introduction

Genomic selection accuracy depends on numerous factors, including in particular the size of the reference population. Numerous studies have shown that the greater the number of phenotyped animals, the greater the accuracy of genomic predictions (Daetwyler et al., 2008; Liu et al., 2011). Thus, in the context of limited populations sizes, studies have looked at combined evaluations between several populations, with the aim of increasing the reference populations size. However, these combined evaluations lead to variable results depending on the degree of differentiation and connectedness between populations (Moghaddar et al., 2014; van den Berg et al., 2020), and has proved beneficial in the case of genetically close or related populations (Brøndum et al., 2011; Lund et al., 2011). The greater the relatedness between the populations, the greater the gain in accuracy (Zhou et al., 2014).

However, for various reasons, some populations diverge into several subpopulations. Cases of split of populations are abundant in livestock: breeds of pigs, e.g. with different lines issued from ancestral Landrace, Piétrain, or Large White; breeds of sheep, with several Merino or Texel populations; breeds of beef cattle, with e.g. European and North American Charolais; breeds of dairy cattle, with initial divergence of Holstein or Brown Swiss followed by more recent joining; and so on. Generally, the history of these splits and rejoins of population is only partly understood, and pedigrees do not go that far back in time.

One example of a sub-divided population that is known in detail is the Lacaune dairy sheep. This breed split into two subpopulations, each linked to a breeding company, in the 1970s. Since then, the two subpopulations have no longer been connected but are still subject to a joint evaluation (Wicki et al., 2023).

In several countries and species, the use of synthetic hormones for reproductive purposes in organic farming is forbidden (Laclef et al., 2023). In France, this ban leads to stopping the use of artificial insemination by dairy sheep farmers who adopt organic farming. (Laclef et al., 2022). In addition, European regulations prohibit organic farmers from sourcing breeding stock from conventional farms. The current exemption, which allows breeders to source conventional livestock for their replacement, will end in 2035 (Médale and Penvern, 2024). This will create a split of the French dairy sheep population. Some other examples of split populations are for physiological reasons. In Atlantic salmon, different populations originating from the same ancestral population have been separated into 4 subpopulations, still selected for the same objective but with no connection (Ødegård et al., 2014).

The aim of our study is to quantify the potential losses, mainly in terms of genetic gain, due to the subdivision of a population into two lines (i.e. subpopulations). Using a stochastic simulation model, we simulate the disconnection of two subpopulations from an original population to address the following questions: 1) What is the effect of the split of the population on genetic gain? 2) Is genetic gain affected by balanced or unbalanced split? 3) Which evaluation, joint or individual, leads to the highest accuracy and genetic gains? 4) Do both selection and evaluation strategy affect the subpopulations' divergence speed?

Materials and methods

To assess the impact of population subdivision on the effectiveness of breeding programs, we adapted a stochastic simulation model from Raoul et al. (2017), coded in Fortran and using the NAG Fortran library [the Numerical Algorithms Group (NAG), Oxford, UK]. This model is briefly described hereafter and additional information is given in Supplementary Material S1.

General overview of simulations

The founder population was randomly distributed into flocks. The trait was expressed only in females. Individual phenotypes of females were simulated by adding random effects (year, flock, year*flock and residual effects) to True Breeding Value (TBV). The magnitude of residual effect was fitted to obtain a heritability of 0.3. Selection of males was organized using Estimated Breeding Values (EBVs), estimated at each generation based on simulated phenotypes, pedigree (and genotypes if available). The Blupf90 software (Miszta et al., 1994) was used to run the genetic evaluation based on BLUP or on single step GBLUP.

The population was selected for 8 non-overlapping selection generations: 4 generations of pedigree-based selection, from G-8 to G-5, to set up the reference population for genomic selection and then 4 generations of genomic selection, from G-4 to G-1. Then, we applied 4 different designs, that diverged according to the population structure and the genomic evaluation, from G0 to G11:

- NoSep: “No Separation” of the population, selection within the whole population
- CE: (“Combined Evaluation”) separation of the populations, combined genomic evaluation of both subpopulations, selection within populations
- SE: (“Separate Evaluation”) separation of the populations, separate genomic evaluation of each subpopulation, selection within populations

- NoSel: separation of the populations, combined genomic evaluation of both subpopulations, “No Selection” (actually random choice of males).

The different steps of the simulation are described in Figure 1.

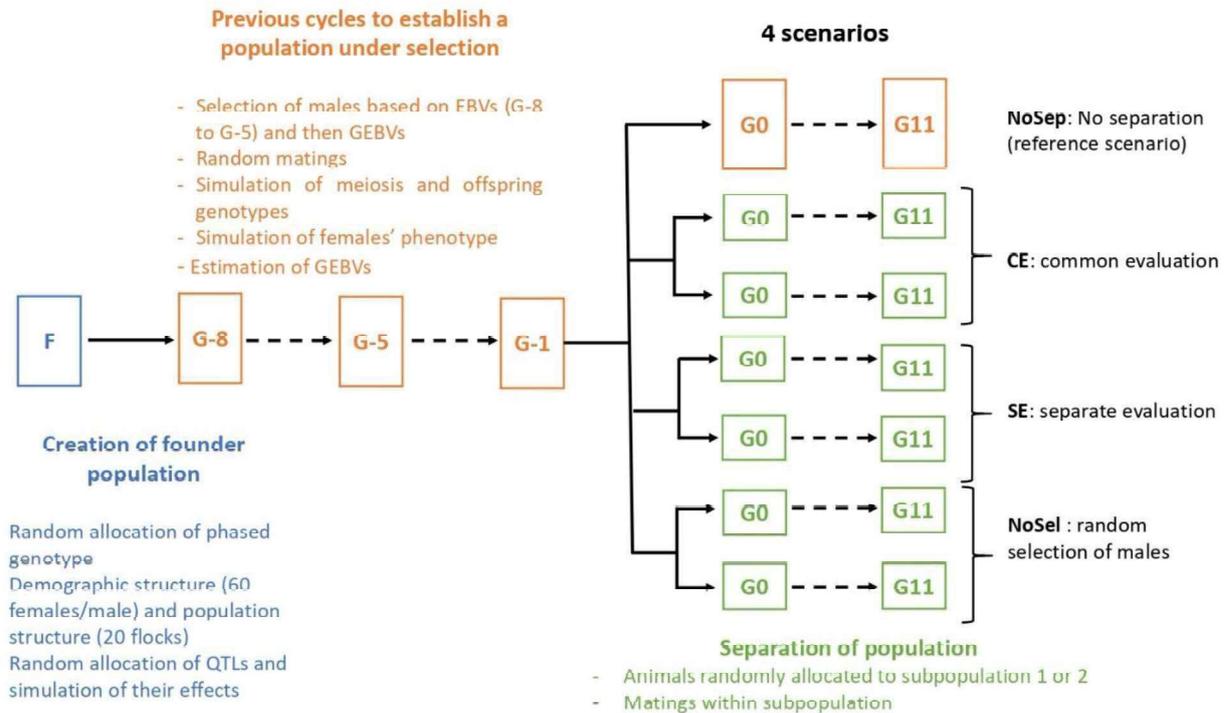


Figure 1. General overview of the simulation steps in the example of the separation ratio 50/50.

Genetic architecture of the selected trait

For each replicate, 2,000 among 11,816 genomes were randomly selected from real 50K phased genotypes of Lacaune dairy sheep. The genomes of each individual in the founder population were formed, for each of the 26 autosomal chromosomes in sheep, by random selection of two chromosomes from the 4000 available. We simulated the genetic architecture of a single trait, where 1,000 markers were randomly selected, assigned as QTLs and then “masked” from the marker genotypes files. The QTL effects were drawn from a normal distribution and individual TBVs were calculated according to genotypes at QTLs, assuming additivity. QTL effects were then scaled to obtain a genetic standard deviation of 1 in the founder population.

Mating, reproduction and selection

To assess the sensitivity of losses of genetic gains to population sizes, we simulated two different population sizes: a population of 5,490 individuals per generation (5,400 females and

90 males) and a population of 10,980 individuals per generation (10,800 females and 180 males) per generation. Each animal was used only once and culled in the following generation. In each selection generation, 5,400 (or 10,800) females were produced. All females were used as breeding females and randomly mated to 90 (respectively 180) breeding males, representing a ratio of 60 females per male. Each dam gave birth to 2 progenies: one male and one female. The females were assigned to the same flock than their dam. Among the 5,400 (or 10,800) young males, 600 (1,200) were randomly selected as candidates (and genotyped from G-5). Then, 90 (or 180) males were selected based on parents average EBVs (until G-4), then on their GEBV at birth for subsequent generations. If selected, the males went to a pool of artificial insemination males and then were randomly mated to the females, regardless of their flock. No control of inbreeding (e.g. avoid mating between relatives) was done. In scenarios in which each subpopulation was evaluated separately, all historical information (G-9 to G-1) is included in both evaluations but, starting at the split time, only pedigrees, phenotypes and genotypes of the corresponding subpopulation are added to the evaluation. For genomic selection, male candidates are genotyped for the simulated SNPs but not for the QTL.

Within each replicate, the 4 scenarios were ran starting from the same selected population G0. In the scenario “NoSep”, considered as “control” scenario, the population was not split. In all other scenarios, the population was split into two subpopulations: the flocks (and therefore the females) were randomly selected to be part of subpopulation 1 or 2. Similarly, the male candidates of G0 were randomly assigned to subpopulation 1 or 2 regardless of their birth flock. From that point on, the subpopulations evolved in parallel with no exchange. We simulated a split of the population with subpopulations sizes according to the ratios 50/50 (“equal”), or 60/40, 70/30, 80/20 and 90/10 (“unbalanced”). In the following, in the cases of unbalanced split, “subpopulation 1” will refer to the largest subpopulation and “subpopulation 2” to the smallest subpopulation. We simulated three scenarios with separated subpopulations. In the scenario “CE” (separate populations but common genomic evaluation), the genotypes and phenotypes of both subpopulations are included together in the evaluation. In the scenario “SE” (separate populations and evaluations), both evaluations included the common information (genotypic, phenotypic and pedigree) recorded before separation; but after separation, only pedigree, genotypes and phenotypes of animals of subpopulation 1 (respectively subpopulation 2) were included in evaluation 1 (respectively 2). Then, males of subpopulation 1 were selected based on their GEBVs from evaluation 1 and similarly for males of subpopulation 2. In the last scenario “NoSel” the breeding males were still assigned to their subpopulation but they were randomly chosen, i.e., not selected.

Statistics

The Wright's fixation index F_{st} is an indicator of the level of divergence. We estimate an overall F_{st} between two populations b and b' based on allele frequencies p_i across n loci, as $\widehat{F}_{st} =$

$$\frac{\frac{1}{n} \sum_i (p_i^{b'} - p_i^b)^2}{\frac{1}{n} \sum_i (p_i^{b'}(1-p_i^b) + p_i^b(1-p_i^{b'}))} \quad (\text{Bhatia et al., 2013}).$$

This statistic was computed from allele frequencies of females born at each generation. We computed it only for scenarios in which the population was separated – for the NoSep scenario, the value of F_{st} is 0. For comparison, we computed the expected value of F_{st} , based on demographic information, in the simple 50/50 NoSel scenario. In the case of equal size of populations, the F_{st} at generation t is $F_{st} = 1 - \left(1 - \frac{1}{2N_e}\right)^t$ (Walsh and Lynch, 2018, chapter 2) for $N_e = \frac{4N_m N_f}{N_m + N_f}$ (Gillespie, 2004, chapter 2), with N_e effective population size, N_m number of males and N_f number of females.

The accuracy of the genetic evaluation was computed as the correlation between GEBVs and TBVs of candidate males at birth. Genetic gain per generation was computed as the regression slope of the average TBV of females over a time interval between G7 and G11 (last 5 generations). In the same way, increase in pedigree inbreeding was computed as the regression slope of average pedigree inbreeding of animals born in the time interval G7 to G11. In the scenarios in which the population was separated, we computed accuracy, genetic gain and pedigree inbreeding increase within each subpopulation.

Results

Differentiation of populations

Table 1 presents the final F_{st} values (average of the 30 replicates), in generation 11, for different scenarios and separation ratios, with a maximum standard deviation below 0.01 within each cell. First, we observed very little variation in the values within scenarios and between replicates. We observe very low values of F_{st} for the scenario “NoSel” in comparison with the two scenarios with selection: on average 0.048 and 0.024 for the scenarios with 5,400 and 10,800 females per generation respectively. We can also see that, for all the separation ratios, the values for the scenario “CE” are slightly greater than those of scenario “SE”: on average 0.076 against 0.081 for the scenarios with 5,400 females per generation and 0.038 against 0.042 for the scenarios with 10,800 females per generation. We see greater F_{st} values in the case of

unbalanced ratios of separation: on average 0.036 for the separation ratio 50/50 against 0.088 for the ratio 90/10.

Figure 2 shows the evolution over generations of F_{st} values (mean of the 30 replicates) between the two subpopulations in the scenario with 5,400 females per generation and the separation ratio of 80/20. We can see a linear increase of the F_{st} values, with the slope depending on the evaluation method and the presence of selection. Therefore, the divergence speed is greater with selection (as expected) and even more if the evaluation is separated. This result holds regardless of the population size and the separation ratio.

Considering the size effect of the population, we can see that, globally, all the values for scenarios with 10,800 females per generation are divided by 2 as compared to the values of scenarios with 5,400 females per generation: 0.038 against 0.076, 0.042 against 0.081 and 0.024 against 0.048 for the scenarios “CE”, “SE” and “NoSel” respectively. This is also as expected.

The expected F_{st} values based on drift for the NoSel scenario, 50/50 ratio, are 0.028 and 0.014 for 5,400 and 10,800 females respectively. These values agree very well with results in Table 1.

Separation ratio	Nb of dams per 5,400 generation			10,800		
	CE	SE	NoSel	CE	SE	NoSel
50/50	0.054	0.059	0.032	0.023	0.029	0.016
60/40	0.056	0.061	0.034	0.028	0.030	0.017
70/30	0.063	0.068	0.038	0.032	0.035	0.019
80/20	0.079	0.085	0.050	0.040	0.044	0.025
90/10	0.124	0.134	0.085	0.067	0.072	0.044

CE = Common evaluation, SE = Separated evaluation, NoSel = No selection.

Table 1. F_{st} values (mean of 30 replicates) between the two subpopulations depending on separation ratio, evaluation method and population size. The standard deviations were all below 0.01.

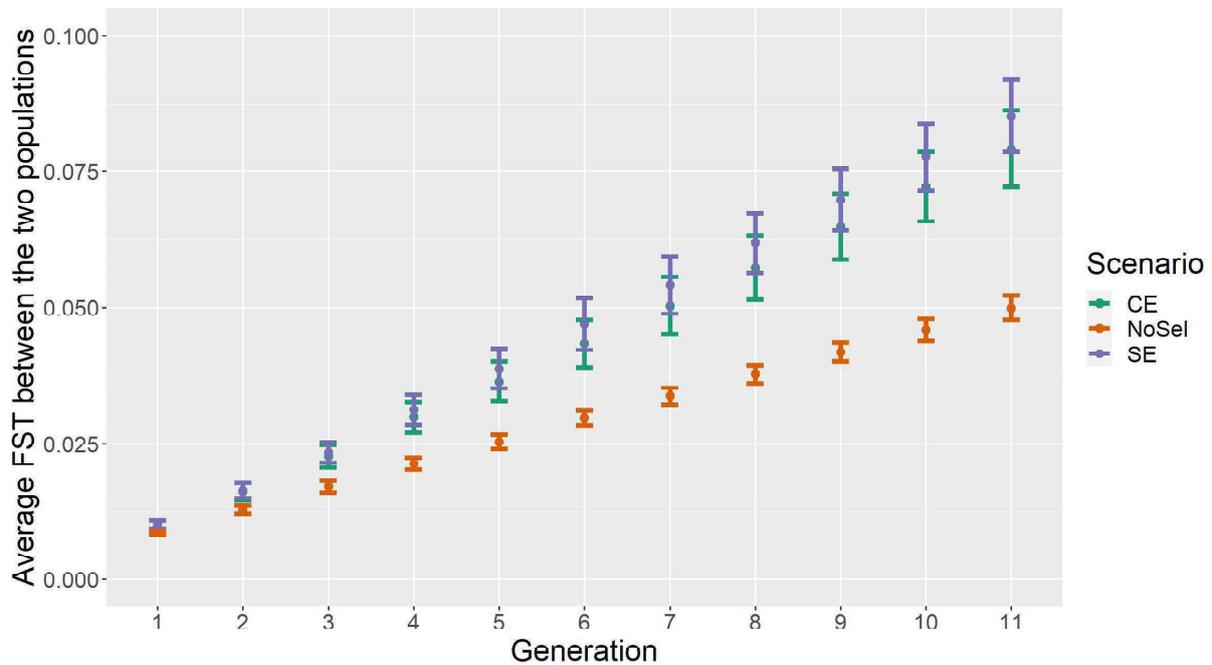


Figure 2. Evolution of mean F_{st} values (30 replicates) between subpopulations over generations and according to evaluation method for the scenario 5,400 females per generation and separation ratio of 80/20. CE = Common evaluation, SE = Separated evaluation, NoSel = No selection.

Accuracy

Figure 3 shows the evolution over generations of the GEBV accuracy at birth of candidate males for the scenario with 5,400 females and the separation ratio of 80/20. Accuracy fluctuates slightly from one generation to the next but is globally stable over the longer term for the scenarios with selection (from 0.57 at G0 to 0.59 at G11), while it slowly increases for the scenario “NoSel”, from 0.56 at G0 to 0.65 at G11.

Table 2 presents the accuracy (mean of the 30 replicates) for candidate males of the last generation G11, depending on evaluation method, separation ratio and population size. The values were slightly variable between replicates (standard deviations below 0.05). The mean accuracy at G11 ranges between 0.53 for the smallest population within the scenario “SE”, 90/10 with 5,400 females; and 0.68 for the largest population within the same scenario, 90/10, 10,800 females.

We can see a difference (statistically significant, $p < 0.05$) between the scenarios with selection (NoSep, CE and SE) and the scenario without selection (NoSel) for which we observe the highest accuracies: on average 0.66 and 0.65 for population 1 and 2 respectively.

Between the scenarios with selection (NoSep, CE and SE), with a population size of 10,800 females per generation, we noticed an effect of the method of evaluation in the sense of NoSep more accurate than CE, in turn more accurate than SE.

Still when comparing scenarios with selection (NoSep, CE and SE), but with a population size of 5,400 females per generation, we observed a decrease in accuracy of population 2 for scenario SE compared to the other scenarios but this difference was only significant for ratios 60/40 and 90/10.

Across all the ratios and for both population sizes (5,400 and 10,800), the accuracy was constant for the largest population (population 1) either in the case of a combined or separate evaluation. Nor was it affected for the smallest population (population 2) in the case of a combined evaluation.

Separati on ratio	Number of dams per generati on	Scenario						
		NoSep	CE_pop 1	CE_pop 2	SE_pop 1	SE_pop 2	NoSel_ pop1	NoSel_ pop2
50/50	5,400	0.599	0.588	0.596	0.570	0.585	0.658	0.641
	10,800	0.622	0.621	0.607	0.602	0.615	0.670	0.681
60/40	5,400	0.617	0.609	0.591	0.583	0.567	0.658	0.654
	10,800	0.625	0.623	0.623	0.620	0.595	0.676	0.677
70/30	5,400	0.595	0.598	0.595	0.599	0.576	0.657	0.662
	10,800	0.624	0.614	0.625	0.612	0.587	0.670	0.681
80/20	5,400	0.604	0.599	0.585	0.583	0.576	0.663	0.643
	10,800	0.625	0.621	0.618	0.612	0.584	0.679	0.675
90/10	5,400	0.609	0.601	0.567	0.607	0.533	0.646	0.619
	10,800	0.624	0.620	0.624	0.618	0.58	0.684	0.659

CE = NoSep = No separation, Common evaluation, SE = Separated evaluation, NoSel = No selection, Pop1 = biggest population, Pop2 = smallest population.

Table 2. Accuracy (correlation between GEBVs and TBVs) (mean and standard deviation between 30 replicates) of males born in the last generation depending on scenarios, separation ratio and population size.

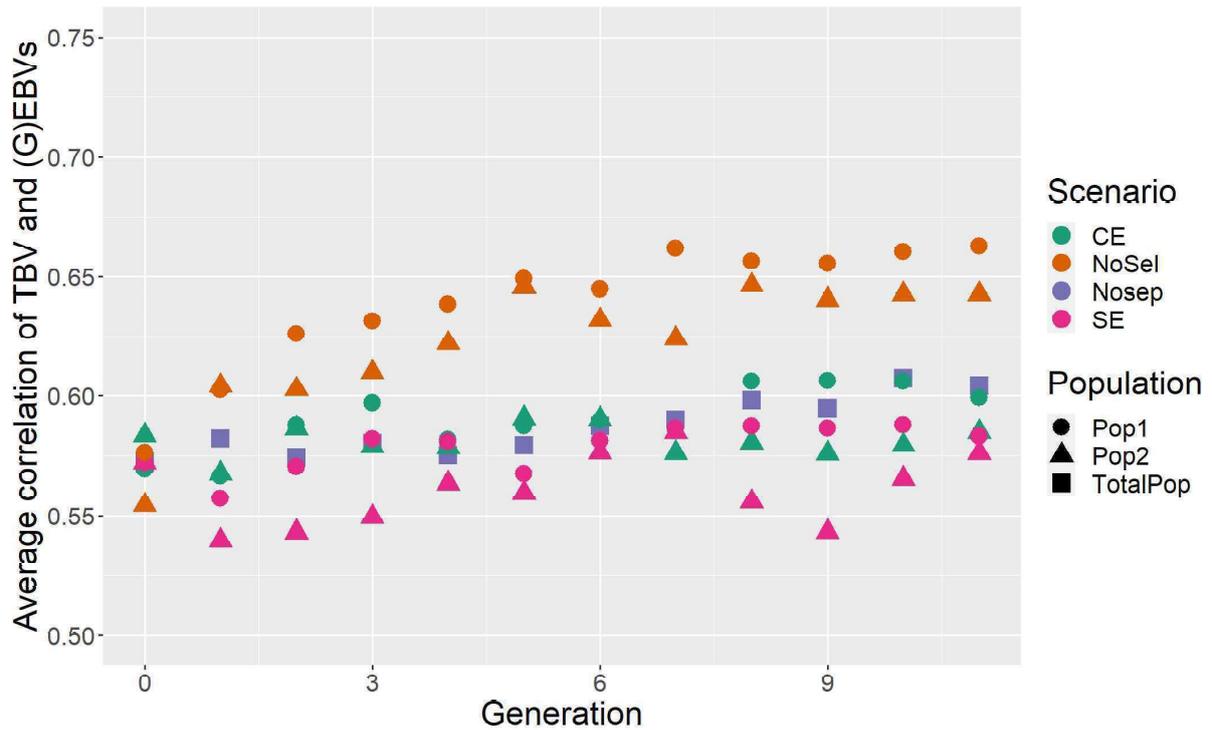


Figure 3. Evolution of accuracy (correlation between GEBVs and TBVs) (mean of 30 replicates) of candidate males over generations and according to evaluation method, for the scenario 5,400 females and separation ratio of 80/20. CE = Common evaluation, SE = Separated evaluation, NoSel = No selection, NoSep = No separation, Pop1 = largest population, Pop2 = smallest population, TotalPop = population without separation.

Genetic gain

Figure 4 shows the evolution of the average TBV of the females at each generation for the scenario with 5,400 females and separation ratio 80/20. This figure confirms, as expected, the absence of genetic progress in the scenario “NoSel”. For the scenarios with selection, we can detect small differences in the genetic gain between scenarios and populations. We observe the highest genetic gain, computed as the average regression slope of TBVs over the last 5 generations and between the 30 replicates, for the scenario “NoSep” with 0.417 ± 0.032 genetic standard deviations. The genetic gain of population 2 (the smallest population after the split) is always lower than the one of population 1 (the largest): 0.416 ± 0.032 for population 1 against 0.389 ± 0.046 for population 2 for the scenario “CE”, and 0.401 ± 0.026 for population 1 against 0.372 ± 0.056 for population 2 for the scenario “SE”. Regarding the effect of a joint versus separate genetic evaluation, the scenario “CE” shows higher genetic gain than the scenario “SE”. For the largest population (1), the scenario “CE” gets very similar results to the total population in scenario “NoSep”.

Table 3 shows the genetic gain per generation from G7 to G11 for the reference scenario “NoSep”. For all the other scenarios, the genetic gain is expressed as percentage of the reference genetic gain (“NoSep”). In most cases, we obtain genetic gain below 100%, therefore the separation of the population has a negative impact on the final genetic gain. For almost all ratios and for both population sizes (5,400 and 10,800), this genetic gain was much smaller for population 2 in scenario SE. The largest loss of genetic gain (16.6%) is obtained in the case of the ratio 90/10 and 5,400 females for scenario SE_pop2. In the particular case of balanced split (ratio 50/50), as expected, we did not observe a significant difference in genetic gain for one of the populations.

For the most unbalanced ratios, 80/20 and 90/10, the genetic gain of the smallest population was also much smaller in the case of scenario CE. The biggest loss of genetic gain in this scenario, 14.3%, is observed for the ratio 90/10 and population size of 5,400 females per generation.

For any of the unbalanced ratios and population sizes, we did not observe large losses of genetic gain for the largest population (population 1), either with a combined or separate evaluation.

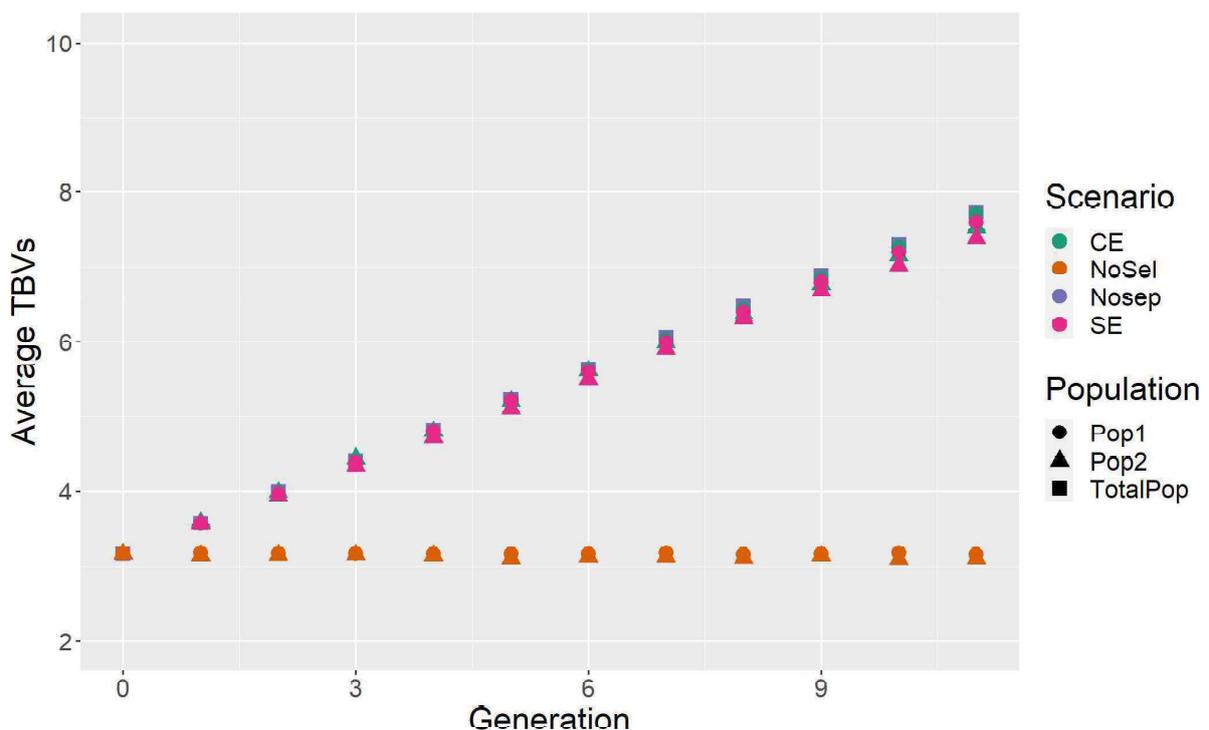


Figure 4. Evolution of average TBV (mean of 30 replicates) of young females over generations, according to evaluation method for the scenario 5,400 females per generation and separation

ratio of 80/20. CE = Common evaluation, SE = Separated evaluation, NoSel = No selection, NoSep= No separation, Pop1 = largest population (80%), Pop2 = smallest population (20%), TotalPop = population without separation.

Separation ratio	Number of dams per generation	Scenario				
		NoSep	CE_pop1	CE_pop2	SE_pop1	SE_pop2
50/50	5,400	0.404	96.7%	96.7%	93.9%	94.8%
	10,800	0.420	98.7%	98.6%	94.3%	96.1%
60/40	5,400	0.417	100%	97.8%	96.9%	96.2%
	10,800	0.431	99.8%	97.8%	97.9%	95.6%
70/30	5,400	0.414	99.5%	96.4%	99.0%	92.8%
	10,800	0.431	98.8%	99.5%	98.6%	97.0%
80/20	5,400	0.417	99.8%	92.6%	96.2%	89.2%
	10,800	0.411	99.4%	97.9%	99.3%	92.3%
90/10	5,400	0.406	102%	85.7%	102%	83.4%
	10,800	0.431	99.5%	93.0%	98.8%	91.6%

NoSep = No separation, CE = Common evaluation, SE = Separated evaluation, Pop1 = biggest population, Pop2 = smallest population.

Table 3. Genetic gain as percentage of the reference genetic gain (expressed in genetic standard deviation per generation, scenario “NoSep”) depending on scenarios, separation ratio and population size.

Evolution of inbreeding

Table 4 shows the rates of pedigree inbreeding (increase per generation) from generation G 7 to 11 for a population size of 5,400 females per generation. The results for the population size of 10,800 females per generation are not presented here, but they are roughly half the results of the population size of 5,400 females per generation.

We observed a significant effect of selection on the rate of pedigree inbreeding with a faster increase in the presence of selection (on average $0.005 \pm 1.4 \times 10^{-4}$ per generation) than without selection (on average $0.004 \pm 2.2 \times 10^{-4}$ per generation).

For the ratios 50/50, 60/40 and 70/30 we observed differences between scenario NoSep and all other scenarios. Indeed, the inbreeding increased more quickly in the case of separated

populations than in the scenario NoSep: for instance, $0.004 \pm 8.1 \times 10^{-5}$ for scenario with separation against $0.002 \pm 8.1 \times 10^{-5}$ for the scenario NoSep in the case of the ratio 50/50.

At the opposite, for ratios 80/20 and 90/10, the increase in inbreeding was not significantly different for population 1 to the scenario NoSep (on average $0.003 \pm 1.7 \times 10^{-4}$ and $0.002 \pm 3.7 \times 10^{-4}$ for ratios 80/20 and 90/10 respectively). Nevertheless, the increase in inbreeding was significantly faster for population 2 (on average $0.010 \pm 1.7 \times 10^{-4}$ and $0.016 \pm 3.7 \times 10^{-4}$ for ratios 80/20 and 90/10 respectively).

Finally, for none of the ratios did we observe any difference depending on the evaluation method.

Separation ratio	Scenario						
	NoSep	CE_pop1	CE_pop2	SE_pop1	SE_pop2	NoSel_p op1	NoSel_p op2
50/50	0.002	0.004	0.004	0.004	0.004	0.003	0.003
60/40	0.002	0.004	0.005	0.004	0.005	0.002	0.003
70/30	0.002	0.003	0.007	0.002	0.004	0.003	0.007
80/20	0.002	0.003	0.009	0.003	0.010	0.002	0.006
90/10	0.002	0.002	0.017	0.002	0.016	0.001	0.012

NoSep = No separation, CE = Common evaluation, SE = Separated evaluation, NoSel = No selection, Pop1 = biggest population, Pop2 = smallest population.

Table 4. Rate of inbreeding (average of 30 replicates) depending on evaluation method for a population size of 5,400 females per generation.

Discussion

Differentiation of populations

The effect of population size (and therefore separation ratio) is well known. In particular, for subpopulations of the same size with no exchanges, $F_{st} = 1 - \left(1 - \frac{1}{2Ne}\right)^t$ (Walsh and Lynch, 2018) with Ne effective population size and t number of generations since separation. This has also been shown in livestock species, e.g. in Australian sheep populations under selection (Al-Mamun et al., 2015).

The effect of the selection on the divergence speed between populations has already been studied. In particular, it has been shown that the greater the efficiency of selection, the

faster the change in allele frequencies, and therefore the faster the divergence of population (Falconer, 1960). Our results are consistent with this statement since we found faster divergence with selection than without selection. However, our results have highlighted that a combined evaluation reduces the speed of divergence for the same selection efficiency. Other studies have shown opposite results, with a reduction in population differentiation with selection. However, those studies focused on the particular case of natural selection or selection against deleterious variants (Tills, 1977); or selection in the aim of increasing the genetic diversity of the population (Willoughby et al., 2015). Lamkey and Lorenz (2014) found opposite results to ours in the case of maize populations under selection or not.

The ratio 50/50 with 10,800 females per generation gives F_{st} of 0.02, similar results to those calculated on real data between Lacaune populations (Wicki et al., 2023). Furthermore, through the different scenarios we found F_{st} values similar to values found in other livestock populations, suggesting that our scenarios mimic reasonably well real cases. Garcia-Baccino et al. (2017) found values ranging from 0.01 to 0.07 between the different dairy sheep breeds of the French and Spanish Pyrenees. Nel et al. (2022) found values between 0.08 and 0.12 between different lines of Australian Merino sheep and values between 0.04 and 0.08 between South-African Merino sheep lines. Kelleher et al. (2017) also found F_{st} values between different dairy and beef cattle breeds in Ireland ranging from 0.049 (between Limousin and Charolais breeds) to 0.165 (between Hereford and Jersey breeds).

Quality of genomic predictions, genetic gain and inbreeding

The fact that selection lowers the accuracy of genomic predictions agrees with other studies (Bijma, 2012; MacLeod et al., 2014). We did not observe any overall increase in accuracy over the generations, as it is often observed in real data: the reference populations get larger but the informativeness of older animals decreases, so a plateau is reached. On the other hand, combining reference populations increases the diversity of the reference population and thus its informativeness (Clark et al., 2012; Pszczola et al., 2012). The slight fluctuations in accuracy observed from one generation to the next can be explained by the small sample sizes studied, especially as accuracy computation is done on selected males only.

The difference in accuracy between population 1 and 2 when the evaluation is separated can be explained by the difference in reference population size, whose effect has already been shown by numerous studies (Habier et al., 2007; de Roos et al., 2009; Bastiaansen et al., 2012; Clark et al., 2012).

By comparing CE and SE scenarios, our study has shown that, for these population sizes and for a 10-generation divergence, combining evaluations is still beneficial in terms of accuracy. This, however, ignores GxG (epistasis, dominance) and GxE (genotype-environment interaction), the extent of which is largely unknown in livestock. Furthermore, we have shown that the more unbalanced the populations' size, the greater the gain in accuracy from separate to combined evaluation for the smaller population. This has also been observed on real data. The gain in accuracy from separate to combined genomic evaluation was smaller in Lacaune breed (Wicki et al., 2023) whose subpopulations are of similar size; than the one observed on Australian Dohne Merino breed when combining its evaluation to the Australian Merino's one (Wicki et al., 2024).

Since the same generation interval and selection intensity are applied, the observed differences in genetic gains between scenarios can be explained either by differences in accuracy or in genetic variance (according to the breeder's equation). Indeed, we have seen significant differences in accuracy for the smallest population in the case of separate evaluation, that can explain the smaller genetic gain obtained in the same case.

Furthermore, particularly in the case of unbalanced split, the small population sizes are likely to favor genetic drift in the smallest population. We did not find any significant difference in rate of inbreeding, either between the two sub-populations or between scenarios, that would justify the more moderate response to selection obtained in the smallest population. Therefore, we must assume that the differences in genetic gains observed between the two populations, particularly in the case of a separate evaluation, are due to differences in accuracy. Indeed, Elsen (2016) showed that heterogeneity in accuracy, particularly due to small effectives of candidates, lead to a loss of genetic gain compared to a selection with homogenous accuracies.

We should also point out that in our study, we considered that the phenotypes and genotypes accumulated prior to population separation remained accessible for the genetic evaluations of both subpopulations. Thus, even in the case of a separate evaluation, each evaluation benefits from the information accumulated prior to separation. However, we can imagine that in real cases this information may not be available to one or both subpopulations, and that the losses in accuracy and genetic gain will be greater (in the case of both combined and separate evaluations).

We have also assumed in our stud, that separation does not affect selection intensity, and that this intensity is kept constant in both subpopulations. However, it is likely that separation affects the economic balance of the breeding program, and therefore the organization of selection. In the case of a very unbalanced ratio, it would be difficult to maintain the original

selection intensities as the ratio genotyped candidates to selected sires might be lower. Consequences on population structure could also affect the accuracy of GEBV. For example, a sheep breeding program dedicated to organic farming should function without Artificial Insemination, which would lead to lower selection intensities and a reduction in size of half-sib families. The losses in genetic gains reported in this study are therefore probably underestimated for that particular case.

In our study, we considered a common selection objective after separation. Mulder et al. (2006) shown that if the selection objective varies (for example a selection on milk yield vs protein or fat content) between the two subpopulations (due to different economic objectives or to GxE interaction), a combined breeding program is preferable in the case of a genetic correlation between objectives greater than 0.61. On the contrary, in the case of a correlation below 0.61, separate schemes are preferable. Therefore, still in the example of a breeding program in organic farming, it would be relevant to consider if selection objectives are the same or not.

Conclusion

This study has shown that the split of a population into two subpopulations negatively affects genetic gain. A combined evaluation of the two subpopulations led to a slower divergence, between the two subpopulations, compared to separate evaluations. In the case of unbalanced split, the accuracy of genomic predictions and genetic gain of the smallest population were significantly impaired when we performed separate evaluations. On the contrary, in most cases, there was no damage when the evaluation was common. Thus, without incurring in any additional economic cost, combining evaluations may be a way of improving the efficiency of selection schemes. However, in the most unbalanced separations, the gains in accuracy brought by a joint evaluation was not sufficient to prevent the decrease in genetic gain in the smallest population.

Acknowledgments

This study was funded by Institut de l'Élevage (Paris, France) and APIS-GENE (Paris, France).

Conflict of interest disclosure

There are no conflicts of interests.

References

- Aguilar, I., I. Misztal, D.L. Johnson, A. Legarra, S. Tsuruta, and T.J. Lawlor. 2010. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *Journal of Dairy Science* 93:743–752. doi:10.3168/jds.2009-2730.
- Al-Mamun, H.A., S. A Clark, P. Kwan, and C. Gondro. 2015. Genome-wide linkage disequilibrium and genetic diversity in five populations of Australian domestic sheep. *Genet Sel Evol* 47:90. doi:10.1186/s12711-015-0169-6.
- Bastiaansen, J.W., A. Coster, M.P. Calus, J.A. van Arendonk, and H. Bovenhuis. 2012. Long-term response to genomic selection: effects of estimation method and reference population structure for different genetic architectures. *Genet Sel Evol* 44:3. doi:10.1186/1297-9686-44-3.
- van den Berg, I., I.M. MacLeod, C.M. Reich, E.J. Breen, and J.E. Pryce. 2020. Optimizing genomic prediction for Australian Red dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 103:6276–6298. doi:10.3168/jds.2019-17914.
- Bhatia, G., N. Patterson, S. Sankararaman, and A.L. Price. 2013. Estimating and interpreting F_{ST} : The impact of rare variants. *Genome Res.* 23:1514–1521. doi:10.1101/gr.154831.113.
- Bijma, P. 2012. Accuracies of estimated breeding values from ordinary genetic evaluations do not reflect the correlation between true and estimated breeding values in selected populations. *J Animal Breeding Genetics* 129:345–358. doi:10.1111/j.1439-0388.2012.00991.x.
- Brøndum, R.F., E. Rius-Vilarrasa, I. Strandén, G. Su, B. Guldbbrandtsen, W.F. Fikse, and M.S. Lund. 2011. Reliabilities of genomic prediction using combined reference data of the Nordic Red dairy cattle populations. *Journal of Dairy Science* 94:4700–4707. doi:10.3168/jds.2010-3765.
- Caballero, A. 2020. *Quantitative Genetics*. Cambridge University Press.
- Christensen, O.F., and M.S. Lund. 2010. Genomic prediction when some animals are not genotyped. *Genetics Selection Evolution* 42:2. doi:10.1186/1297-9686-42-2.

- Clark, S.A., J.M. Hickey, H.D. Daetwyler, and J.H. van der Werf. 2012. The importance of information on relatives for the prediction of genomic breeding values and the implications for the makeup of reference data sets in livestock breeding schemes. *Genet Sel Evol* 44:4. doi:10.1186/1297-9686-44-4.
- Curik, I., M. Ferenčaković, and J. Sölkner. 2017. Genomic dissection of inbreeding depression: a gate to new opportunities. *R. Bras. Zootec.* 46:773–782. doi:10.1590/S1806-92902017000900010.
- Daetwyler, H.D., B. Villanueva, and J.A. Woolliams. 2008. Accuracy of Predicting the Genetic Risk of Disease Using a Genome-Wide Approach. *PLoS ONE* 3:e3395. doi:10.1371/journal.pone.0003395.
- Elsen, J.M. 2016. Prediction of genetic gain in finite populations with heterogeneous predicted breeding values accuracies. *Animal Breeding and Genetics* 133:493–502.
- Falconer, D.S. 1960. *Introduction to Quantitative Genetics*. London: Oliver and Boyd.
- Garcia-Baccino, C.A., A. Legarra, O.F. Christensen, I. Misztal, I. Pocrnic, Z.G. Vitezica, and R.J.C. Cantet. 2017. Metafounders are related to F_{st} fixation indices and reduce bias in single-step genomic evaluations. *Genet Sel Evol* 49:34. doi:10.1186/s12711-017-0309-2.
- Gillepsie, J.H. 2004. *Population Genetics: A Concise Guide*. JHU press.
- Habier, D., R.L. Fernando, and J.C.M. Dekkers. 2007. The Impact of Genetic Relationship Information on Genome-Assisted Breeding Values. *Genetics* 177:2389–2397. doi:10.1534/genetics.107.081190.
- Kelleher, M.M., D.P. Berry, J.F. Kearney, S. McParland, F. Buckley, and D.C. Purfield. 2017. Inference of population structure of purebred dairy and beef cattle using high-density genotype data. *Animal* 11:15–23. doi:10.1017/S1751731116001099.
- Laclef, E., A. Lurette, P. Taillandier, P. Hassoun, S. Parisot, C. Allain, D. Portes, N. Debus, and E. González-García. 2023. Alternative hormone-free reproduction management of a dairy sheep flock disrupts the farm's annual feeding system calendar and its associated strategies. *Journal of Dairy Science* 106:4092–4107. doi:10.3168/jds.2022-22080.

- Lamkey, C.M., and A.J. Lorenz. 2014. Relative Effect of Drift and Selection in Diverging Populations within a Reciprocal Recurrent Selection Program. *Crop Science* 54:576–585. doi:10.2135/cropsci2013.07.0484.
- Legarra, A. O.F. Christensen, I. Aguilar, I. Misztal. 2014. Single Step, a general approach for genomic selection. *Livestock Science* 166: 54-65.
- Liu, Z., F.R. Seefried, F. Reinhardt, S. Rensing, G. Thaller, and R. Reents. 2011. Impacts of both reference population size and inclusion of a residual polygenic effect on the accuracy of genomic prediction. *Genet Sel Evol* 43:19. doi:10.1186/1297-9686-43-19.
- Lund, M.S., A.P. de Roos, A.G. de Vries, T. Druet, V. Ducrocq, S. Fritz, F. Guillaume, B. Guldbbrandsen, Z. Liu, R. Reents, C. Schrooten, F. Seefried, and G. Su. 2011. A common reference population from four European Holstein populations increases reliability of genomic predictions. *Genet Sel Evol* 43:43. doi:10.1186/1297-9686-43-43.
- MacLeod, I.M., B.J. Hayes, and M.E. Goddard. 2014. The Effects of Demography and Long-Term Selection on the Accuracy of Genomic Prediction with Sequence Data. *Genetics* 198:1671–1684. doi:10.1534/genetics.114.168344.
- Médale, F., and S. Penvern. 2024. La nouvelle réglementation de l'élevage bio. *INRAE Productions Animales* 37:8224–8236.
- Moghaddar, N., A.A. Swan, and J.H. van der Werf. 2014. Comparing genomic prediction accuracy from purebred, crossbred and combined purebred and crossbred reference populations in sheep. *Genet Sel Evol* 46:58. doi:10.1186/s12711-014-0058-4.
- Mulder, H.A., R.F. Veerkamp, B.J. Ducro, J.A.M. van Arendonk, and P. Bijma. 2006. Optimization of Dairy Cattle Breeding Programs for Different Environments with Genotype by Environment Interaction. *Journal of Dairy Science* 89:1740–1752. doi:10.3168/jds.S0022-0302(06)72242-1.
- Nel, C., P. Gurman, A. Swan, J. van der Werf, M. Snyman, K. Dzama, K. Gore, A. Scholtz, and S. Cloete. 2022. The genomic structure of isolation across breed, country and strain for important South African and Australian sheep populations. *BMC Genomics* 23:23. doi:10.1186/s12864-021-08020-3.

- Ødegård, J., T. Moen, N. Santi, S.A. Korsvoll, S. Kjøglum, and T.H.E. Meuwissen. 2014. Genomic prediction in an admixed population of Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Front. Genet.* 5. doi:10.3389/fgene.2014.00402.
- Pszczola, M., T. Strabel, H.A. Mulder, and M.P.L. Calus. 2012. Reliability of direct genomic values for animals with different relationships within and to the reference population. *Journal of Dairy Science* 95:389–400. doi:10.3168/jds.2011-4338.
- Raoul, J., A.A. Swan, and J.-M. Elsen. 2017. Using a very low-density SNP panel for genomic selection in a breeding program for sheep. *Genet Sel Evol* 49:76. doi:10.1186/s12711-017-0351-0.
- de Roos, A.P.W., B.J. Hayes, and M.E. Goddard. 2009. Reliability of Genomic Predictions Across Multiple Populations. *Genetics* 183:1545–1553. doi:10.1534/genetics.109.104935.
- Tills, D. 1977. The use of F_{st} statistics of Wright for estimating the effects of genetic drift, selection and migration in populations, with special reference to Ireland. *Human heredity* 27:153–159.
- Walsh, B., and M. Lynch. 2018. *Evolution and Selection of Quantitative Traits*. Oxford University Press.
- Wicki, M., J. Raoul, and A. Legarra. 2023. Effect of subdivision of the Lacaune dairy sheep breed on the accuracy of genomic prediction. *Journal of Dairy Science* 106:5570–5581. doi:10.3168/jds.2022-23114.
- Wicki, M., D.J. Brown, P.M. Gurman, J. Raoul, A. Legarra, and A.A. Swan. 2024. Combined genomic evaluation of Merino and Dohne Merino Australian sheep populations. *Genetics Selection Evolution* 56:69. doi:10.1186/s12711-024-00934-2.
- Willoughby, J.R., N.B. Fernandez, M.C. Lamb, J.A. Ivy, R.C. Lacy, and J.A. DeWoody. 2015. The impacts of inbreeding, drift and selection on genetic diversity in captive breeding populations. *Molecular Ecology* 24:98–110. doi:10.1111/mec.13020.
- Zhou, L., B. Heringstad, G. Su, B. Gulbrandsen, T.H.E. Meuwissen, M. Svendsen, H. Grove, U.S. Nielsen, and M.S. Lund. 2014. Genomic predictions based on a joint reference

population for the Nordic Red cattle breeds. *Journal of Dairy Science* 97:4485–4496.
doi:10.3168/jds.2013-7580.

Supplemental materials

Supplemental material S1 - method

Simulation of founder population

The first step of our stochastic model consisted in creating the founder population. To do so, for each replicate, we randomly selected 2,000 out of 11,816 real phased genotypes of 47,706 SNP markers (Illumina OvineSNP50 BeadChip-Illumina) from the Lacaune sheep breed. Then, for each of the 26 autosomes in sheep, the genome of each founder individual was created by randomly selecting each chromosome among the 4,000 previously selected haplotypes. Sex was randomly assigned with a probability corresponding to the desired ratio between males and females in the initial population (in our case 1 male for 60 females). Finally, at this stage, the females were randomly divided into 20 flocks.

Simulation of QTL, fixed effects and Phenotypes

Among the markers retained in the simulations and showing a minor allele frequency (MAF) greater or equal to 0.05, 1,000 were randomly selected to be quantitative trait loci (QTL) having an effect on the simulated trait under selection. The genotypes of these QTLs were then masked for genomic prediction. The QTL effects were simulated following a normal distribution with mean 0 and variance 1. We assumed no dominance effect, Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) and that all the additive genetic variance was explained by the QTL. The QTL effects were then rescaled in order to have an additive variance equal to 1. Once the base population was created, the animals were randomly dispersed among 20 flocks. In following generations, the genome of the new animals was created from the parents' gametes including random recombination and crossing-over according to chromosome lengths in sheep.

For all generations (described later), year, flock and year x flock effects were simulated, each of them following a normal distribution with mean 0 and variance 0.5. Then, these three effects were grouped together as a contemporary effect as $c_i = YOB_i + f_i + YOBf_i$ with c_i contemporary effect, YOB_i year of birth effect, f_i flock effect and $YOBf_i$ an interaction (year x flock) effect for animal i . As we simulated breeding schemes with discrete generations, each female had only one phenotype. Males had no phenotypes. Residual effects were simulated following a normal distribution with mean 0 and variance equal 2.33 yielding $h^2 = 0.3$. Finally, the simulated phenotype for animal i had the following form: $y_i = TBV_i + c_i + e_i$ with TBV_i True Breeding Value of animal i depends on the QTL effects and genotype of the animal i , c_i is the contemporary group effect (considered as fixed in all subsequent analyses) and e_i the residual effect.

6. Discussion générale

Pour rappel, l'objectif de la thèse était d'étudier l'avantage d'une évaluation combinée vs plusieurs évaluations individuelles de plusieurs populations plus ou moins différenciées génétiquement et connectées.

A travers nos deux cas d'étude sur données réelles françaises et australiennes, ainsi que de la littérature étudiée, nous voyons que la combinaison d'évaluations génomiques entre populations mène à des résultats très variables d'un cas à l'autre. Il est ainsi difficile de tirer de ces études des conclusions générales applicables à toutes les populations. Globalement, il semble que combiner les évaluations soit améliore la qualité des prédictions, comme observé pour la race Dohne Merino (chapitre 4) ; soit ne les affecte pas du tout, comme pour la race Lacaune (chapitre 2). L'intérêt de combiner ou séparer des évaluations génomiques semble donc très dépendant de la population étudiée. Dans une première partie de cette discussion nous rentrerons donc plus en détail dans la comparaison des populations australiennes vs françaises ; et essayerons de comprendre pourquoi ces deux cas d'étude ont mené à ces résultats différents.

Cette thèse a aussi été l'occasion de comparer des études portant sur données réelles et sur données simulées. Dans une deuxième partie nous discuterons ainsi des avantages et inconvénients de ces types de données et en quoi il a été intéressant d'étudier chacun d'entre eux.

Dans nos cas d'étude (et comme dans la grande majorité des études passées) nous n'avons observé aucune détérioration de la qualité des prédictions par la combinaison des évaluations, que ce soit sur données réelles ou données simulées. Il semble donc que, bien qu'en utilisant des données présentant des structures variées, les modèles compensent ces structures pour mener à des prédictions plutôt homogènes. Ceci mène à se demander ce qu'on estime réellement lors d'une évaluation génomique. Nous rentrerons plus en détail dans ce questionnement en troisième partie de cette discussion.

Finalement, nos travaux de simulations ont montré que la divergence d'une population en deux sous-populations entraînait un moindre gain génétique, particulièrement lorsqu'une des deux sous-populations était de faible taille. Dans la dernière partie de cette discussion détaillerons quelques potentielles problématiques pratiques, au niveau technique (réalisation de l'évaluation) et au niveau de la sélection que pourrait avoir une telle divergence de schéma.

6.1. Schémas de sélection Français vs Australien

Nous avons vu que les résultats d'évaluations combinées dépendaient fortement des populations considérées. Plus particulièrement, l'organisation du schéma de sélection nous semble être un facteur déterminant et important à prendre en compte, afin de juger des potentiels résultats et faisabilité d'évaluations combinées. Les deux cas d'application sur données réelles de cette thèse ont été une opportunité de comparer de tels résultats dans des contextes diamétralement différents bien qu'impliquant la même espèce. Dans cette partie nous tenterons d'identifier les principales différences observables (bien que celles-ci soient toutes reliées entre elles) entre les schémas de sélection ovins français vs australiens, pouvant expliquer les différents résultats obtenus.

6.1.1. Différence de taille de territoire occupé

La première différence majeure observable entre ces schémas concerne la disparité d'étendue géographique qu'ils occupent. En effet, la majorité du cheptel de la race Lacaune lait est concentrée sur une région du territoire Français appelée « Rayon du Roquefort » qui s'étend entre les départements de l'Aveyron, la Lozère, le Tarn, l'Aude, l'Hérault et le Gard pour une surface d'environ 12000 km² (en orange sur la Figure 14a). Au contraire, les populations australiennes Merino et Dohne Merino sont réparties sur une grande partie du territoire Australien dont la superficie est de plus de 7,7 millions de km² (Figure 14b). La comparaison des surfaces sur lesquelles s'étendent les deux schémas de sélection est notable par la comparaison des deux figures 13a et 13b que nous avons ramenées à la même échelle.

Cette nette différence de superficie a deux conséquences majeures qui peuvent expliquer, en partie, les différentes stratégies adoptées au sein de chaque schéma de sélection. La première est que les troupeaux australiens couvrent une large diversité d'environnements (climats, topographie, biotope, etc.) tandis que les troupeaux français présentent des environnements très homogènes. La deuxième conséquence est que les fermes françaises sont très rapprochées les unes des autres géographiquement, tandis que certaines fermes australiennes peuvent être beaucoup plus éloignées entre elles voire totalement isolées.

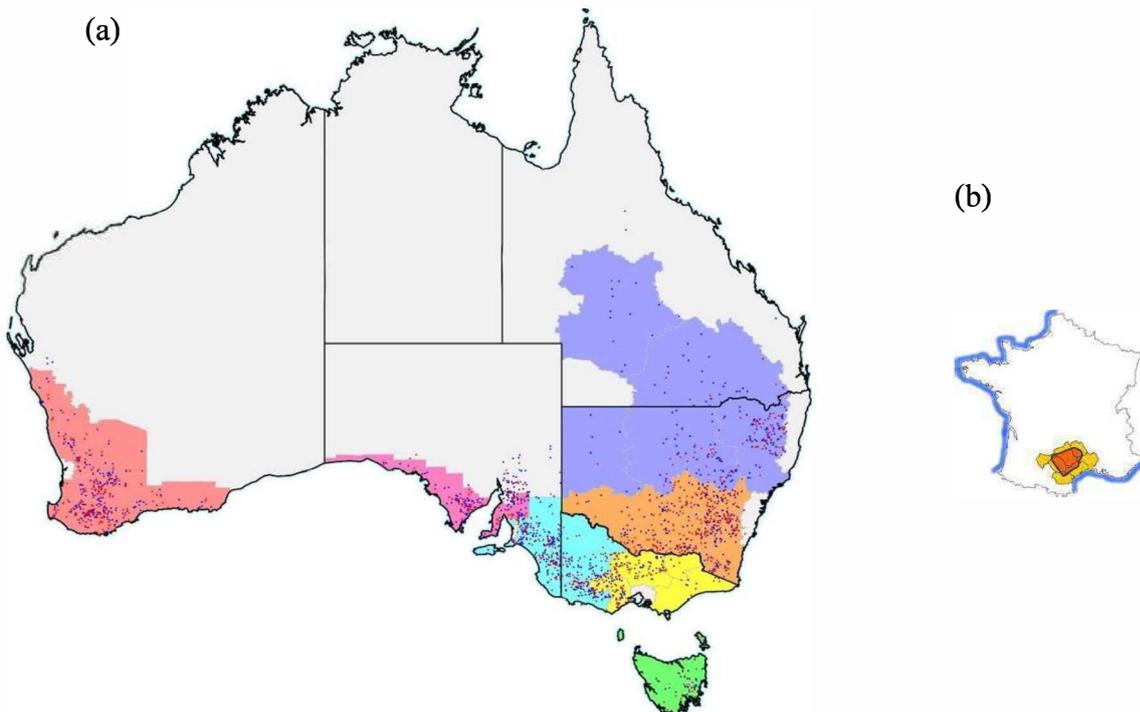


Figure 14a : Répartition géographique du cheptel Merino Australien (a)

Source : MLA, kynetec, 2022

Figure 14b : Zone géographique du Rayon du Roquefort

Source : race-lacaune.fr

6.1.2. Une seule organisation pyramidale du schéma de sélection vs plusieurs sous-schémas de sélection

L'éloignement géographique entre fermes en Australie peut expliquer la différence également observée en termes d'utilisation de l'insémination artificielle entre le schéma australien et le schéma français. En effet, la morphologie du col de l'utérus chez l'espèce ovine rend l'utilisation de l'insémination artificielle en semence congelée difficile et celle-ci mène à des résultats médiocres dans des conditions de terrain. L'insémination artificielle en semence congelée mène à de meilleurs résultats lorsqu'elle est réalisée par voie intra-utérine (Alvarez et al., 2019) mais est donc plus invasive et demande des conditions extérieures très contrôlées. Ceci explique pourquoi l'insémination artificielle en semence congelée est généralement peu utilisée en ovins et l'insémination en semence fraîche est favorisée. Cependant, cette dernière présente aussi ses limites puisque le taux de réussite de l'IA en semence fraîche décroît avec le temps passé entre le moment de récolte de la semence et l'insémination. Ainsi, en France, où toutes les fermes sont relativement rapprochées les unes des autres, cette méthode d'IA aboutit à des résultats satisfaisants. Au contraire, en Australie, où cette pratique est beaucoup moins

envisageable, la plupart des accouplements sont réalisés par monte naturelle. Les liens génétiques entre troupeaux sont ainsi beaucoup moins importants qu'en France expliquant les différentes structures de schémas de sélection observées entre ces deux pays.

Une autre différence est l'organisation du schéma en soi. Les schémas de sélection ovins laitiers français furent historiquement organisés par l'état, puis par les Organismes de Sélection (en Lacaune, l'UPRA Lacaune). En ovin laitier, cela a conduit à une structuration en troupeaux dites du « noyau de sélection » et troupeaux utilisateurs. En Australie, la sélection est moins structurée, avec des troupeaux plus ou moins « élite » qui fournissent la génétique à d'autres troupeaux, les évaluations génétiques étant un outil de comparaison. Cependant, ce paysage a changé avec la sélection génomique.

Comme expliqué précédemment, la précision des évaluations génomiques repose, en grande partie, sur la création d'une population de référence de taille suffisante mais aussi suffisamment apparentée avec les candidats à la sélection. Si l'Australie possède un avantage par la taille de sa population de référence, elle est désavantagée, par rapport au schéma français, du point de vue apparemment. En effet, l'évaluation génomique MERINOSELECT, que nous avons étudiée dans le chapitre 3, compte environ 350000 animaux génotypés et reliés à une information phénotypique, contre environ 29000 animaux pour l'évaluation génomique Lacaune. Cependant, la très large utilisation d'IA dans les troupeaux du noyau de sélection Lacaune font que ceux-ci sont fortement reliés aux mâles d'IA (donc à la population de référence) et entre eux (au sein de chaque sous-population). Au contraire, la constitution de la population de référence est plus complexe en Australie. Celle-ci repose principalement sur 8

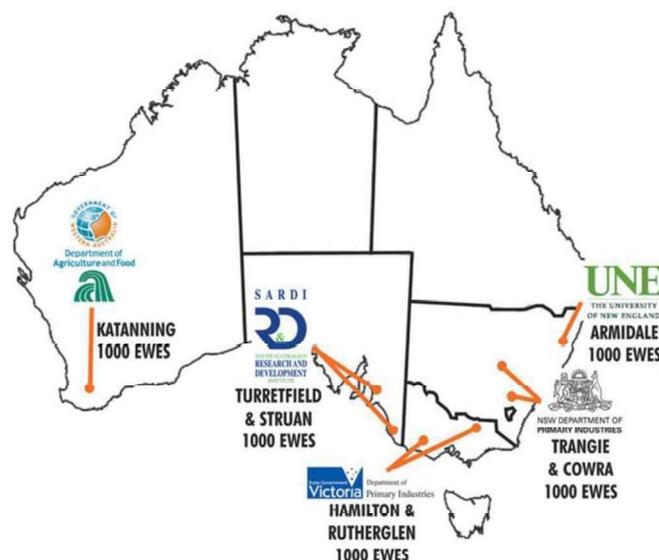


Figure 15 : Localisation géographique des troupeaux de recherches (noyaux de sélection)
Sheep Genetics Australia

Source : van der Werf (2023), Leading Breeder Conference, Bendigo, Australie.

troupeaux de recherches (qui font partie des troupeaux élite ou « breeding flocks ») situés sur 8 sites représentatifs de la diversité environnementale à laquelle les troupeaux commerciaux (« commercial flocks ») sont exposés (Figure 15). Chaque année, environ 5000 brebis sont accouplées à une centaine de mâles. Les accouplements se font exclusivement par IA, soit en semence fraîche, soit en semence congelée et par voie intra-utérine pour les liens entre sites. Un très large phénotypage, ainsi que le génotypage des animaux, sont réalisés au sein de ces troupeaux de recherche dont les objectifs principaux sont 1) l'estimation régulière des paramètres génétiques, 2) la réalisation d'analyses d'association génomique et 3) l'amélioration des prédictions génomiques dans les troupeaux commerciaux (van der Werf et al., 2010).

En dehors de ces troupeaux de recherche, la différence entre troupeaux du noyau de sélection et troupeaux commerciaux est bien moins nette qu'en France, comme on a déjà mentionné.

Dans le schéma Lacaune, les troupeaux du noyau de sélection (ou troupeaux sélectionneurs), dont on produit le gain génétique, sont inscrits au Contrôle Laitier Officiel tandis que les troupeaux utilisateurs, qui utilisent le gain génétique issu du noyau, sont inscrits au Contrôle Laitier Simplifié. L'évaluation génétique utilise les données du Contrôle Laitier Officiel. Ainsi, le phénotypage est très contrôlé et homogène entre troupeaux sélectionneurs. En plus, tous les jeunes mâles issus de ces troupeaux sélectionneurs et entrant en centre d'insémination artificielle sont génotypés.

Au contraire, en Australie, les pratiques de phénotypage et génotypage sont très variables d'un troupeau à l'autre et dépendent grandement des décisions de l'éleveur. Ces pratiques vont aussi fortement dépendre de la proximité géographique de ces troupeaux avec un des troupeaux de recherche décrits précédemment. Pour les élevages les plus proches, donc disposant de liens génétiques avec les troupeaux de recherches, les meilleurs mâles (les plus utilisés) sont généralement génotypés. Les éleveurs peuvent également faire le choix de phénotyper leurs animaux pour un certain nombre de caractères pour lesquels ils portent le plus d'intérêt. Au contraire, certains élevages vont adopter un phénotypage beaucoup plus léger voire aucun phénotypage et pas de génotypage. Cette hétérogénéité de phénotypage et de génotypage et la différence de niveau de connexion entre troupeaux ont fait que deux échelles d'évaluation sont disponibles pour les éleveurs australiens, ce qui les différencie également du schéma français. En effet, les animaux australiens les plus apparentés à d'autres troupeaux bénéficient de l'estimation d'ASBVs (Australian Sheep Breeding Values) associés à une certaine valeur de précision. Au contraire, les troupeaux les plus isolés se basent sur l'estimation de FBVs (Flock Breeding Values) qui sont calculées au sein du troupeau et ne sont pas associées

à une valeur de précision (Meat and Livestock Australia, 2009). En effet, certains troupeaux Australiens présentent des tailles beaucoup plus larges que les troupeaux français justifiant la faisabilité d'un « sous-schéma » de sélection à l'échelle du troupeau.

6.1.3. Un seul objectif de sélection commun vs un objectif de sélection propre à chaque troupeau

Comme expliqué précédemment, les phénotypages opérés au sein des troupeaux sélectionneurs ou commerciaux autres que les troupeaux de recherche, varient d'un troupeau à l'autre. En fait, les phénotypes mesurés dépendent des objectifs de sélection fixés par l'éleveur et donc des phénotypes qu'il juge judicieux à mesurer. Ces choix varient notamment en fonction de la localisation géographique du troupeau. Cette adaptabilité des objectifs de sélection par troupeau est une autre grande différence observée par rapport au schéma français. En effet, les objectifs de sélection en race Lacaune sont communs à tous les troupeaux et fixés par l'UPRA Lacaune (UPRA Lacaune). Ils sont donc également identiques entre les deux entreprises de sélection. Au contraire, en Australie, les éleveurs disposent de plusieurs index après évaluation et peuvent faire le choix d'accorder différents poids à ces index pour déterminer leur objectif de sélection propre (Meat and Livestock Australia, 2009). Si on se concentre toujours sur l'évaluation MERINOSELECT, les troupeaux sont regroupés en trois grandes catégories suivant leur objectif de sélection :

- « Fine Wool Production » concentrés sur la qualité de la laine
- « Merino wool + surplus animal » concentré sur la laine et sur la production de brebis de renouvellement (troupeau autorenouvelé)
- « Dual Purpose Merino » avec une sélection équilibrée entre des caractères de laine et de croissance/ carcasse.

6.1.4. Environnement très homogène vs hétérogène

En plus de différences en termes de phénotypage et de choix d'objectifs de sélection, les schémas de sélection Lacaune vs Merino australien sont très différents en termes d'homogénéité environnementale. Premièrement, comme expliqué dans le paragraphe 7.1.1., les troupeaux australiens couvrent un territoire beaucoup plus large que les troupeaux Lacaune lait qui sont regroupés dans le rayon du Roquefort. Cependant, les conduites d'élevage sont également beaucoup plus variables dans le cas australien que dans le cas français. En effet, la plupart des troupeaux Lacaune étant rattachés à l'Appellation d'Origine Protégée « Roquefort », ceux-ci

doivent respecter les règles d'un cahier des charges très stricte (Institut National de l'origine et de la qualité, 2017). Celui-ci impose notamment des obligations en termes de :

- localisation géographique
- origine (pure race Lacaune) des animaux
- enregistrement pedigree
- densité d'animaux en bâtiment
- reproduction et sevrage des animaux
- nature, origine et mode de conservation des aliments distribués aux animaux
- accès au pâturage
- conditions de traite et de collecte du lait, etc.

En Australie, au contraire, les pratiques d'élevage sont beaucoup plus variables et ce, pour tous les points énoncés ci-dessus. Une des principales caractéristiques de l'élevage Australien (notamment ovin) est sa forte extensivité. En effet, la grande majorité des mises-bas ont lieu au pâturage et pour beaucoup de troupeaux les animaux ne sont manipulés pour la première fois qu'après plusieurs mois de vie. Ainsi, un grand pourcentage de parentés ne sont pas enregistrées dans ces troupeaux, bien que l'arrivée de la génomique ait permis de retrouver une part de ces pedigree manquants. Les modèles d'évaluations génétiques prennent en compte ces disparités entre troupeaux, notamment en considérant une échelle troupeau dans l'attribution des groupes de contemporains (effets fixes) et l'attribution des groupes génétiques (pour considérer les pedigree manquants). Cependant, nous pouvons nous demander si dans certains cas où ce niveau de différenciation entre troupeaux est très élevé, il ne pourrait pas être important de considérer une interaction GxE. En effet, des études se sont déjà intéressées à la considération de cette interaction dans le cadre d'évaluations de plusieurs populations, notamment en réalisant une évaluation multi-caractère, où chaque caractère correspond à un phénotype mesuré dans un environnement particulier. Ces études ont calculé des corrélations génétiques entre ces caractères qui se sont révélées plus ou moins proches de 1 (Guillenea et al., 2022) révélant un certain intérêt dans la prise en compte de cette interaction.

6.1.5. Travail en race pure vs croisement

Parmi les différentes obligations imposées par le cahier des charges AOP Roquefort, nous comptons l'origine des animaux reproducteurs. Ceux-ci ne peuvent être que des animaux de race pure Lacaune. La race Lacaune est ainsi une population fermée (de plus divisée en deux

sous-populations fermées) qui s'autorenouvelle en animaux reproducteurs. Au contraire, les l'élevages australiens accordent beaucoup moins d'importance à ce concept de race pure qui peut d'ailleurs être remis en question. En effet, le concept de race peut être défini de différentes manières et beaucoup de ces définitions comportent un lien avec l'Homme. D'après Carter and Cox (1982), « une race est un sous-groupe d'une espèce possédant certaines caractéristiques reconnaissables et maintenue en tant que population reproductrice fermée ». En ce qui concerne les races ovines, ils définissent la race comme « les sous-groupes qui ont été reconnus par la formation d'un livre généalogique officiel. Les lignées désignent les subdivisions d'une race qui ne sont pas représentées par des associations de race distinctes ». La FAO (Piper and Rudovsky, 1997) a adopté la définition de Turton (1974) « ...on s'est également rendu compte que les races ont été développées en fonction des différences géographiques et culturelles et pour répondre aux besoins de l'alimentation humaine et de l'agriculture. Elle (la définition) considère que la race est davantage un terme culturel qu'un terme scientifique strict ». Nous pouvons ainsi comprendre pourquoi ce concept peut être nuancé entre deux pays si différents que le sont la France et l'Australie.

Ainsi le schéma Lacaune en France apporte une grande importance à l'utilisation de race pure Lacaune et à son standard de race. Au contraire, le schéma Australien est constitué de différentes races, toutes très interconnectées, remettant même en cause leur individualité en tant que race d'un point de vue génétique. En effet, nous avons vu dans le chapitre 3 de cette thèse que certaines lignées appartenant à la race Merino étaient plus différenciées génétiquement entre elles qu'avec la race Dohne Merino, qui est pourtant considérée comme une race différente. Sheep Genetics Australia réalise 3 principales évaluations en Australie. Ces évaluations sont toutes multi-raciales mais sont globalement partagées entre troupeaux appliquant des objectifs de sélection majoritairement lainiers (MERINOSELECT), de reproduction (« Maternal ») et de croissance (« Terminal »). Les troupeaux de recherche décrits précédemment sélectionnent chaque année des mâles répondant à ces trois catégories d'objectifs de sélection, avec des proportions respectant la diversité observée dans les troupeaux sélectionneurs et commerciaux (Brown et al., 2018).

Ce point est une différence majeure avec le schéma de sélection Lacaune pour lequel aucun lien génétique n'existe entre les deux sous-populations. Cela peut expliquer en partie pourquoi nous avons trouvé de plus grands gains de précision avec la combinaison des évaluations dans le cas des populations australiennes que françaises : en moyenne 0,04 et 0,10 pour chaque sous-population Lacaune, dont la deuxième présente une population de référence de taille légèrement inférieure (chapitre 2) ; et des gains allant de 0,06 à 0,16 pour la Dohne

Merino en fonction du caractère considéré (chapitre 4). De nombreuses études avaient déjà relevé l'intérêt de l'utilisation de génotypes et phénotypes d'animaux croisés dans des évaluations multi-raciales (Vallée et al., 2014; VanRaden et al., 2020; Clasen et al., 2023; Guillenea et al., 2023; Cesarani et al., 2024).

6.1.6. Sous-populations de tailles égales vs déséquilibrées

Une autre différence majeure observable entre nos deux cas d'étude est que l'une porte sur l'étude de deux sous-populations de tailles équivalentes (chapitres 2 et 3) ; tandis que l'autre considère deux sous-populations de tailles largement déséquilibrées (chapitre 4). Or, d'autres études ont déjà montré que la combinaison d'évaluations est plus bénéfique dans le cas où les populations impliquées sont de tailles réduites (Marjanovic et al., 2021). Au contraire, lorsque la population a déjà atteint une référence de taille suffisamment grande il n'y a pas d'intérêt pour cette population de grande taille de considérer l'information d'une population extérieure (van den Berg et al., 2020). Voire, dans certains cas, l'ajout d'une référence d'une autre population peut dégrader la qualité des prédictions génomiques pour la population de taille plus large (Moghaddar et al., 2014). Notre étude sur données simulées (chapitre 5) a confirmé ce lien entre gain de précision par la combinaison des évaluations génétiques et le déséquilibre entre les tailles des populations impliquées dans la combinaison.

6.1.7. Caractères laitiers vs lainiers et croissance

Une dernière différence majeure entre les 2 schémas étudiés que nous décrivons dans cette partie concerne le type de caractères soumis à la sélection. En effet, dans notre étude sur la Lacaune (chapitre 2), nous avons étudié la production laitière et la plupart des caractères en sélection dans ce schéma sont des caractères laitiers donc des caractères non directement mesurables sur les candidats à la sélection. Au contraire, les caractères étudiés dans notre analyse des populations Merino et Dohne Merino (chapitre 4) étaient des caractères de productions (laine et croissance) donc étaient directement mesurables sur les animaux génotypés, et notamment sur les mâles, ce qui n'est pas vrai pour les caractères laitiers. De plus, ces trois caractères étudiés dans le cas australiens sont plus héréditaires que la production laitière. Or, de nombreuses études ont montré que la qualité des prédictions génomiques est d'autant plus améliorée avec l'ajout de nouvelle information (génomique ou phénotypique) que le caractère est faiblement héréditaire et d'autant plus si le phénotype direct de l'animal n'est pas disponible (van der Werf et al., 2014; Bradford et al., 2019; Hidalgo et al., 2023). De ce fait, le passage de l'évaluation

pedigree classique à l'évaluation génomique a plus d'impact dans les schémas laitiers (particulièrement en bovins pour lesquels le nombre de filles par père est très élevé) que dans les schéma ovins viande ou laine (Brown et al., 2018) du fait de la disponibilité d'une évaluation génomique et donc d'une sélection précoce des candidats, réduisant l'intervalle de génération dans le cas des schémas laitiers. Concernant les schémas australiens, nous pouvons nous attendre à un plus grand intérêt de l'ajout d'information supplémentaire à l'évaluation pour les caractères moins héritables (par exemple les caractères de santé ou de reproduction) ou pour les caractères difficiles à mesurer (émissions de méthane, longévité fonctionnelle, etc.), tandis que pour les caractères que l'on peut mesurer tôt et facilement, l'intérêt de la sélection génomique est moindre.

Ceci laisse aussi penser que, bien que les deux sous-populations Lacaune soient de tailles équivalentes, ces tailles sont toujours relativement faibles (environ 3400 et 2900 mâles génotypes avec un phénotypage de ses descendantes pour chaque sous-population) et donc qu'il y a une marge de progression quant à la constitution de la population de référence et la précision des prédictions génomiques. Ainsi, nous pouvons supposer que l'intérêt limité de la combinaison des évaluations, que nous avons trouvé dans le chapitre 2, provient du faible niveau de connexion génétique entre les deux sous-populations, qui fait que multiplier par deux l'effectif de mâles génotypés n'augmente pas beaucoup la précision.

6.2. Données réelles vs simulées

Par le biais de la littérature disponible mais également des différents cas d'étude de cette thèse, nous avons eu l'opportunité d'étudier un panel de cas que nous pouvons également séparer en deux catégories : les études portant sur données réelles vs les études portant sur des données simulées. Nous avons trouvé intéressant de comparer globalement les avantages ou inconvénients de chacune de ces catégories.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à comparer les résultats d'évaluations combinées vs séparées de plusieurs populations. Ainsi, nos deux cas d'étude sur données réelles n'ont pas nécessité l'acquisition de nouvelles données (phénotypiques ou génotypiques). Nous avons exploité les données disponibles d'évaluations officielles déjà existantes (la totalité des données disponibles ou une sous-partie). Il en va de même pour les études disponibles dans la littérature et exploitant des données réelles. Ainsi, dans notre sujet d'étude, l'existence des données n'est pas un facteur limitant. Ceci dit, l'analyse de données ne permet pas de tout comprendre.

Nous avons expliqué précédemment que toutes les études disponibles menaient à des résultats très variables et qu'il pouvait être difficile de tirer des conclusions globales sur ces études. En effet, les études sur données réelles peuvent porter sur différentes espèces ; et même lorsqu'elles portent sur la même espèce, nous avons vu dans la partie précédente (chapitre 7.1) qu'elles pouvaient porter sur des schémas de sélections (zones géographiques, objectifs de sélection, organisation du schéma, etc.) très différents ; rendant ces études difficilement comparables entre elles. Ainsi, il peut être difficile de trouver des hypothèses explicatives des différents résultats obtenus entre deux études, puisque souvent différents facteurs potentiellement explicatifs vont varier en même temps dans les deux études. C'est ici que l'on peut trouver un intérêt dans la simulation de programmes de sélection. En effet, les simulations peuvent permettre de comparer des schémas de sélection qui ne diffèrent que par rapport à un seul facteur. De plus, dans le cas où les résultats obtenus entre ces différents schémas seraient variables, la simulation d'un certain nombre de répliques permet de tester la significativité de l'effet de ce facteur explicatif.

De plus, les simulations permettent de tester une large gamme de scénarios, on peut ainsi imaginer tester seulement deux valeurs possibles pour un facteur explicatif ou au contraire toute une gamme de valeurs. Il est ainsi possible d'observer le type d'interaction reliant le facteur explicatif et le résultat (relation linéaire, exponentielle, etc.).

Si, dans notre cas, l'inexistence de données réelles n'est pas l'argument justifiant l'étude de données simulées, elle peut toutefois l'être pour d'autres sujets d'étude. En effet, si l'étude porte sur de nouveaux caractères par exemple ou des caractères difficiles à mesurer (car coûteux, mesures invasives, caractère exprimé tardivement dans la vie de l'animal, etc.), les simulations peuvent donner un premier ordre d'idée pour juger de la pertinence de pousser l'effort de phénotypage ou non sur ce type de caractères. Les simulations ont également permis de juger de la pertinence (essentiellement économique) d'un effort de génotypage plus poussé, ou appliqué à des catégories d'animaux qui ne sont pas encore génotypées dans le schéma d'intérêt. On peut notamment citer une étude portant sur l'intérêt des génotypes femelles en Lacaune (De Laet et al., 2024) et qui a montré un intérêt de l'inclusion de ces génotypes uniquement à long terme.

Un certain désavantage des données simulées par rapport aux données réelles est qu'elles nécessitent de faire un certain nombre d'hypothèses et de simplifications de la réalité biologique et les schémas de sélection. En effet, il est impossible de simuler à la perfection la réalité et bien souvent, les simulations ont surtout pour but d'étudier un plus grand nombre de scénarios possibles. Cela implique de faire des simplifications (par exemple dans nos simulations, pour des simplifications de programmation, nous avons assumé des générations non chevauchantes, ce qui n'est quasiment jamais observé sur données réelles). Une certaine part de simplification réside donc dans l'étude de données simulées en comparaison aux données réelles. La simplification de la complexité des faits biologique (souvent mal compris) ou de la complexité de l'organisation des élevages (difficile à simuler), peut mener à des fausses conclusions. Par exemple les hypothèses simplificatrices sur l'action et localisation des QTLs ont mené à des fausses idées comme que certaines méthodes de prédiction génomique permettraient des estimations des effets de SNP stables d'une génération à l'autre (ce qui n'est pas le cas : Habier et al., 2010), ou que les méthodes dites de « Optimal Contribution » permettraient de limiter l'augmentation de la consanguinité (or, parfois elles sont très compliquées à mettre en place).

Un avantage des données réelles (déjà existantes et disponibles) est qu'elles sont réelles et donc ne comportent pas ces approximations décrites précédemment. Elles permettent donc de tester la cohérence de nos approximations dans nos données simulées. Des premières observations réalisées sur données réelles peuvent également permettre de dégager des hypothèses et d'orienter les futures études sur données simulées (choix des scénarios pour tester ces hypothèses).

6.3. Qu'est-ce qu'une prédiction génomique ?

Un autre constat que nous avons fait à travers notre étude, particulièrement dans les chapitres 2 et 3, est qu'il reste une part d'ombre dans les prédictions génomiques parce qu'il est difficile de comprendre exactement ce qu'on estime. En effet, dans le chapitre 2, nous avons globalement vu qu'en race Lacaune, la qualité des prédictions génomiques était très peu impactée par le fait de considérer la population entière dans la référence (deux sous-populations) ou seulement une des deux sous-populations. Au contraire, la qualité des prédictions génomiques était fortement détériorée lorsque l'on évaluait une sous-population basée sur la référence opposée.

Dans le chapitre 3 de cette thèse, nous nous sommes plus particulièrement concentrés sur l'étape intermédiaire qui vient entre les données d'entrée des modèles d'évaluations génomiques (pedigree, génotypes et phénotypes) et les données sortantes finales (GEBVs). Pour cela, nous nous sommes intéressés aux effets des SNPs estimés à partir des différentes populations de référence considérées (sous-population 1, sous-population 2 ou les deux sous-populations). Étonnement, nous avons observé que les résultats intermédiaires (l'estimation des effets des SNPs) ne reflétaient pas toujours les résultats finaux (les prédictions des GEBVs). En effet, quand nous comparions les effets des SNPs de chaque sous-population considérée individuellement (comparaison entre les SNPs estimés intra scénarios BC1 vs BC2 dans le chapitre 3), nous retrouvons bien de faibles corrélations entre ces estimations séparées par populations et des pentes de régression l'une par rapport à l'autre très inférieures à 1, donc les estimations d'une population sont biaisées par rapport à l'autre. Cela semble en accord avec les faibles qualités de prédictions que nous avons obtenus dans le scénario « Indirect » du chapitre 2. Au contraire, dans ce chapitre 2 nous avons trouvé des qualités des prédictions très similaires entre les évaluations « Alone » et « Together » donc les évaluations individuelles de chaque sous-population ou l'évaluation combinée. Cependant, quand nous nous concentrons sur les effets des SNPs, et nous regardons ces deux scénarios (c'est-à-dire quand on compare les scénarios BC1 et T ou BC2 et T dans le chapitre 3), nous avons vu que les résultats (en termes de corrélation et pente de régression) sont beaucoup plus variables que quand on regarde les GEBVs. Il semble donc que certains mécanismes de nos modèles permettent de compenser et contrebalancer des estimations variables des effets des SNPs pour mener à des résultats finaux plutôt homogènes entre scénarios.

En effet, on ne comprend pas bien ce que l'on estime quand on prédit des effets SNP. De modèles simplifiés (Goddard, 2007) considèrent qu'un SNP prédit un QTL, et ces modèles poussés aux limites ont prédit qu'il suffisait d'une très forte densification des puces SNP pour en trouver des effets SNP « portables » entre populations et booster la précision (de Roos et al., 2009), mais après vérification avec des données réelles, ce ne fût pas le cas.

Nous pouvons faire un parallèle entre ces observations précédemment décrites et les résultats d'autres méthodes de prédictions telles que les méthodes incluant des données phénomiques ou les méthodes de Deep Learning. Les modèles de prédictions phénomiques ont été plus largement étudiés en plantes. De nombreuses études ont montré que les modèles de prédictions génomique, phénomique ou combinant la génomique et phénomique menaient tous à des résultats très proches en termes de capacité prédictive tandis que les données d'entrée utilisées dans chacun des modèles ont un aspect très distinct. Plus précisément, on retrouve souvent des structures similaires entre les données phénotypiques et génotypiques (observables par des ACP notamment) mais ces similarités ne sont pas retrouvées entre les données phénotypiques et de spectres ou entre les génotypes et les spectres. Pourtant ces données spectrales ont des capacités prédictives très proches de celles des données génomiques. Laurençon et al. (2024) ont notamment fait ce constat dans les prédictions de la capacité germinative du colza (figures 16 et 17). Enfin, des méthodes de Deep Learning semblent également présenter des bonnes capacités de prédictions (Montesinos-López et al., 2021). Parmi toutes ces méthodes il reste donc des parts d'ombre quant aux différentes étapes et mécanismes intermédiaires qui permettent d'obtenir les résultats d'estimations.

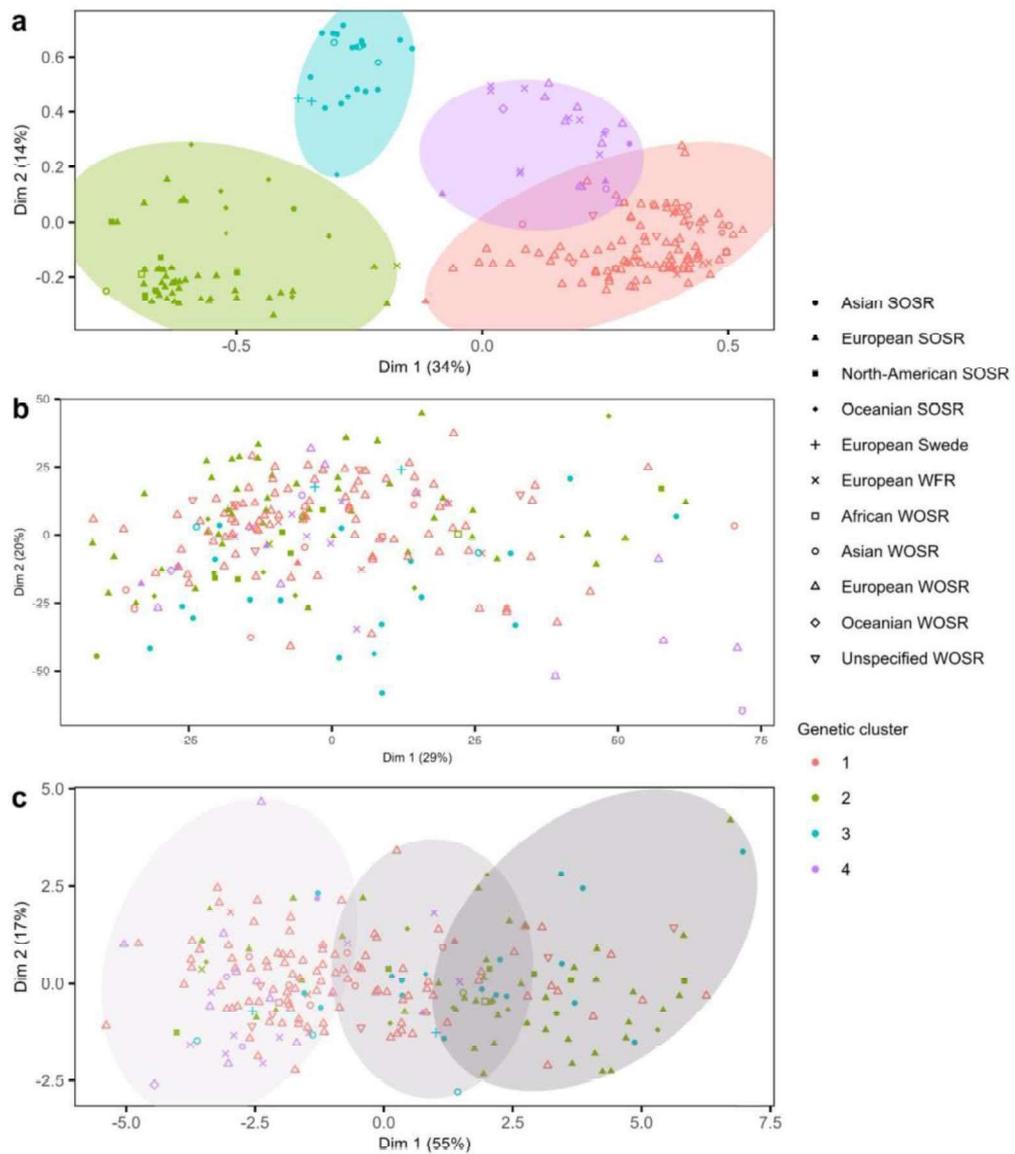


Figure 16 : Apparentement de 223 génotypes de colza sen utilisant les 2 premières composantes a) selon les données génomiques b) selon les données spectrales et c) selon différentes variables phénotypiques associées à la germination

Source : Laurençon et al (2024)

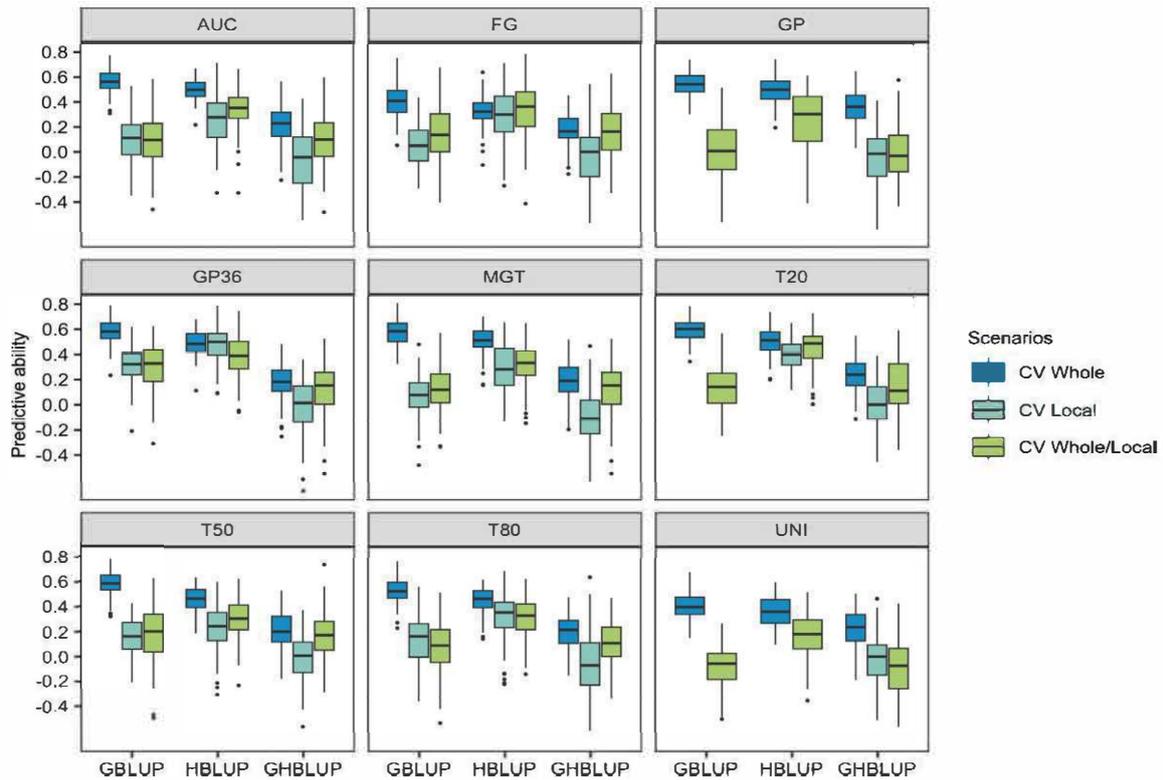


Figure 17 : Capacités prédictives pour neuf caractères liés à la germination de semences de colza à l'aide de modèles de prédiction génomique (GBLUP), phénotypique (HBLUP) ou génomique et phénotypique combiné (HBLUP)
 Source : Laurençon et al (2024)

6.4. Potentiels problèmes pratiques lors de la création d'un nouveau schéma de sélection

Dans cette dernière partie de la discussion, nous voudrions revenir sur les conséquences pratiques d'une déconnexion de deux sous-populations et la mise en place d'une évaluation commune ou individuelle entre elles.

Au niveau technique, on peut se questionner sur le choix des outils de génotypage. En effet, on peut imaginer que les deux sous schémas pourraient opter pour des outils différents ce qui apporterait quelques problématiques pratiques pour la réalisation d'une évaluation combinée des deux schémas. Cela demanderait des procédures d'imputations, qui sont longs et coûteux, de façon à rendre les génotypes compatibles entre eux.

Une autre conséquence pratique que l'on peut envisager après la séparation d'un schéma de sélection en deux sous schémas serait la nécessité d'adapter l'assignation des groupes

génétiques lors de l'évaluation, qui peut notamment varier suivant le pourcentage de pedigree manquant au sein de chaque sous-population.

Au niveau sélection, une première problématique qui pourrait être rencontrée, dans le cas où deux sous-populations se sépareraient, serait le fait que différents objectifs de sélection soient appliqués au sein de chaque sous schéma. En effet, dans notre étude portant sur la simulation de déconnexion de deux sous-population originellement connectées (chapitre 5), nous avons fait l'hypothèse, par simplification, que les objectifs de sélection restaient communs pour les deux sous-populations. Or, l'inverse semble plutôt envisageable dans des cas réels. En effet, si on reprend l'exemple du schéma ovin laitier bio, qui pourrait potentiellement être séparé du schéma conventionnel, on peut imaginer que le cahier des charges biologique imposerait des objectifs de sélection différents à ceux du schéma conventionnel. Nous avons vu dans le cas des populations Merino et Dohne Merino que les évaluations combinées de plusieurs populations avec des objectifs légèrement différents étaient faisable et menaient à des résultats satisfaisants. Toutefois ces populations possèdent l'avantage d'être très connectées génétiquement. Au contraire dans le cas d'une absence totale de liens génétiques entre les deux sous-populations on peut penser que sélectionner pour des objectifs de sélection différents accélérerait leur divergence génétique et que l'évaluation combinée serait remise en question. Cependant, en pratique, les gains génétiques sont robustes à petites déviations dans les poids économiques (Cole and VanRaden, 2018).

De même, il est tout à fait envisageable que des pratiques d'élevages et des conditions économiques différentes entre le « bio » et le conventionnel entraînent, dans le schéma biologique, des difficultés pour appliquer la même intensité de sélection que dans la population conventionnelle. Or, nous n'avons pas non plus envisagé cette différence dans nos simulations. Nous pouvons également penser que ces disparités de systèmes économiques pourraient remettre en question la pratique systématique des génotypages. En effet, lors du passage de l'évaluation pedigree classique à l'évaluation génomique, particulièrement pour les populations à faibles effectifs, on peut observer une période de transition durant laquelle la population de référence génomique est en constitution et le retour sur l'investissement des génotypages n'est pas encore atteint en termes de gain génétique. On peut imaginer que ce même type de phénomène pourrait être observé dans le cas où une sous-population de faible taille se détacherait d'une large population principale.

Si l'on revient au cas où les pratiques d'élevages et de phénotypages changeraient beaucoup entre populations, on peut aussi penser que la considération d'une interaction Génotype-Environnement (GxE) deviendrait nécessaire dans les modèles. Alors, la corrélation génétique des caractères mesurés dans chaque sous-schéma pourrait déterminer l'avantage, ou non, d'appliquer une évaluation génomique commune ou individuelle entre les schémas. L'étude de Mulder et al. (2006) s'est penchée sur cette problématique et elle a notamment tiré la conclusion générale disant que lorsque la corrélation génétique entre les caractères observés au sein de chaque population était inférieure à 0.61, la séparation des schémas de sélection et de l'évaluation était plus avantageuse que la conservation d'un schéma individuel (Smith and Banos, 1991). Il peut être judicieux de vérifier cette corrélation génétique entre populations puisque pour certaines populations, les corrélations se sont révélées assez proches de cette valeur seuil. Notamment en ovin lait, Garcia-Baccino et al. (2022) ont trouvé une valeur de 0.7 entre les races LCN/MTN et la même valeur entre LCR/MTR. Li and Hermes (2013) ont trouvé en porcs des corrélations allant de 0.61 à 0.99 entre neuf environnements différents.

Conclusions

Cette thèse a permis de montrer, sur données réelles comme sur données simulées, que la faisabilité et surtout le gain de précision des prédictions génomiques associés à la combinaison d'évaluations de plusieurs populations étaient variable selon les populations considérées. Dans tous les cas, l'évaluation combinée était soit avantageuse, soit sans effet sur les prédictions génomiques mais nous n'avons jamais observé de détérioration de leur qualité.

Plus particulièrement, dans nos études portant sur données réelles, nous avons montré que l'évaluation combinée des deux rameaux Lacaune est toujours légèrement avantageuse bien que nous puissions supposer que les gains de précision seraient plus importants en présence de liens génétiques entre eux. Nous avons montré que la race Dohne Merino tire bénéfice de la combinaison de son évaluation génomique avec la race Merino et ces résultats sont prometteurs quant à une future transition de cette race d'une sélection classique pedigree à une évaluation génomique.

La présence de connexion génétique entre les populations semble être un élément important pour que la combinaison des évaluations soit avantageuse, et ce, plus que le niveau de différenciation génétique global entre les populations.

Nous avons observé que les gains de précisions par la combinaison des évaluations étaient plus importants pour les populations de taille inférieure, tandis que les prédictions de la plus grande population ne semblent pas impactées (ni positivement ni négativement).

Finalement, nous avons montré par simulation que la divergence d'une population en deux sous-populations entraînait un moindre gain génétique. Nous avons vu que cette détérioration de gain génétique est plus importante quand les deux populations se séparent de façon déséquilibrée et, qu'ainsi, leur vitesse de divergence augmente, avec une perte pouvant atteindre 16% par génération. Ce phénomène de divergence est donc non négligeable pour des organismes ou entreprises de sélection. Bien qu'elle implique quelques adaptations techniques, l'évaluation combinée semble être un moyen de ralentir cette vitesse de divergence et donc de diminuer la détérioration du gain génétique.

References

- Alvarez, M., L. Anel-Lopez, J.C. Boixo, C. Chamorro, M. Neila-Montero, R. Montes-Garrido, P. de Paz, and L. Anel. 2019. Current challenges in sheep artificial insemination: A particular insight. *Reprod Domestic Animals* 54:32–40. doi:10.1111/rda.13523.
- Astruc, J.M., G. Lagriffoul, A. Legarra, and D. Buisson. 2022. Six years of genomic selection have increased the genetic gain in French dairy sheep. Page, Rotterdam.
- Baloche, G., A. Legarra, G. Sallé, H. Larroque, J.-M. Astruc, C. Robert-Granié, and F. Barillet. 2014. Assessment of accuracy of genomic prediction for French Lacaune dairy sheep. *Journal of Dairy Science* 97:1107–1116. doi:10.3168/jds.2013-7135.
- Bastiaansen, J.W., A. Coster, M.P. Calus, J.A. van Arendonk, and H. Bovenhuis. 2012. Long-term response to genomic selection: effects of estimation method and reference population structure for different genetic architectures. *Genet Sel Evol* 44:3. doi:10.1186/1297-9686-44-3.
- van den Berg, I., I.M. MacLeod, C.M. Reich, E.J. Breen, and J.E. Pryce. 2020. Optimizing genomic prediction for Australian Red dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 103:6276–6298. doi:10.3168/jds.2019-17914.
- Bhatia, G., N. Patterson, S. Sankararaman, and A.L. Price. 2013. Estimating and interpreting F_{ST} : The impact of rare variants. *Genome Res.* 23:1514–1521. doi:10.1101/gr.154831.113.
- Bradford, H.L., Y. Masuda, P.M. VanRaden, A. Legarra, and I. Misztal. 2019. Modeling missing pedigree in single-step genomic BLUP. *Journal of Dairy Science* 102:2336–2346. doi:10.3168/jds.2018-15434.
- Brøndum, R.F., E. Rius-Vilarrasa, I. Strandén, G. Su, B. Guldbbrandtsen, W.F. Fikse, and M.S. Lund. 2011. Reliabilities of genomic prediction using combined reference data of the Nordic Red dairy cattle populations. *Journal of Dairy Science* 94:4700–4707. doi:10.3168/jds.2010-3765.
- Brown, D.J., A.A. Swan, V. Boerner, L. Li, P.M. Gurman, and A.J. McMillan. 2018. Single-Step Genetic Evaluations in the Australian Sheep Industry. Page in Proceedings of 11th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Auckland.

- Carter, A.H., and E.H. Cox. 1982. Sheep breeds in New Zealand.
- Cesarani, A., D. Lourenco, M. Bermann, E.L. Nicolazzi, P.M. VanRaden, and I. Misztal. 2024. Single-step genomic predictions for crossbred Holstein and Jersey cattle in the United States. *JDS Communications* 5:124–128. doi:10.3168/jdsc.2023-0399.
- Clark, S.A., J.M. Hickey, H.D. Daetwyler, and J.H. van der Werf. 2012. The importance of information on relatives for the prediction of genomic breeding values and the implications for the makeup of reference data sets in livestock breeding schemes. *Genet Sel Evol* 44:4. doi:10.1186/1297-9686-44-4.
- Clasen, J.B., W.F. Fikse, G. Su, and E. Karaman. 2023. Multibreed genomic prediction using summary statistics and a breed-origin-of-alleles approach. *Heredity* 131:33–42. doi:10.1038/s41437-023-00619-4.
- Cole, J.B., and P.M. VanRaden. 2018. *Symposium review: Possibilities in an age of genomics: The future of selection indices*. *Journal of Dairy Science* 101:3686–3701. doi:10.3168/jds.2017-13335.
- Daetwyler, H.D., R. Pong-Wong, B. Villanueva, and J.A. Woolliams. 2010. The Impact of Genetic Architecture on Genome-Wide Evaluation Methods. *Genetics* 185:1021–1031. doi:10.1534/genetics.110.116855.
- Daetwyler, H.D., B. Villanueva, and J.A. Woolliams. 2008. Accuracy of Predicting the Genetic Risk of Disease Using a Genome-Wide Approach. *PLoS ONE* 3:e3395. doi:10.1371/journal.pone.0003395.
- De Laet, B., P. Arsac, and J. Raoul. 2024. Benefit of including female genotypes in the reference population of Lacaune dairy sheep. Page in 75th annual meeting of European Federation of Animal Science, Florence, Italy.
- Druet, T., I.M. Macleod, and B.J. Hayes. 2014. Toward genomic prediction from whole-genome sequence data: impact of sequencing design on genotype imputation and accuracy of predictions. *Heredity* 112:39–47. doi:10.1038/hdy.2013.13.
- Elsen, J.M. 2016. Prediction of genetic gain in finite populations with heterogeneous predicted breeding values accuracies. *Animal Breeding and Genetics* 133:493–502.

- Elsen, J.M., and P. Sellier. 1978. Etude conjointe de l'intérêt de la sélection sur la prolificité et de l'utilisation d'une lignée mâle spécialisée chez le porc. *Annales de génétique et de sélection animale* 10:403–441.
- Falconer, D.S. 1960. *Small populations i. Changes of gene frequency under simplified conditions*. London: Oliver and Boyd.
- Garcia-Baccino, C.A., A. Legarra, O.F. Christensen, I. Misztal, I. Pocrnic, Z.G. Vitezica, and R.J.C. Cantet. 2017. Metafounders are related to F_{st} fixation indices and reduce bias in single-step genomic evaluations. *Genet Sel Evol* 49:34. doi:10.1186/s12711-017-0309-2.
- Garcia-Baccino, C.A., C. Pineda-Quiroga, J.M. Astruc, E. Ugarte, and A. Legarra. 2022. High genetic correlation for milk yield across Manech and Latxa dairy sheep from France and Spain. *JDS Communications* 3:260–264. doi:10.3168/jdsc.2021-0195.
- Goddard, M. 2009. Genomic selection: prediction of accuracy and maximisation of long term response. *Genetica* 136:245–257. doi:10.1007/s10709-008-9308-0.
- Guillenea, A., M.S. Lund, R. Evans, V. Boerner, and E. Karaman. 2023. A breed-of-origin of alleles model that includes crossbred data improves predictive ability for crossbred animals in a multi-breed population. *Genet Sel Evol* 55:34. doi:10.1186/s12711-023-00806-1.
- Guillenea, A., G. Su, M.S. Lund, and E. Karaman. 2022. Genomic prediction in Nordic Red dairy cattle considering breed origin of alleles. *Journal of Dairy Science* 105:2426–2438. doi:10.3168/jds.2021-21173.
- Habier, D., J. Tetens, F.-R. Seefried, P. Lichtner, and G. Thaller. 2010. The impact of genetic relationship information on genomic breeding values in German Holstein cattle. *Genet Sel Evol* 42:5. doi:10.1186/1297-9686-42-5.
- Hayes, B.J., P.J. Bowman, A.J. Chamberlain, and M.E. Goddard. 2009. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *Journal of Dairy Science* 92:433–443. doi:10.3168/jds.2008-1646.

- Henderson, C.R. 1976. A simple method for computing the inverse of a numerator relationship matrix used in prediction of breeding values. *Biometrics* 32:69–83.
- Hidalgo, J., D. Lourenco, S. Tsuruta, M. Bermann, V. Breen, W. Herring, and I. Misztal. 2023. Efficient ways to combine data from broiler and layer chickens to account for sequential genomic selection. *Journal of Animal Science* 101:skad177. doi:10.1093/jas/skad177.
- Hidalgo, J., D. Lourenco, S. Tsuruta, Y. Masuda, V. Breen, R. Hawken, M. Bermann, and I. Misztal. 2021. Investigating the persistence of accuracy of genomic predictions over time in broilers. *Journal of Animal Science* 99:skab239. doi:10.1093/jas/skab239.
- Hudson, R.R., M. Slatkin, and W.P. Maddison. 1992. Estimation of levels of gene flow from DNA sequence data. *Genetics* 132:583–589. doi:10.1093/genetics/132.2.583.
- Institut National de l'origine et de la qualité. 2017. Cahier des charges de l'Appellation d'Origine "Roquefort."
- Ithurbide, M., C. Huau, I. Palhière, T. Fassier, N.C. Friggens, and R. Rupp. 2022. Selection on functional longevity in a commercial population of dairy goats translates into significant differences in longevity in a common farm environment. *Journal of Dairy Science* 105:4289–4300. doi:10.3168/jds.2021-21222.
- Jacquard, A. 1974. *The Genetic Structure of Populations*. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.
- Jónás, D., V. Ducrocq, S. Fritz, A. Baur, M. -P. Sanchez, and P. Croiseau. 2017. Genomic evaluation of regional dairy cattle breeds in single-breed and multibreed contexts. *Journal of Animal Breeding Genetics* 134:3–13. doi:10.1111/jbg.12249.
- Kijas, J.W., D. Townley, B.P. Dalrymple, M.P. Heaton, J.F. Maddox, A. McGrath, P. Wilson, R.G. Ingersoll, R. McCulloch, S. McWilliam, D. Tang, J. McEwan, N. Cockett, V.H. Oddy, F.W. Nicholas, H. Raadsma, and for the International Sheep Genomics Consortium. 2009. A Genome Wide Survey of SNP Variation Reveals the Genetic Structure of Sheep Breeds. *PLoS ONE* 4:e4668. doi:10.1371/journal.pone.0004668.

- Kluska, S., Y. Masuda, J.B.S. Ferraz, S. Tsuruta, J.P. Eler, F. Baldi, and D. Lourenco. 2021. Metafounders May Reduce Bias in Composite Cattle Genomic Predictions. *Front. Genet.* 12:678587. doi:10.3389/fgene.2021.678587.
- Kudinov, A.A., M. Koivula, G.P. Aamand, I. Strandén, and E.A. Mäntysaari. 2022. Single-step genomic BLUP with many metafounders. *Front. Genet.* 13:1012205. doi:10.3389/fgene.2022.1012205.
- Laurençon, M., J. Legrix, M.-H. Wagner, D. Demilly, C. Baron, S. Rolland, S. Ducournau, A. Laperche, and N. Nesi. 2024. Genomic and phenomic predictions help capture low-effect alleles promoting seed germination in oilseed rape in addition to QTL analyses. *Theor Appl Genet* 137:156. doi:10.1007/s00122-024-04659-0.
- Legarra, A., G. Baloche, F. Barillet, J.M. Astruc, C. Soulas, X. Aguerre, F. Arrese, L. Mintegi, M. Lasarte, F. Maeztu, I. Beltrán de Heredia, and E. Ugarte. 2014. Within- and across-breed genomic predictions and genomic relationships for Western Pyrenees dairy sheep breeds Latxa, Manech, and Basco-Béarnaise. *Journal of Dairy Science* 97:3200–3212. doi:10.3168/jds.2013-7745.
- Legarra, A., M. Bermann, Q. Mei, and O.F. Christensen. 2024a. Redefining and interpreting genomic relationships of metafounders. *Genet Sel Evol* 56:34. doi:10.1186/s12711-024-00891-w.
- Legarra, A., M. Bermann, Q. Mei, and O.F. Christensen. 2024b. Estimating genomic relationships of metafounders across and within breeds using maximum likelihood, pseudo-expectation-maximization maximum likelihood and increase of relationships. *Genetics Selection Evolution* 56:35. doi:10.1186/s12711-024-00892-9.
- Legarra, A., O.F. Christensen, Z.G. Vitezica, I. Aguilar, and I. Misztal. 2015. Ancestral Relationships Using Metafounders: Finite Ancestral Populations and Across Population Relationships. *Genetics* 200:455–468. doi:10.1534/genetics.115.177014.
- Legarra, A., and A. Reverter. 2018. Semi-parametric estimates of population accuracy and bias of predictions of breeding values and future phenotypes using the LR method. *Genet Sel Evol* 50:53. doi:10.1186/s12711-018-0426-6.

- Legarra, A., and P.M. VanRaden. 2023. Effect of modelling unknown parents groups and metafounders on the historical genetic trend of fertility traits. *Interbull Bulletin* 59.
- Li, H., G. Glusman, H. Hu, Shankaracharya, J. Caballero, R. Hubley, D. Witherspoon, S.L. Guthery, D.E. Mauldin, L.B. Jorde, L. Hood, J.C. Roach, and C.D. Huff. 2014. Relationship Estimation from Whole-Genome Sequence Data. *PLoS Genet* 10:e1004144. doi:10.1371/journal.pgen.1004144.
- Li, L., and S. Hermesch. 2013. Genotype by environment interactions for average daily gain using multiple-trait analyses in australian pigs. *Proceedings of the Association for the Advancement of Animal Breeding and Genetics* 20:323–326.
- Lourenco, D.A.L., B.O. Fragomeni, H.L. Bradford, I.R. Menezes, J.B.S. Ferraz, I. Aguilar, S. Tsuruta, and I. Misztal. 2017. Implications of SNP weighting on single-step genomic predictions for different reference population sizes. *J Anim Breed Genet* 134:463–471. doi:10.1111/jbg.12288.
- Lund, M.S., A.P. de Roos, A.G. de Vries, T. Druet, V. Ducrocq, S. Fritz, F. Guillaume, B. Guldbbrandsen, Z. Liu, R. Reents, C. Schrooten, F. Seefried, and G. Su. 2011. A common reference population from four European Holstein populations increases reliability of genomic predictions. *Genet Sel Evol* 43:43. doi:10.1186/1297-9686-43-43.
- Macedo, F.L., J.M. Astruc, T.H.E. Meuwissen, and A. Legarra. 2022. Removing data and using metafounders alleviates biases for all traits in Lacaune dairy sheep predictions. *Journal of Dairy Science* 105:2439–2452. doi:10.3168/jds.2021-20860.
- Mansfield, R.H. 1985. *Progress of the Breed. The History of US Holsteins.*
- Marjanovic, J., B. Hulsege, and M.P.L. Calus. 2021. Relatedness between numerically small Dutch Red dairy cattle populations and possibilities for multibreed genomic prediction. *Journal of Dairy Science* 104:4498–4506. doi:10.3168/jds.2020-19573.
- Masuda, Y., P.M. VanRaden, S. Tsuruta, D.A.L. Lourenco, and I. Misztal. 2022. Invited review: Unknown-parent groups and metafounders in single-step genomic BLUP. *Journal of Dairy Science* 105:923–939. doi:10.3168/jds.2021-20293.

- Meat and Livestock Australia. 2009. An introduction to MERINOSELECT.
- Médale, F., and S. Penvern. 2024. La nouvelle réglementation de l'élevage bio. *INRAE Productions Animales* 37:8224–8236.
- Meuwissen, T.H. 2009. Accuracy of breeding values of “unrelated” individuals predicted by dense SNP genotyping. *Genet Sel Evol* 41:35. doi:10.1186/1297-9686-41-35.
- Meyer, K., and A.A. Swan. 2019. “Metafounders” to model base populations in genomic evaluation for multi-breed sheep data. *Proceedings of the Association for the Advancement of Animal Breeding and Genetics* 23:27–30.
- Misztal, I., Z.G. Vitezica, A. Legarra, I. Aguilar, and A.A. Swan. 2013. Unknown-parent groups in single-step genomic evaluation. *J Animal Breeding Genetics* 130:252–258. doi:10.1111/jbg.12025.
- Moghaddar, N., K.P. Gore, H.D. Daetwyler, B.J. Hayes, and J.H.J. van der Werf. 2015. Accuracy of genotype imputation based on random and selected reference sets in purebred and crossbred sheep populations and its effect on accuracy of genomic prediction. *Genet Sel Evol* 47:97. doi:10.1186/s12711-015-0175-8.
- Moghaddar, N., A.A. Swan, and J.H. van der Werf. 2014. Comparing genomic prediction accuracy from purebred, crossbred and combined purebred and crossbred reference populations in sheep. *Genet Sel Evol* 46:58. doi:10.1186/s12711-014-0058-4.
- Montesinos-López, O.A., A. Montesinos-López, P. Pérez-Rodríguez, J.A. Barrón-López, J.W.R. Martini, S.B. Fajardo-Flores, L.S. Gaytan-Lugo, P.C. Santana-Mancilla, and J. Crossa. 2021. A review of deep learning applications for genomic selection. *BMC Genomics* 22:19. doi:10.1186/s12864-020-07319-x.
- Muir, W.M., and S.E. Aggrey. 2003. *Poultry Genetics, Breeding and Biotechnology*. CABI Publishing.
- Mulder, H.A., M.P.L. Calus, T. Druet, and C. Schrooten. 2012. Imputation of genotypes with low-density chips and its effect on reliability of direct genomic values in Dutch Holstein cattle. *Journal of Dairy Science* 95:876–889. doi:10.3168/jds.2011-4490.

- Mulder, H.A., R.F. Veerkamp, B.J. Ducro, J.A.M. van Arendonk, and P. Bijma. 2006. Optimization of Dairy Cattle Breeding Programs for Different Environments with Genotype by Environment Interaction. *Journal of Dairy Science* 89:1740–1752. doi:10.3168/jds.S0022-0302(06)72242-1.
- National Museum Australia. 2024. Merino Sheep Introduced. Accessed. <https://www.nma.gov.au/defining-moments/resources/merino-sheep-introduced>.
- Nel, C., P. Gurman, A. Swan, J. van der Werf, M. Snyman, K. Dzama, K. Gore, A. Scholtz, and S. Cloete. 2022. The genomic structure of isolation across breed, country and strain for important South African and Australian sheep populations. *BMC Genomics* 23:23. doi:10.1186/s12864-021-08020-3.
- Ødegård, J., T. Moen, N. Santi, S.A. Korsvoll, S. Kjøglum, and T.H.E. Meuwissen. 2014. Genomic prediction in an admixed population of Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Front. Genet.* 5. doi:10.3389/fgene.2014.00402.
- Oliveira, H.R.D., J.C. McEwan, J.H. Jakobsen, T. Blichfeldt, T.H.E. Meuwissen, N.K. Pickering, S.M. Clarke, and L.F. Brito. 2022. Across-country genomic predictions in Norwegian and New Zealand Composite sheep populations with similar development history. *J Animal Breeding Genetics* 139:1–12. doi:10.1111/jbg.12642.
- Piper, L., and A. Rudovsky. 1997. Genetic aspects of domestication, common breeds and their origin. CABI Edition.
- Pollak, E.J., and R.L. Quaas. 1983. Definition of Group Effects in Sire Evaluation Models. *Journal of Dairy Science* 66:1503–1509. doi:10.3168/jds.S0022-0302(83)81965-1.
- Pryce, J.E., B. Gredler, S. Bolormaa, P.J. Bowman, C. Egger-Danner, C. Fuerst, R. Emmerling, J. Sölkner, M.E. Goddard, and B.J. Hayes. 2011. Short communication: Genomic selection using a multi-breed, across-country reference population. *Journal of Dairy Science* 94:2625–2630. doi:10.3168/jds.2010-3719.
- Pszczola, M., T. Strabel, H.A. Mulder, and M.P.L. Calus. 2012. Reliability of direct genomic values for animals with different relationships within and to the reference population. *Journal of Dairy Science* 95:389–400. doi:10.3168/jds.2011-4338.

- Quaas, R.L. 1988. Additive Genetic Model with Groups and Relationships. *Journal of Dairy Science* 71:1338–1345.
- Quillet, E. 1965. *Monographies de races. Les races d'animaux domestiques. La maison rustique.*
- Robert-Granié, C., A. Legarra, and V. Ducrocq. 2011. *de la sélection génomique.*
- Ros-Freixedes, R. 2024. The contribution of whole-genome sequence data to genome-wide association studies in livestock: Outcomes and perspectives. *Livestock Science* 281:105430. doi:10.1016/j.livsci.2024.105430.
- Ryder, M.L. 1984. *Sheep.* Longman.
- Sellier, P. 1992. La gestion des populations : La diversité des plans d'amélioration génétique. *INRA Prod. Anim.* 5:229–235. doi:10.20870/productions-animales.1992.5.HS.4295.
- Smith, C., and G. Banos. 1991. Selection within and across populations in livestock improvement. *Journal of Animal Science* 69:2387–2394. doi:10.2527/1991.6962387x.
- Solberg, T.R., A.K. Sonesson, J.A. Woolliams, and T.H.E. Meuwissen. 2008. Genomic selection using different marker types and densities. *Journal of Animal Science* 86:2447–2454. doi:10.2527/jas.2007-0010.
- Strandén, I., G.P. Aamand, and E.A. Mäntysaari. 2022. Single-step genomic BLUP with genetic groups and automatic adjustment for allele coding. *Genetics Selection Evolution* 54:38. doi:10.1186/s12711-022-00721-x.
- Sun, X., R. Fernando, and J. Dekkers. 2016. Contributions of linkage disequilibrium and cosegregation information to the accuracy of genomic prediction. *Genet Sel Evol* 48:77. doi:10.1186/s12711-016-0255-4.
- The beef site. 2022. Red Angus. Accessed September 10, 2024. <https://www.thebeefsite.com/breeds/beef/99/red-angus/>.
- Thompson, J.R. 1998. World wide Holstein breeding. *Interbull Bulletin* 19 29–35.

- Turton, J.D. 1974. The collection, storage and dissemination of information on breeds of livestock. Pages 61–74 in 1st World Congress of Genetics Applied to Livestock Production, Madrid.
- UPRA Lacaune. Outils de La Sélection Lacaune Lait. Accessed August 29, 2024. <https://www.race-lacaune.fr/les-races-lacaune/lacaune-lait/outils-de-la-selection-lacaune-lait/>.
- Vallée, A., J.A.M. van Arendonk, and H. Bovenhuis. 2014. Accuracy of genomic prediction when combining two related crossbred populations¹. *Journal of Animal Science* 92:4342–4348. doi:10.2527/jas.2014-8109.
- VanRaden, P.M., M.E. Tooker, T.C.S. Chud, H.D. Norman, J.H. Megonigal, I.W. Haagen, and G.R. Wiggans. 2020. Genomic predictions for crossbred dairy cattle. *Journal of Dairy Science* 103:1620–1631. doi:10.3168/jds.2019-16634.
- VanRaden, P.M., M.E. Tooker, J.R. O’Connell, J.B. Cole, and D.M. Bickhart. 2017. Selecting sequence variants to improve genomic predictions for dairy cattle. *Genet Sel Evol* 49:32. doi:10.1186/s12711-017-0307-4.
- VanRaden, P.M., C.P. Van Tassell, G.R. Wiggans, T.S. Sonstegard, R.D. Schnabel, J.F. Taylor, and F.S. Schenkel. 2009. Invited Review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *Journal of Dairy Science* 92:16–24. doi:10.3168/jds.2008-1514.
- Walsh, B., and M. Lynch. 2018. *Evolution and Selection of Quantitative Traits*. Oxford University Press.
- van der Werf, J.H.J., R.G. Banks, S.A. Clark, S.J. Lee, H.D. Daetwyler, B.J. Hayes, and A.A. Swan. 2014. Genomic selection in sheep breeding programs. Pages 17–22 in *Proceedings, 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production, Vancouver*.
- van der Werf, J.H.J., B.P. Kinghorn, and R.G. Banks. 2010. Design and role of an information nucleus in sheep breeding programs. *Animal Production Science* 50:998–1003.

Wicki, M., D.J. Brown, P.M. Gurman, J. Raoul, A. Legarra, and A.A. Swan. 2024. Combined genomic evaluation of Merino and Dohne Merino Australian sheep populations. *Genetics Selection Evolution* 56:69. doi:10.1186/s12711-024-00934-2.

Zhou, L., B. Heringstad, G. Su, B. Guldbbrandtsen, T.H.E. Meuwissen, M. Svendsen, H. Grove, U.S. Nielsen, and M.S. Lund. 2014. Genomic predictions based on a joint reference population for the Nordic Red cattle breeds. *Journal of Dairy Science* 97:4485–4496. doi:10.3168/jds.2013-7580.

Titre : Étude de plans de connexion entre populations génétiquement proches visant à accroître l'intérêt de la sélection génomique en petits ruminants

Mots clés : Programme de sélection, Sélection génomique, Petits ruminants, Précision de prédiction, Simulations stochastiques

Résumé : De nombreuses études montrent que la précision des prédictions génomiques et ainsi l'efficacité des schémas de sélection, dépend de la taille et la composition de la population de référence considérée. Cette population de référence est l'ensemble des animaux pour lesquels on dispose d'information génomique et phénotypique. Plus la taille de cette population est importante, meilleure est la qualité des prédictions génomiques des candidats à la sélection. De même, plus la population de référence est apparentée aux candidats à la sélection, meilleures sont les prédictions génomiques de ces derniers. Dans le cas où la taille de la population de référence est limitante, comme on peut l'observer par exemple en ovins, il peut être intéressant de combiner les évaluations génomiques de plusieurs populations. Des études ont montré que cette combinaison est bénéfique lorsqu'elle implique des populations génétiquement proches. L'objectif de la thèse est de contribuer à la mise en place de programmes de sélection multi-rationnelles ou multi-population, dans le but d'accroître l'efficacité de la sélection génomique pour des races et populations génétiquement proches, particulièrement en petits ruminants.

Pour ce faire, nous avons dans un premier temps, à partir de données réelles, étudié la structure (pedigree et génomique) de la race Lacaune. Cette étude a confirmé la subdivision de la race en deux sous-populations, de tailles équivalentes, et l'absence de connexions génétiques entre elles. Cette étude a cependant montré que les deux sous-populations sont toujours génétiquement proches l'une de l'autre. Sur ce même jeu de données, nous avons comparé les qualités de prédictions génomiques entre les évaluations individuelles de chaque sous-population et une évaluation combinée. Nous avons montré que l'évaluation combinée des deux sous-populations était toujours bénéfique mais les gains de précision sont faibles. Nous nous sommes également intéressés aux estimations des effets des SNPs en fonction des différentes populations de référence considérées. Les estimations des effets des SNPs se sont révélées très différentes entre les deux références individuelles. Les effets des SNPs sont plus proches entre les références individuelles et la référence combinée mais on observe tout de même une certaine différence que nous n'avons pas retrouvée dans les prédictions génomiques.

La deuxième partie de cette thèse a consisté aux mêmes types de travaux mais réalisés sur des populations présentant un contexte opposé : les races Merino et Dohne Merino australiennes. Ces populations présentent des tailles très déséquilibrées, la race Merino étant la première race australienne tandis que la race Dohne Merino ne bénéficie pas encore d'une population de référence suffisante pour réaliser une évaluation génomique. L'analyse de la structure des populations a cependant montré un fort niveau de connexions génétiques entre les deux races qui sont beaucoup utilisées en croisement. Cette étude a finalement montré que l'évaluation génomique combinée était très avantageuse pour la race Dohne Merino et est ainsi prometteuse pour une possible transition vers la sélection génomique pour cette race.

La dernière partie de cette thèse visait, à partir de simulations stochastiques, à étudier les conséquences de la divergence d'une population d'origine en deux sous-populations sur l'efficacité de la sélection génomique. Ces conséquences sont toujours comparées dans le cadre d'une évaluation individuelle vs combinée de ces deux sous-populations. Cette étude a montré que la subdivision de la population en deux sous-populations impactait négativement le gain génétique. Cette détérioration de gain génétique est d'autant plus importante que la séparation se fait de façon déséquilibrée (donc qu'une des deux sous-population est de faible taille) et que l'évaluation est séparée.

Title: Study of connectedness designs between genetically close populations aiming to increase the interest of genomic selection in small ruminants

Key words: Breeding program, Genomic selection, Small ruminants, Prediction accuracy, Stochastic simulations

Abstract: Numerous studies have shown that the accuracy of genomic predictions, and thus the efficiency of breeding programs, depend on the size and design of the reference population considered. This reference population is the set of animals for which genomic and phenotypic information is available. The larger the reference population, the better the quality of genomic predictions for the candidates to selection. Similarly, the greater the relatedness between the reference population and the candidates, the better the genomic predictions of selection candidates. In cases where the size of the reference population is limiting, as can be observed in sheep for example, it can be interesting to combine genomic evaluations from several populations. Studies have shown that this combination is beneficial when it involves genetically close populations. The aim of this thesis is to contribute to the implementation of multi-racial or multi-population breeding programs, with the aim of increasing the efficiency of genomic selection for genetically close breeds and populations, particularly in small ruminants.

To achieve this, we first used real data to study the pedigree and genomic structure of the Lacaune breed. This study confirmed the subdivision of the breed into two subpopulations of equivalent size, and the absence of genetic connections between them. The study did, however, show that the two sub-populations are still genetically close to each other. On the same dataset, we compared the quality of genomic predictions between the individual evaluations of each subpopulation and the combined evaluation of both populations. We showed that combining the evaluation was still beneficial, but the gains in accuracy were small. We also looked at SNP effect estimates according to the different reference populations considered. Estimates of the SNPs effects were very different between the two individual references. SNP effects were closer between the individual references and the combined reference, but there was still some difference, which we did not find in the genomic predictions.

The second part of this thesis involved the same type of work, but carried out on populations presenting an opposite context: the Australian Merino and Dohne Merino breeds. The Merino breed is Australia's first breed, while the Dohne Merino breed does not yet have a sufficiently large reference population to perform genomic evaluation. However, the population structure analysis showed a high level of genetic connectedness between the two breeds, which are widely used in crossbreeding. In the end, this study showed that combined genomic evaluation was highly advantageous for the Dohne Merino breed, and is therefore promising for a possible transition to genomic selection for this breed.

The final part of this thesis used stochastic simulations to study the consequences of the divergence of an original population into two sub-populations on the efficiency of genomic selection. These consequences are still compared within the framework of an individual vs. combined evaluation of these two sub-populations. We showed that the subdivision of the population into two subpopulations had a negative impact on genetic gain. This deterioration in genetic gain is all the greater when the separation is unbalanced (i.e. when one of the two sub-populations is small) and the evaluation is separate.