

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR COSTES EN EVALUACIÓN GENÓMICA EN PROGRAMAS DE SELECCIÓN DE ACUICULTURA

García-Ballesteros¹, S. *, Fernández¹, J. y Villanueva¹, B.

¹Departamento de Mejora Genética Animal, Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria, 28040 Madrid, Spain.

*silvia.garciab@inia.es

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los programas de mejora en acuicultura están enfocados en mejorar caracteres de crecimiento. Sin embargo, a medida que la producción se intensifica empiezan a cobrar importancia otros caracteres tales como rendimiento del filete y resistencia a enfermedades. Estos caracteres tienen en común que no pueden ser medidos en los candidatos a la selección así que ésta se basa en los registros tomados en los hermanos de los candidatos. Como consecuencia de ello, la variación que existe dentro de familias no es tomada en cuenta a la hora de elegir los reproductores, lo que disminuye la respuesta a la selección. Para este tipo de caracteres se ha recomendado la evaluación genómica, ya que permite distinguir entre los miembros de una misma familia y aumentar la precisión de la evaluación (Meuwissen et al., 2001; Nielsen et al., 2009).

En la industria acuícola dado el bajo coste del pez y el elevado coste del genotipado es poco viable que se aplique selección genómica estándar. Un enfoque particular de evaluación genómica propuesto para los programas de cría en acuicultura es la evaluación genómica dentro de familias ya que se pueden alcanzar niveles altos de desequilibrio de ligamiento dentro de las familias con un número limitado de marcadores y, por lo tanto, reducir costes de genotipado (Lillehammer et al., 2013). A su vez, podemos reducir costes reduciendo el número de individuos que genotipamos a través de una preselección. Sin embargo, no está claro si, en el contexto de evaluación genómica dentro de familias, dicha preselección debería realizarse a nivel individual o familiar. El objetivo de este trabajo fue predecir la ganancia genética obtenida con ambos tipos de preselección (individual o familiar) cuando el programa de mejora incluye dos caracteres (crecimiento y resistencia a enfermedades) y se aplica selección genómica dentro de familias. Se consideraron distintos escenarios que variaban en el número de individuos medidos para resistencia y en el porcentaje de individuos preseleccionados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Simulación de la población

La población base se creó en dos pasos. En primer lugar, se generó una población en equilibrio mutación-deriva seleccionando aleatoriamente 500 machos y 500 hembras durante 4.000 generaciones discretas. El genoma simulado para cada individuo estuvo compuesto por 20 cromosomas de 0,3 Morgan cada uno (imitando el genoma del rodaballo). En cada cromosoma se simularon 10.000 loci bialélicos y 30 de ellos se consideraron marcadores (SNP) para ser utilizados posteriormente en las evaluaciones genómicas. Todos los SNP se espaciaron uniformemente dentro de cada cromosoma. Las frecuencias iniciales fueron 0,5 para todos los loci. La tasa de mutación por locus y generación fue $\mu = 2,5 \times 10^{-3}$ para todos los loci. Las mutaciones se distribuyeron aleatoriamente entre individuos, cromosomas y loci, cambiando el alelo 0 por el alelo 1 y viceversa. El número de recombinaciones por cromosoma (al generar los gametos) se extrajo a partir de una distribución de Poisson con una media igual a 1. Las recombinaciones se distribuyeron aleatoriamente. Al final del proceso, la heterocigosis esperada de la población había alcanzado un valor de equilibrio. En ese momento, se muestrearon 60 padres y 180 madres por réplica y se aparearon al azar (cada macho se apareó con 3 hembras) generando 50 descendientes por familia. Por lo tanto, la población base ($t = 0$) consistía en 9.000 individuos pertenecientes a 180 familias de hermanos completos (60 familias de medio hermanos). Se simularon 100 réplicas.

En $t = 0$, para cada carácter seleccionado posteriormente se eligieron aleatoriamente 1.000 loci (de entre los 10.000) como QTL. La varianza fenotípica inicial (VP) fue 1 para los dos caracteres. La heredabilidad fue 0,4 y 0,2 para el carácter crecimiento y resistencia,

respectivamente. Los valores fenotípicos se obtuvieron mediante la suma del valor genético más un efecto ambiental individual procedente de una distribución normal con media cero y varianza V_E . El crecimiento se registró en todos los individuos y la resistencia se registró en el 50%, 25% o 10% de los individuos de cada familia. Los individuos registrados para resistencia fueron excluidos como candidatos a la selección. Los caracteres estaban no correlacionados y a ambos se les dio el mismo peso económico.

Métodos de evaluación

Se consideraron dos métodos de evaluación: BLUP tradicional y evaluación genómica dentro de familias (WFGE). En WFGE, los valores mejorantes estimados (EBV) para cada carácter (k) son combinaciones de un valor genético familiar estimado a partir de BLUP estándar y un valor genómico individual estimado dentro de la familia. En particular, siendo p padre y m madre, el EBV para el individuo i de la familia l para el carácter k fue $EBV_{ilk} = \frac{1}{2}EBV_{pik} + \frac{1}{2}EBV_{mik} + wilk$. El término $\frac{1}{2}EBV_{pik} + \frac{1}{2}EBV_{mik}$ se estimó como el EBV promedio para la familia l . El valor mejorante dentro de la familia para el individuo i de la familia l para el carácter k (wilk) se obtuvo a partir de la evaluación genómica utilizando solo información (genotipos y fenotipos) de la familia.

Como ya se ha mencionado, se consideraron dos tipos de preselección que incluyeron la preselección de familias (PF) y la preselección de individuos (PI):

1. *Escenario PF*. Se preseleccionaron el 10, 25 o 50% de las familias basándose en el valor genético familiar estimado (suma del término $\frac{1}{2}EBV_{pi} + \frac{1}{2}EBV_{mi}$ obtenido para cada carácter), se genotiparon todos los individuos de las familias seleccionadas y se estimó el valor mejorante dentro de familia (wilk) para cada individuo (Tabla 1).
2. *Escenario PI*. Se preseleccionaron el 10, 25 o 50% de los candidatos a la selección (individuos no registrados para resistencia) basándose en la suma de los EBV_i obtenidos mediante BLUP estándar para cada carácter. Posteriormente se genotiparon sólo los candidatos preseleccionados y los hermanos completos de éstos registrados para resistencia, y se estimó wilk para cada individuo genotipado (Tabla 1). Hay que hacer notar que, en este escenario, el tamaño familiar varía e incluso hay familias que pueden no llegar a estar representadas.

Finalmente se seleccionaron 60 machos y 180 hembras de los individuos candidatos a la selección para producir la siguiente generación. La selección se llevó a cabo durante 5 generaciones. El software GS3 (Legarra et al., 2010) se utilizó para llevar a cabo tanto la evaluación genómica como el BLUP estándar.

Tabla 1. Número de candidatos a la selección y registrados para resistencia (reg_r) y de familias antes y después de la preselección de familias (PF) o individuos (PI).

% medidos resistencia	50			25			10		
Nº familias	180			180			180		
Nº candidatos	4500			6750			8100		
%PF	50	25	10	50	25	10	50	25	10
Nº familias	90	45	18	90	45	18	90	45	18
Nº candidatos	2250	1125	450	3375	1687	675	4050	2025	810
Nº regr	2250	1125	450	1125	563	225	450	225	90
%PI	50	25	10	50	25	10	50	25	10
Nº familias	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nº candidatos	2250	1125	450	3375	1687	675	4050	2025	810
Nº regr	-	-	-	-	-	-	-	-	-

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La ganancia genética acumulada obtenida con ambos métodos de evaluación cuando el 25% de los individuos se registran para resistencia se muestra en la tabla 2. La WFGE sin preselección incrementa la ganancia genética de resistencia un 50% frente al obtenido con BLUP en $t = 1$ y un 100% en $t = 5$. Cuando se midieron el 10% de los individuos (resultados

no mostrados) la ganancia genética acumulada para resistencia con WFGE fue de 0,07 en $t = 5$ y no hubo ninguna ganancia con BLUP. La ganancia para resistencia con WFGE fue un 22% mayor que con BLUP en $t = 1$ y un 19% en $t = 5$ cuando el 50% de los individuos se midieron para dicho carácter (resultados no mostrados). Este incremento en la ganancia genética obtenido con el WFGE sin preselección fue menor para crecimiento (alrededor de un 3% más que con BLUP).

Tabla 2. Ganancia genética acumulada (en desviaciones fenotípicas estándar) en la primera ($t = 1$) y en la última generación ($t = 5$) de selección obtenida con BLUP y con evaluación genómica dentro de familias (WFGE) para los distintos tipos y porcentajes de preselección (%), cuando el 25% de los individuos son medidos para resistencia.

t	%	BLUP		WFGE-PF		WFGE-PI	
		crecimiento	resistencia	crecimiento	resistencia	crecimiento	resistencia
1	100	1,05	0,06	1,08	0,09	1,08	0,09
	50			1,08	0,09	1,04	0,06
	25			1,07	0,09	1,04	0,06
	10			1,05	0,08	1,03	0,06
5	100	4,02	0,12	4,17	0,24	4,17	0,24
	50			4,16	0,24	4,09	0,15
	25			4,14	0,23	4,04	0,15
	10			4,00	0,20	4,02	0,13

Error estándar de los valores de la ganancia genética 0,006 para crecimiento y 0,003 para resistencia en la primera generación y 0,01 para los valores ambos caracteres en la última generación.

PF: preselección de familias.

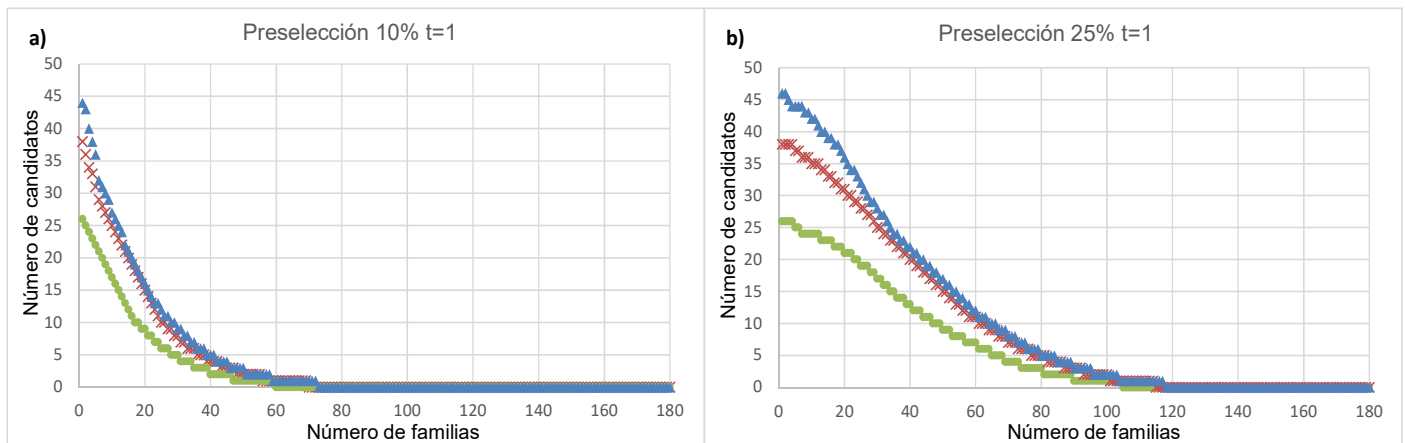
PI: preselección de individuos.

La evaluación genómica dentro de familias depende del tamaño familiar, siendo menor la precisión de los valores mejorantes y la ganancia genética cuanto menor es dicho tamaño. Con preselección familiar, el tamaño familiar se mantiene constante mientras el número de familias que contribuyen varía según la preselección (Tabla 1). Sin embargo, cuando preseleccionamos individuos el tamaño familiar dependerá del número de candidatos a la selección disponibles (que depende a su vez del porcentaje medido para resistencia) y del número de candidatos preseleccionados. La distribución del número de candidatos a la selección que se genotipan por el número de familias que contribuyen en la WFGE-PI se muestra en la figura 1. Hasta 70 (± 10), 110 (± 10) y 155 (± 10) familias contribuyeron con una preselección del 10%, 25% y 50% de los individuos, respectivamente, cuando se midieron el 25% o el 10% de los individuos para resistencia. Cuando se registraron el 50%, estas medias de contribuciones familiares se desplazaron en 10 unidades menos. Cuanto más intensa es la preselección (10% figura 1.a) mayor es el porcentaje de familias con menos candidatos por familia. En WFGE preseleccionando el 10% de los individuos, la mitad de las familias que contribuyen lo hacen con menos de 10 candidatos mientras la otra mitad varía de 45 a 10. Del mismo modo cuanto mayor es el porcentaje de individuos medidos (figura 1 50%-verde), más homogéneo es el número de candidatos que se genotipan por familia. Así pues, a mayor intensidad de preselección y menor porcentaje de individuos registrados para resistencia, mayor variabilidad en el tamaño familiar y peor precisión de los valores mejorantes.

Como se puede apreciar en la tabla 2, no hay prácticamente diferencias entre la ganancia genética acumulada para resistencia al preseleccionar el 50% o el 25% sea cual sea el tipo de preselección y el porcentaje de individuos medidos para resistencia. Incluso con un número muy limitado de SNPs (100 marcadores/Morgan), la ganancia genética total obtenida con WFGE fue mayor a la obtenida con el BLUP para todos los porcentajes y tipos de preselección, concordando con los resultados obtenidos de WFGE con preselección individual por Lillehammer et al. (2013). La ganancia genética total acumulada en la última generación cuando medimos el 25% de los individuos en WFGE-PF es de hasta un 3,7% mayor que con WFGE-PI. A su vez, con WFGE-PF obtenemos los mismos resultados para

el carácter resistencia cuando preseleccionamos el 25% que el 100% de las familias (sea cual sea el porcentaje medido), aunque esto no sucede para el carácter crecimiento. Además de obtener una precisión y una ganancia genética más alta con WFGE preseleccionando familias, el número de individuos genotipados se reduce en un 7-42% al controlar el tamaño y número familiar en la preselección.

Figura 1. Número de candidatos genotipados por número de familias para los distintos porcentajes de individuos medidos para resistencia (azul-10%, rojo-25% y verde-50%) cuando se realiza evaluación genómica dentro de familias preseleccionando al 10% (a) y al 25% (b) de los individuos (WFGE-PI) en la primera generación.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Legarra, A., Ricard, A., & Filangi, O. 2010. INRA, Institut National de Recherche Agronomique-Laboratoires, Auzeville, France.
- Lillehammer, M., Meuwissen, T.H.E., & Sonesson, A.K. 2013. A low-marker density implementation of genomic selection in aquaculture using within-family genomic breeding values. *Genetics Selection Evolution*, 45: 39-45.
- Meuwissen, T.H.E., Hayes, B.J., Goddard, M.E. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157: 1819–1829.
- Nielsen, H.M., Sonesson, A.K., Yazdi, H., & Meuwissen, T.H.E. 2009. Comparison of accuracy of genome-wide and BLUP breeding value estimates in sib based aquaculture breeding schemes. *Aquaculture*, 289: 259–264.

Agradecimientos: The research leading to these results has received funding from the European Union's Seventh Framework Programme (KBBE.2013.1.2-10) under grant agreement n° 613611.

LOW-COST STRATEGIES FOR GENOMIC EVALUATION IN AQUACULTURE SELECTIVE PROGRAMMES

ABSTRACT: Many traits of economic importance in aquaculture can not be measured on selection candidates and recording is on their sibs. Thus, within family variation is not used in selection. For this type of traits, genomic evaluation has been proposed. However, for aquaculture breeding programmes, not all selection candidates or sibs of these can be densely genotyped due to high costs and within-family genomic evaluation (WFGE) has been proposed as a cost-efficient means because it does not require a high marker density. Another way of reducing genotyping cost is to preselect individuals before genotyping is done. Two types of preselection can be done and they include family or individual preselection. In this simulation the genetic gain of both types of preselection was compared when WFGE was applied for two traits (weight and disease resistance). The heritability was 0.4 and 0.2 for weight and resistance traits, respectively. Different scenarios varying in the percentage of phenotyped individuals and in the percentage on preselected individuals or families were considered. WFGE family preselection gave 1-5% higher gains than individual preselection and 1-6% higher gains than traditional BLUP. Also, WFGE with family

preselection led to a reduction of the number of genotyped individuals of 7-42% when compared to individual preselection.

Keywords: aquaculture, within-family genomic evaluation, preselection, resistance.