PLEIOTROPIA O LIGAMIENTO. FACTOR DE BAYES VS. MINIMOS CUADRADOS MULTIVARIANTES

L. Varona, L. Gomez-Raya, W. M. Rauw, J. L. Noguera.

Area de Producció Animal. Centre UdL-IRTA. Lleida.

Introducción.

El mapeo de QTL se ha convertido en uno de los campos más activos en la genética estadística desde la publicación de los primeros mapas de las especies domésticas (Archibald et al., 1995; Barendse et al., 1997). Los experimentos de QTL generalmente involucran el registro de varios caracteres genéticamente correlacionados. Según Falconer y McKay (1995), las fuentes de la correlación genética son el ligamiento y la pleiotropía. En este sentido, Knott and Haley (2000) han propuesto recientemente un análisis de mínimos cuadrados multicarácter para detectar ligamiento, usando la pleiotropía como hipótesis nula.

Por otra parte, desde un punto de vista bayesiano, la comparación de modelos se resuelve mediante la utilización de Factores de Bayes (Kass y Raftery, 1995), que han sido utilizados para la discriminación entre pleiotropía y ligamiento en modelos de detección de QTL (Varona et al, 2002; Varona et al., 2003).

El objetivo de este trabajo es comparar los procedimientos de Knott y Haley (2000) y Varona et al. (2002) en el contexto de un experimento de simulación.

Simulación.

Se simularon poblaciones F2, donde las líneas parentales son homocigotas tanto para los QTL, como para 3 marcadores neutrales localizados en la misma fase de ligamiento, y en posiciones 0, 30 y 60 cM, respectivamente. Se simularon 2 tamaños de población (400 y 800 individuos), y dos porcentajes de varianza explicados por los QTL (5% y 15%) en cada carácter. Para cada tamaño de población y porcentaje de varianza se simularon 100 replicas de 3 casos diferentes:

Caso I: Los QTL están localizados en posiciones 10 y 50 para ambos caracteres, respectivamente.

Caso II: Los QTL están localizados en posiciones 20 y 40 para ambos caracteres.

Caso III: Los QTL están localizados en posición 30 en los dos caracteres (Pleiotropía)

Los datos fenotípicos se simularon a partir de una media, un efecto asociado al QTL y un efecto residual, que se muestreó de una distribución normal univariante.

Método I.

Los datos se analizaron mediante el procedimiento de Knott y Haley (2000). En cada réplica se calculó el siguiente estadístico:

$$-\{\text{resdf} - \frac{1}{2}(2-1)\ln(|\text{RSS}_1|/|\text{RSS}_p|)$$

donde *resdf* son los grados de libertad residuales y RSS_I y RRS_p, las sumas de cuadrados residuales bajo los modelos de pleiotropía y ligamiento. Los umbrales de significación se calcularon mediante bootstrap.

Método II:

Se calculó el factor de Bayes según el procedimiento descrito por Varona et al. (2002, 2003), utilizando el siguiente estadístico:

$$BF = \frac{1}{\int_{\lambda_1=\lambda_2} p_1(\lambda_1,\lambda_2|\mathbf{y}_1,\mathbf{y}_2)\times L}$$

donde L es la longitud del cromosoma en cM y $\int_{\lambda_1=\lambda_2} p_1(\lambda_1,\lambda_2|\mathbf{y}_1,\mathbf{y}_2)$ es la integral a lo largo de la diagonal de una superficie bidimensional sobre la que se representa la distribución marginal posterior de la localización de los QTL bajo el modelo de ligamiento. Esta integral se calculó mediante un procedimiento MCMC, que utilizó muestreo de Gibbs y Metrópolis-Hastings.

Resultados y Discusión.

Los resultados correspondientes al caso I se presentan en la tabla I. Se observa que ambos procedimientos presentan resultados equivalentes en las situaciones donde existe mayor información (15% de la varianza y 800 individuos). Pero, por el contrario, en el caso menos informativo (5% de la varianza explicada por el QTL y 400 individuos) el método de Factor de Bayes (Método II) presenta una considerable mayor capacidad de discriminar entre ambos modelos.

Tabla I. Resultados (Caso I)

Carácter I		Carácter II		Tamaño	Método I		Método II
cM	Efecto	cM	Efecto	Población	%Ligam. (1%)	%Ligam. (5%)	%Ligam.
10	5%	50	5%	400	44	68	92
10	5%	50	5%	800	95	99	100
10	15%	50	15%	400	95	99	100
10	15%	50	15%	800	100	100	100

Los resultados correspondientes al caso II de simulación se presentan en la tabla II. En esta tabla se observa un patrón de comportamiento similar al presentado en la tabla I. En las situaciones donde la cantidad de información es menor (400 individuos y 5% de la variación explicada por los QTL) el método de mínimos cuadrados de Knott y Haley (2000) ofrece una capacidad menor de discriminar entre pleiotropía y ligamiento, mientras tanto, en las situaciones con mayor cantidad de información, los resultados de ambos procedimientos son equivalentes.

Tabla II. Resultados (Caso II).

Carácter I		Carácter II		Tamaño	Método I		Método II
cM	Efecto	cM	Efecto	Población	%Ligam. (1%)	%Ligam. (5%)	%Ligam.
20	5%	40	5%	400	6	31	51
20	5%	40	5%	800	38	68	66
20	15%	40	15%	400	40	59	68
20	15%	40	15%	800	83	96	93

Finalmente, los resultados correspondientes al tercer caso de simulación se presentan en la Tabla III. Como puede observarse el procedimiento de mínimos cuadrados (Método I) ofrece los resultados esperados de acuerdo al error de Tipo I asumido (1 o 5%), mientras que, cuando la cantidad de información es menor, el Método II presenta mayor porcentaje de réplicas a las que se atribuye el modelo ligamiento. Este porcentaje se reduce o desaparece cuando la información aumenta. Debe tenerse en cuenta que el método II (Factor de Bayes), no asume ningún modelo como hipótesis nula, por lo tanto la elección del modelo no depende de ningún umbral de significación, y ambos modelos compiten en igualdad de condiciones, por lo tanto, la capacidad de discriminación entre ambos modelos depende exclusivamente de la cantidad de información disponible.

Tabla III. Resultados (Caso III).

Carácter I		Carácter II		Tamaño	Método I		Método II
cM	Efecto	cM	Efecto	Población	%Ligam. (1%)	%Ligam. (5%)	%Ligam.
30	5%	30	5%	400	2	6	13
30	5%	30	5%	800	1	5	5
30	15%	30	15%	400	0	6	2
30	15%	30	15%	800	0	4	0

Bibliografía.

Archibald et al. (1995). Mamm. Genome. 6:157.
Barendse et al. (1997). Mamm. Genome. 8:798.
Kass y Raftery. (1995). J. Amer. Stat. Assoc. 90:773-795
Knott y Haley (2000). Genetics 136:1195.
Varona et al. (2002). Proc: WCGALP 2002.
Varona et al. (2003). Genetics (sometido).