Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria
URUGUAY

Potencialidades de la Selección Genómica

Ignacio Aguilar
Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria
INIA Las Brujas, Uruguay

Seminario de Actualización Técnica
Mejoramiento Genético en Bovinos para Carne
7 de Agosto 2015
INIA Tacuarembo

Mejora Genética Animal

Valor de Cría

Identificar animales con alto **Mérito Genético** para los caracteres de interés, para ser **usados como progenitores** de la siguiente generación, de manera de **maximizar el mérito esperado de la progenie**

Evaluaciones Genéticas

Evaluaciones genéticas “tradicionales”
usan **información fenotípica**
y de **genealogia**
para predecir **valores de cría**
de rasgos de relevancia económica
para la selección candidatos.

Evaluaciones Genéticas

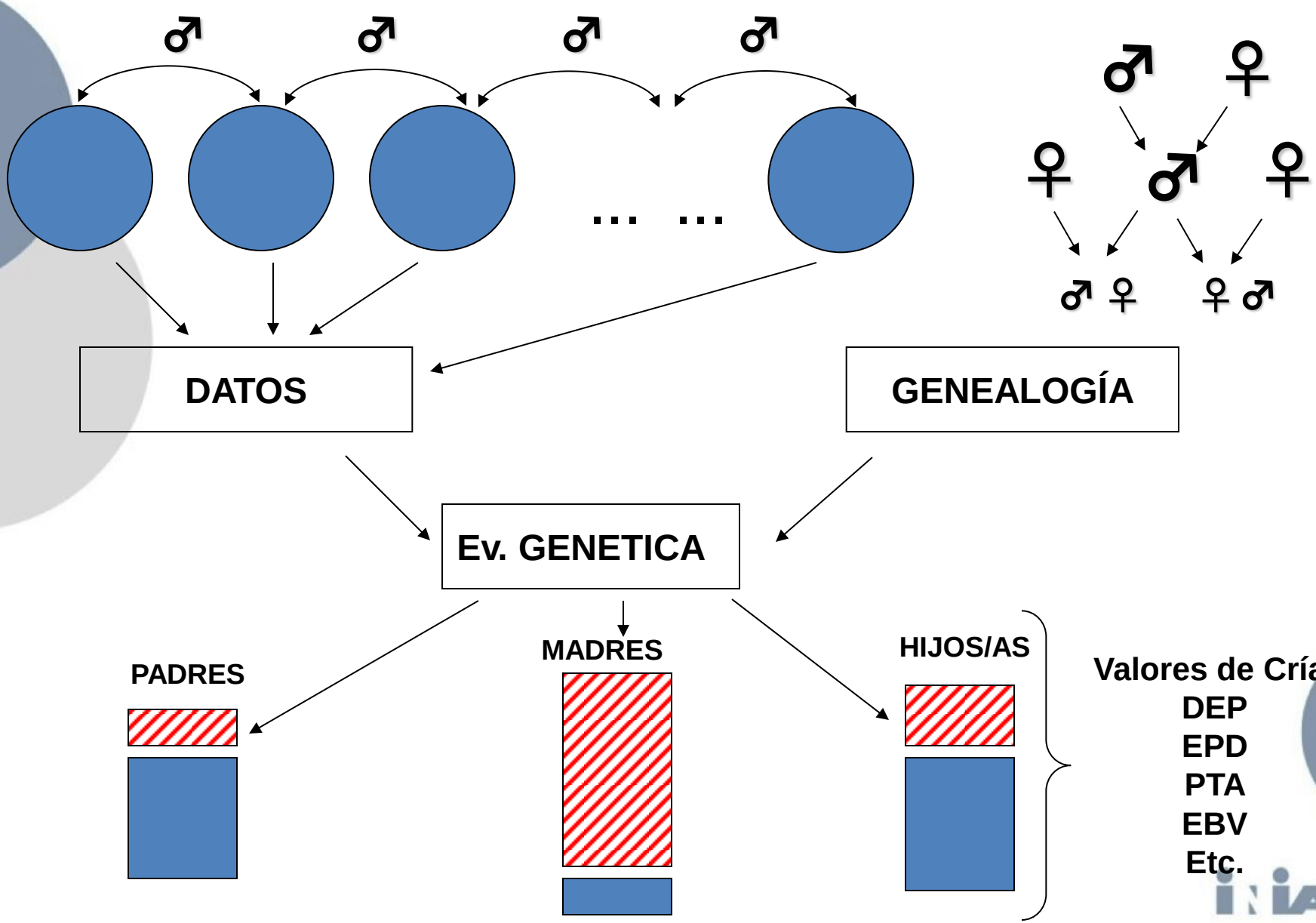
- Estima simultáneamente los **valores cría** (animales), y **efectos ambientales** (rodeo, año, etc.).

- Considera relaciones de **parentesco** entre animales.

- Considera toda la información productiva disponible: tanto animales vivos como información histórica.

- Tiene en cuenta las diferencias en “oportunidades” que tuvieron los animales para producir.

Esquema de Evaluación Genética



Resultados de las evaluaciones geneticas

- Para cada carácter evaluado (Peso destete, habilidad materna, etc.)
  - Estimación del **mérito genético** (**DEP, EPD**)
  - Medición de la **precisión** de la estimación del mérito genético (**PREC, REP, ACC**)

Precisión

- Afecta la tasa de ganancia genética

- Diferentes formas para incrementar precisión:
  - Medidas repetidas
  - Utilización de rasgos correlacionados, modelos multicaracter
  - Etc.

Selección Genómica

Selección genómica

- Disponibilidad
  - Marcadores moleculares (SNP) que cubren todo el genoma
  - Plataformas para el genotipado a gran escala con costos rentables
- Desarrollo de metodología estadísticas y bioinformáticas

Selección genómica

forma de **selección asistida por marcadores**

donde **miles** de marcadores genéticos

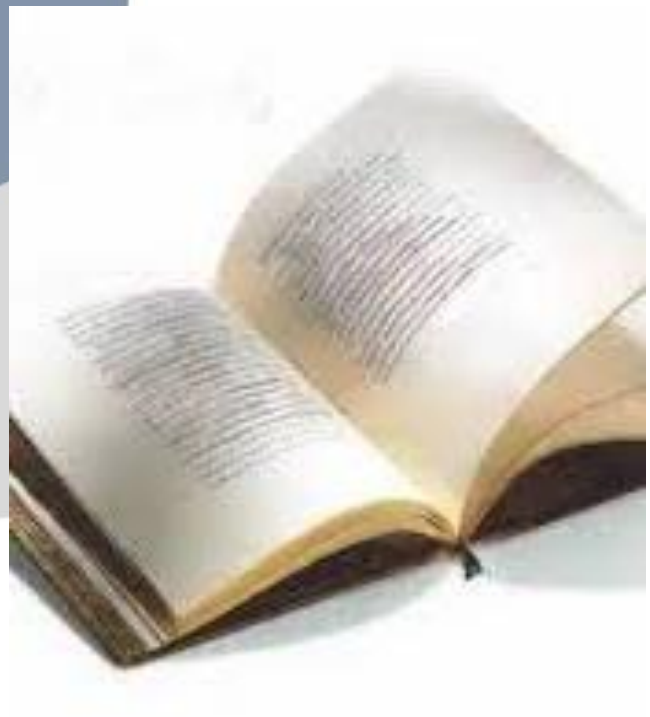
distribuidos en todo el genoma

se encuentran en desequilibrio de ligamiento

con sectores del cromosoma

asociados a rasgos de relevancia económica

SNP que son ?



- Libro 60 páginas
  - 60 cromosomas
- 30 pares de páginas repetidas
  - Copia Paterna y Materna
- Cada “hoja” repetida contiene igual número y longitud de parrafos
- Algunas “letras” difieren
  - SNP

Adaptado de A. Rogberg

SNP – que son ?

Lorem Ipsum

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Nullam orci lectus, posuere vel laoreet a, pulvinar consequat orci. Cras sed dui elit. Duis pretium libero id nulla elementum sagittis. Curabitur faucibus pellentesque nunc sed suscipit. In elementum, dolor at congue fermentum, diam magna mattis nisi, nec tempus nisi tortor ac quam. Suspendisse mi ligula, convallis vitae risus eu, pulvinar posuere ipsum.

Ut sed odio nisi. Aenean nisl eros, convallis imperdiet nisl nec, placerat ornare velit. Cras volutpat nulla malesuada est viverra, vel pellentesque lectus eleifend. Aenean eget semper velit. Aenean sed consequat erat. Duis eu risus eu enim malesuada cursus at et ipsum. Phasellus lectus velit, cursus eu venenatis ut, lacinia eu libero. Sed lacinia dignissim mi eu dapibus. Proin viverra bibendum tincidunt. In consectetur orci id scelerisque tempus. Cras interdum at magna ut bibendum.

Lorem Ipsum

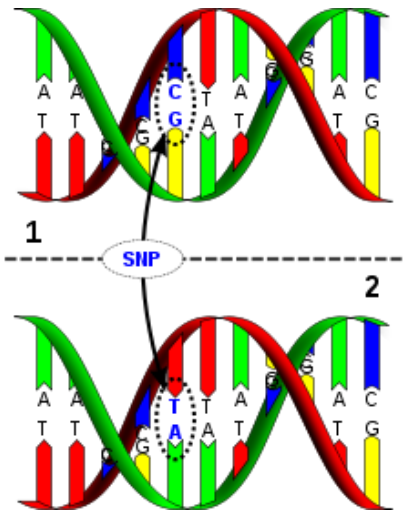
Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Nullam orci lectus, posuere vel laoreet a, pulvinar consequat orci. Gras sed dui elit. Duis pretium libero id nulla elementum sagittis. Curabitur faucibus pellentesque nunc sed suscipit. In elementum, dolor at congue fermentum, diam magna mattis nisi, nec tempus nisi tortor ac quam. Suspendisse mi ligula, convallis vitae risus eu, pulvinar posuere ipsum.

Ut sed odio nisi. Aenean nisl eros, convallis imperdiet nisl nec, placerat ornare velit. Cras volutpat nulla malesuada est viverra, vel pellentesque lectus eleifend. Aenean eget semper velit. Tenean sed consequat erat. Duis eu risus eu enim malesuada cursus at et ipsum. Phasellus lectus velit, cursus eu venenatis ut, lacinia eu libero. Sed lacinia dignissim mi eu dapibus. Proin viverra bibendum tincidunt. In consectetur orci id scelerisque tempus. Cras interdum at magna ut bibendum.

Adaptado de A. Rogberg

SNP

- Polimorfismo de un solo nucleótido
  - del ingles: Single Nucleotide Polymorphism



- Variación en la secuencia de ADN que afecta una solo base (A,T,C,G)

- En humanos: mas de 3.1 millones de SNPs (Consorcio Internacional HapMap)

Chips de marcadores de alta densidad

Disponibilidad de chips con miles marcadores

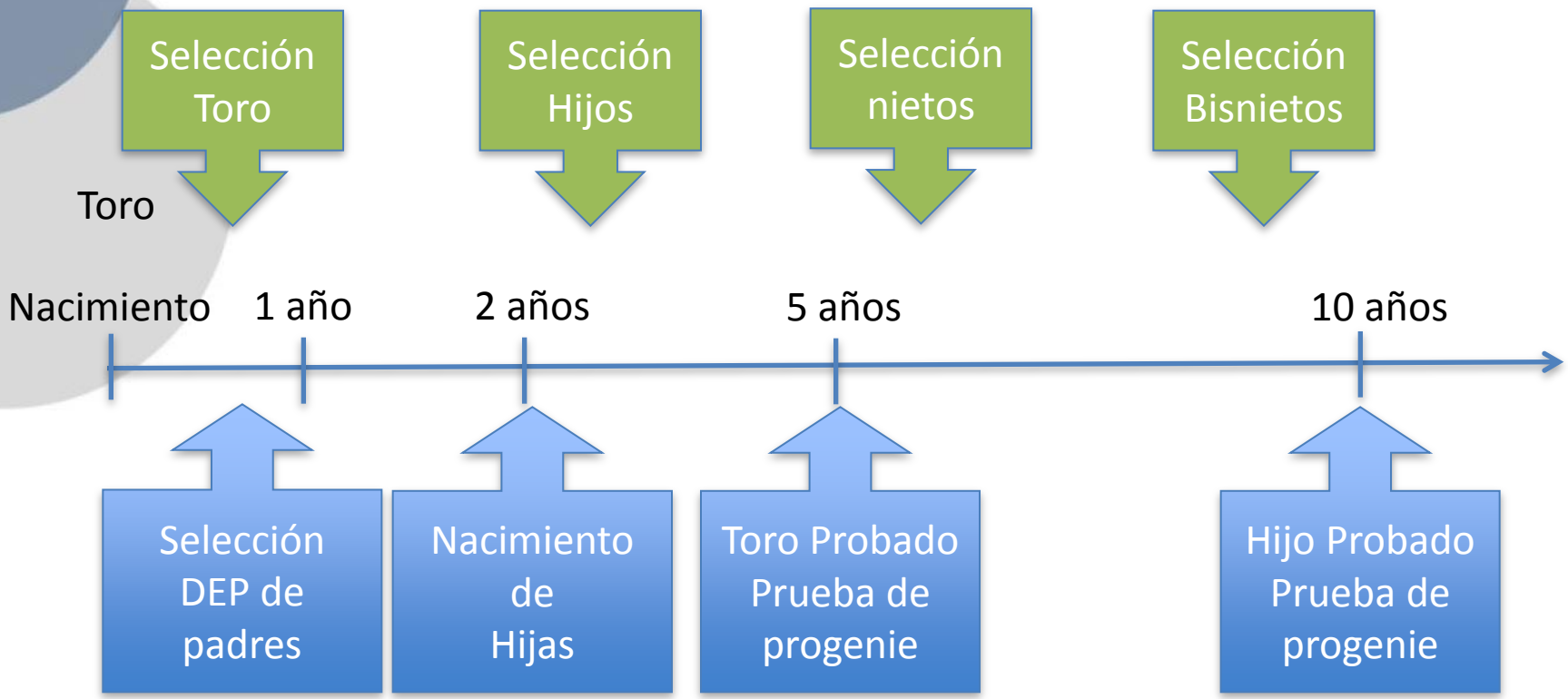
- Chip Illumina Bovine SNP50
  - 54,000 marcadores SNP
- Otros chips:
  - Illumina BovineLD ~ 6,000 SNP
  - Illumina BovineHD ~700,000 SNP
  - GGP HD ~ 80,000 SNP
- Otras empresas: Affymetrix

Beneficios selección genómica

- Incremento significativo de la ganancia genética debido al incremento de la precisión de los valores de cría a edades tempranas

- Mayores ganancias:
  - rasgos medidos en un solo sexo
  - rasgos de expresión tardía

Selección Genómica
Industria lechera



Predicción genómica

- Un proceso en dos etapas
  - Estimación del efecto de los SNP usando una base de datos de entrenamiento o calibración que comprende animales genotipados con un chip denso en SNP y con datos fenotípicos
  - Estimación del mérito de un nuevo animal basado en el conocimiento de su genotipo, multiplicado por los efectos estimados para cada uno de los alelos en cada SNP

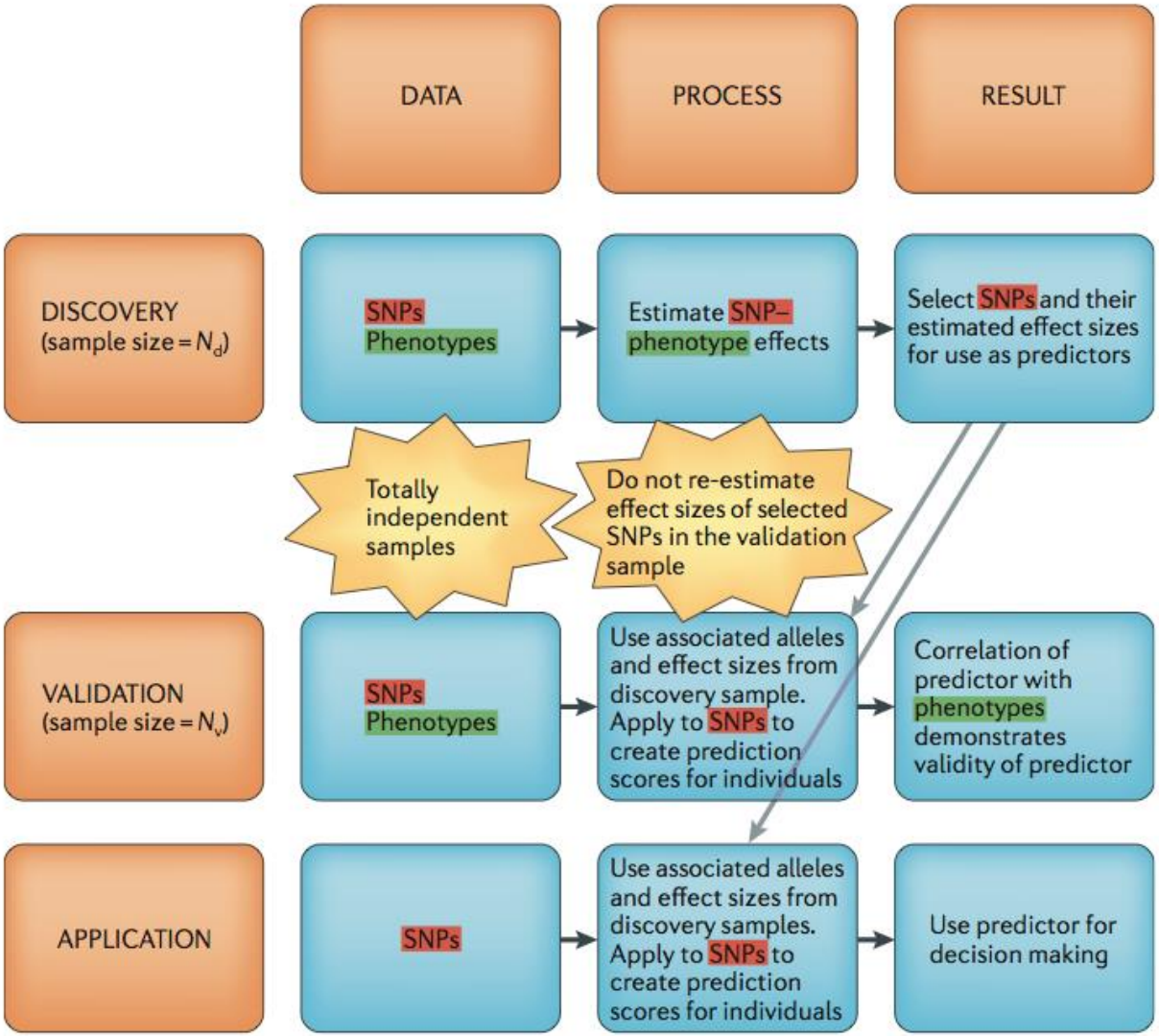
Estimación de valores de cría genómicos

- Estimación del efecto para cada SNP
- Acumulación de cada efecto basándose en todos los marcadores genéticos

A	B	A	B	B	B	A	B	Marcadores
A	A	A	A	B	A	A	B	
2	1	2	1	0	1	2	0	Numero de copias de “A”
0.5	1.2	-0.3	0.9	-1.1	0.2	-0.5	1.4	Efecto de “A”

Valor Cria Genómico = 2*0.5 + 1*1.2 + 2*(-0.3) ……..

Etapas Selección Genómica



Pitfalls of predicting complex traits from SNPs
Wray et al 2013 NRG

Holstein prediction accuracy

Trait[a]	Bias[b]	b	REL (%)	REL gain (%)
Milk (kg)	−4.0	0.91	67.5	29.4
Fat (kg)	−0.9	0.96	73.1	35.0
Protein (kg)	0.6	0.88	63.7	25.6
Fat (%)	0.0	1.02	85.7	47.6
Protein (%)	0.0	0.90	77.9	39.8
PL (months)	−1.5	1.04	64.2	33.2
SCS	0.0	0.88	60.4	26.5
DPR (%)	−0.2	1.08	46.8	17.0
Sire CE	1.0	0.79	40.9	13.8
Daughter CE	−1.0	0.93	44.3	18.1
Sire SB	2.1	0.87	29.8	7.2
Daughter SB	0.3	0.89	29.3	2.7

a CE = calving ease and SB = stillbirth.
b 2010 deregressed value – 2006 genomic evaluation.

G.R. Wiggans

Valor de Genotipar Mas Animales

Ganancia actual y estimadas para 27 caracteres y Merito Neto

	Toros		Gan en Repetibilidad	
	Predictores	Predichos	NM$	Prom 27 Car.
	2130	261	13	17
vacas:	3576	1759	23	23
947	4422	2035	24	29
1916	6184	7330	31	30

Estimación de valores de cría genómicos

- No todos los animales son genotipados
- Información fenotípica histórica
- Múltiples valores de cría

- Necesidad de combinar diferentes fuentes de información en un solo valor de cría

Uso de información genómica

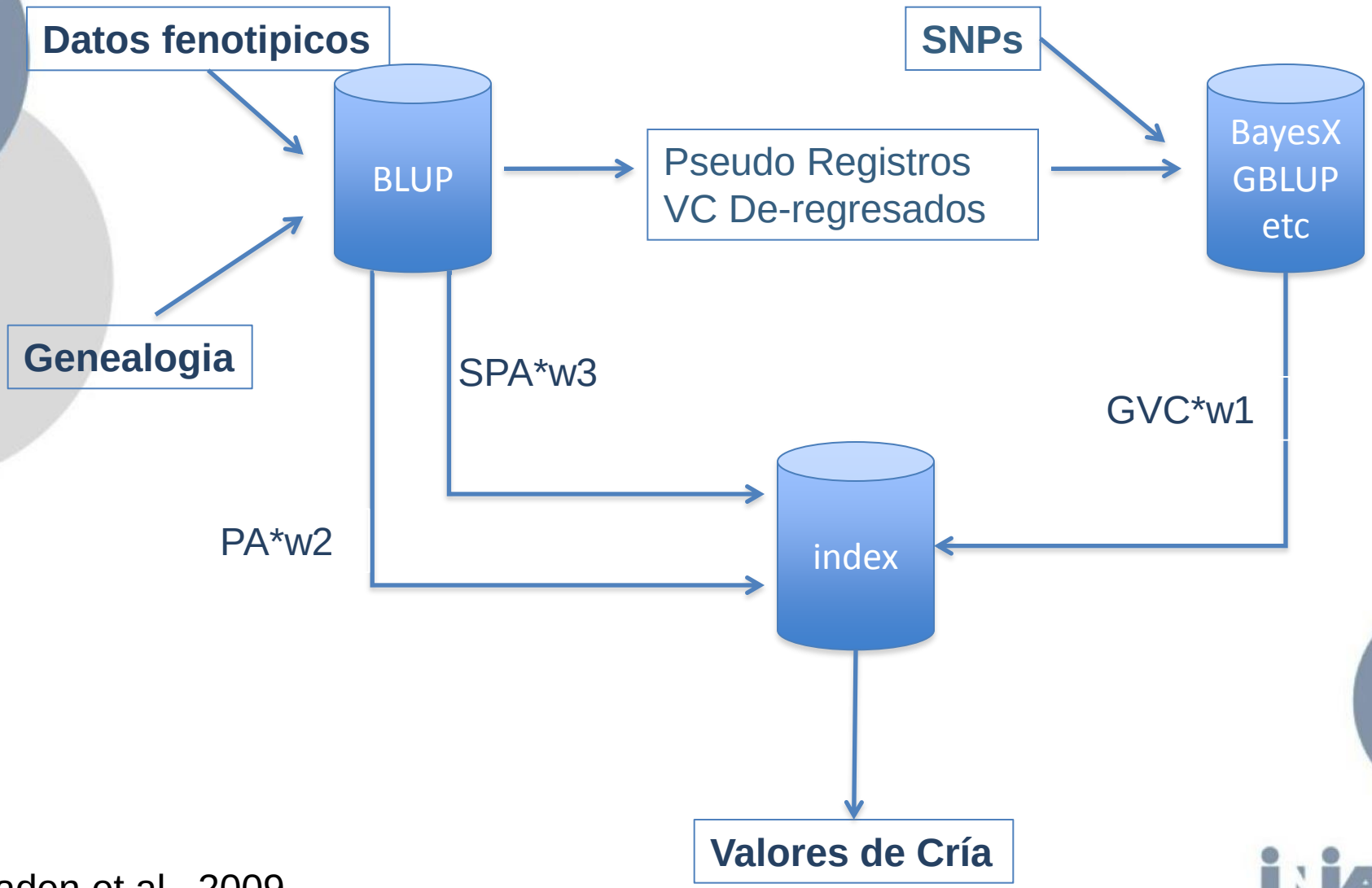
- Disponibilidad de un sistema que combine distintas fuentes de información:
  - evaluaciones genéticas “tradicionales”
  - datos genómicos

- “DEP mejorados”, “DEP Genómicos” etc.

Diferentes modelos propuestos

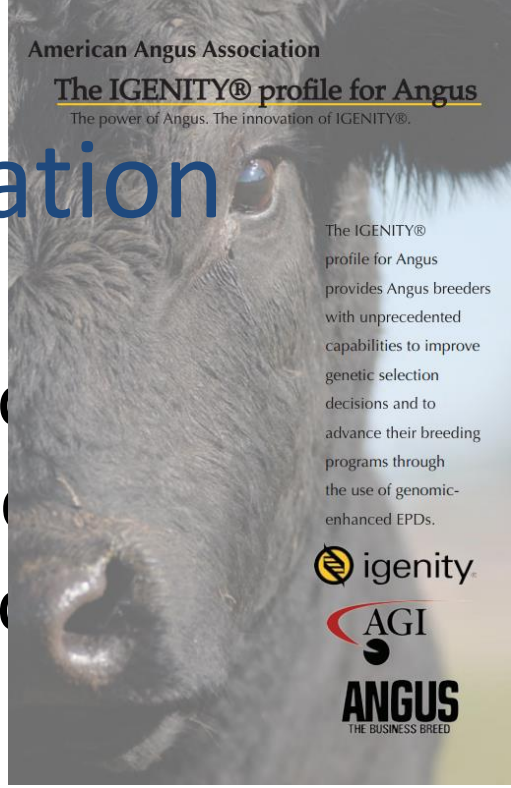
- Incorporación de datos genómico en modelos en varias etapas
  - Asumiendo como caracteres correlacionados con característica indicadora (Kachman 2008, MacNeil et al 2010)
  - Utilizando teoría de índices de selección (VanRaden et al 2009, Johnston et al 2010)
- Evaluación genética utilizando toda la información disponible: genotipos, fenotipos y genealogía (Aguilar et al 2010)

Múltiples etapas en selección genómica



VanRaden et al., 2009

American Angus Association



- Estimación de valores de cría me (MBV) por dos empresas comerc (GeneSeek, Zoetis) para 16 rasge diferentes
  - Igenity® Profile Angus
  - Zoetis HD 50K for Angus
- Evaluación genética (AGI) que incorpora a los MBV como “fenotipos” correlacionados a los 16 rasgos evaluados

Kachman 2008, MacNeil et al 2010

ANGUS Breedplan

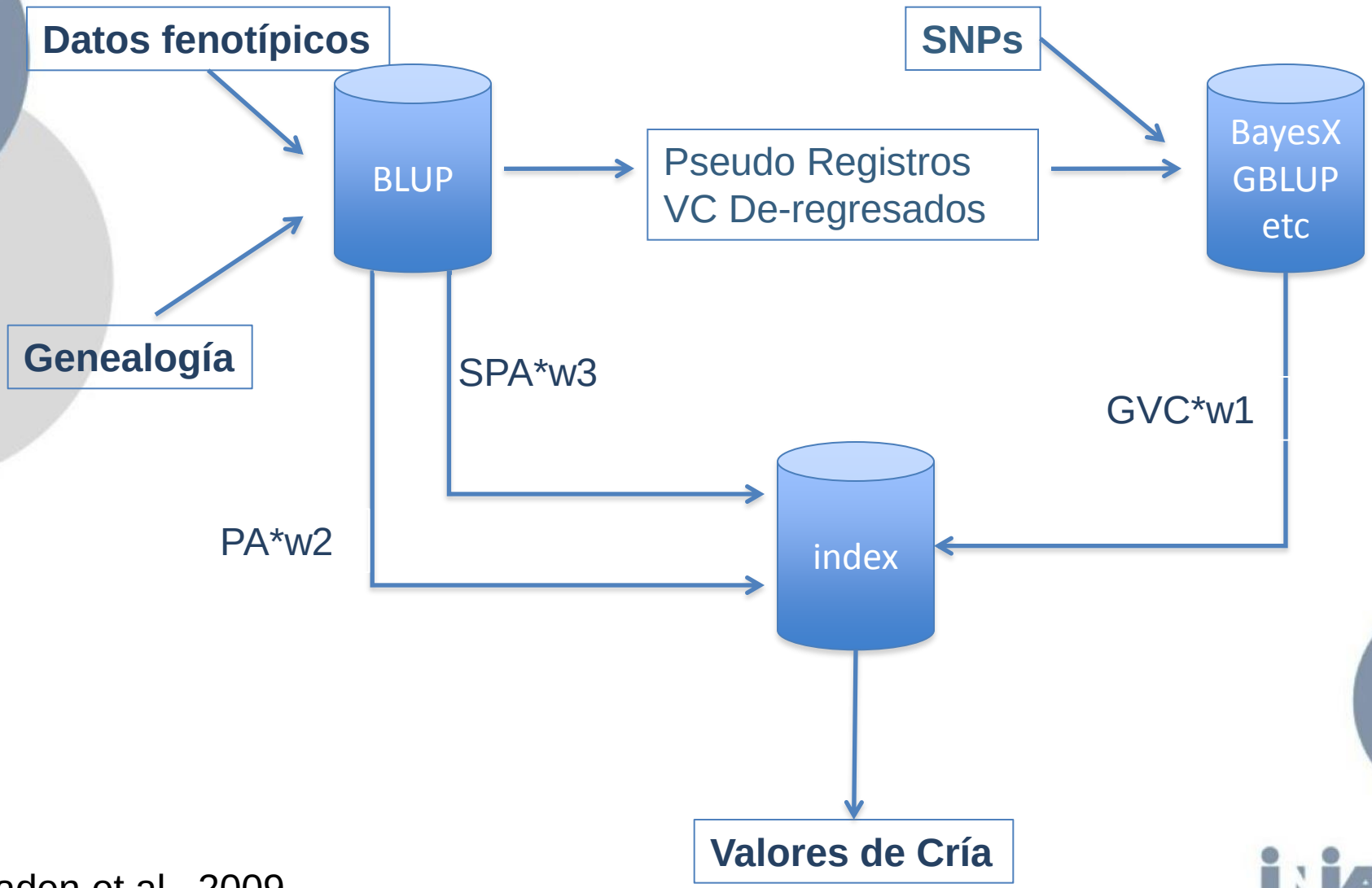
- Indice de selección (Harris & Johnson 2010, Hayes et al., 2009)
- Metodo de caracteres correlacionados
  - => problemas de convergencia
- Post-evaluación genética
  - Evaluación tradicional EBV Breedplan
  - Predicción de valores de cría moleculares MVB (Zoetis) calibrado para Australia Angus
  - ‘blending’ de EBV Breedplan y MVB(Zoetis)

Swan et al 2012

Hereford PanAmerican

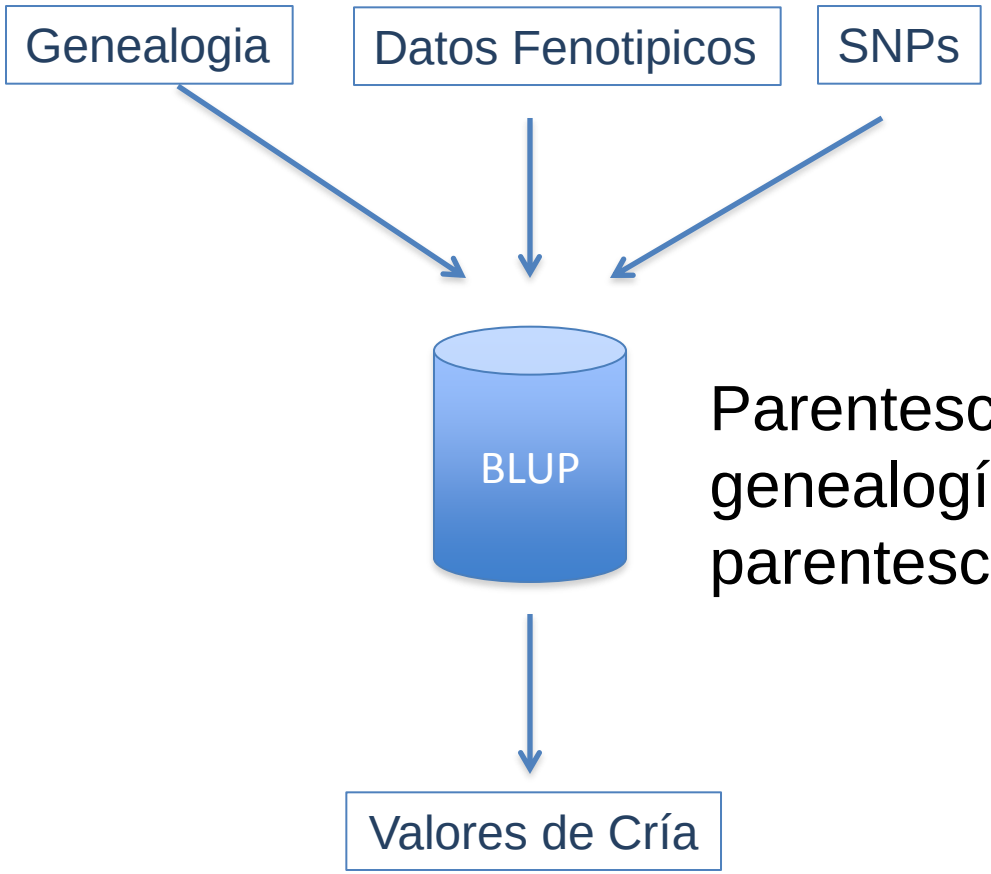
- Post-evaluación genética
  - EBV Breedplan
  - Valores de cría Genómicos directos DGV (ISU)
  - Blending EBV y DGV solo para animales con genotipados
  - Extension a animales emparentados a los genotipados

Múltiples etapas en selección genómica



VanRaden et al., 2009

Selección genómica en Una Etapa



Parentesco basado en la genealogía combinado con parentesco genómico

Aguilar et al. 2010

Matriz de relaciones genómicas

- Selección genómica ‘funciona’ , en cierto modo, debido a que **la información molecular** (SNPs) estima las **relaciones de parentesco** **e**ntre animales

- **Parentesco** basado en **marcadores** (‘observada’) es **mas preciso** que la parentesco basado en genealogía (‘promedio’)

- Uso de relaciones parentesco genómico utiliza los desvíos debidos al muestreo Mendeliano

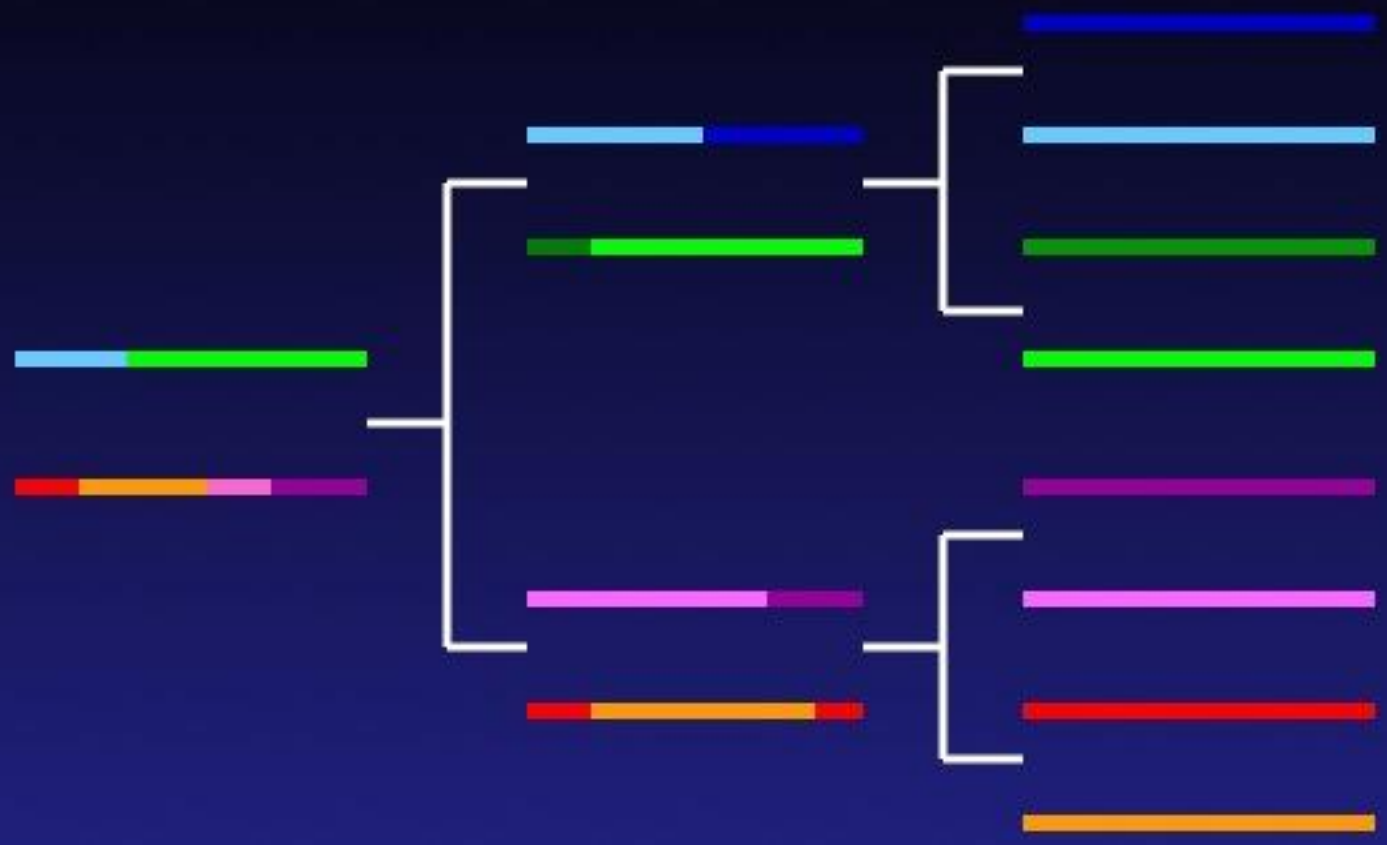
Pedigre Tradicional

Matriz de Relaciones – Pedigrí

1HO9167 O-Style

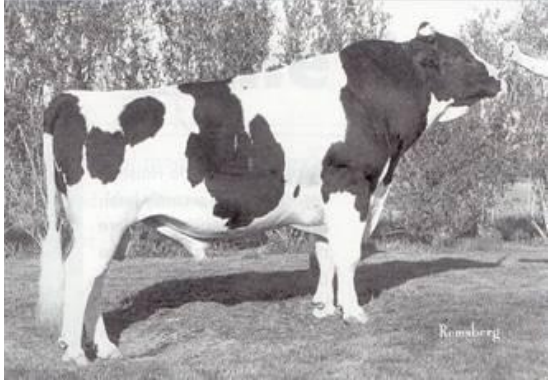
	PGS	PGD	MGS	MGD	Sire	Dam	Bull
Manfred	1.053	.090	.090	.105	.571	.098	.334
Jezebel	.090	1.037	.051	.099	.563	.075	.319
Teamster	.090	.051	1.035	.120	.071	.578	.324
Dima	.105	.099	.120	1.042	.102	.581	.342
O-Man	.571	.563	.071	.102	1.045	.086	.566
Deva	.098	.075	.578	.581	.086	1.060	.573
O-Style	.334	.319	.324	.342	.566	.573	1.043

Pedigre Genómico



Genotipo de “Elevation”

Cromosoma 1



1000111220020012111011112111101111001121100020122002220111
1202101200211122110021112001111001011011010220011002201101
1200201101020222121122102010011100011220221222112021120120
2010020220200002110001120201122111211102201111000021220200
0221012020002211220111012100111211102112110020102100022000
2201000201100002202211022112101121110122220012112122200200
0200202020122211002222222002212111121002111120011011101120
0202220001112011010211121211102022100211201211001111102111
2110211122000101101110202200221110102011121111011202102102
1211011022122001211011211012022011002220021002110001110021
1021101110002220020221212110002220102002222121221121112002
0110202001222222112212021211210110012110110200220002001002
0001111011001211021212111201010121202210101011111021102112
2111111212111210110120011111021111011111220121012121101022
2020212112221202220021212101212102011001112221211 01

P.VanRaden USDA

Pedigre por Genotipo

Número de copias del segundo allelo

0 = homocigoto para el primer allelo
1 = heterocigoto
2 = homocigoto para el segundo allelo

Matriz de Relaciones – Genómica

1HO9167 O-Style

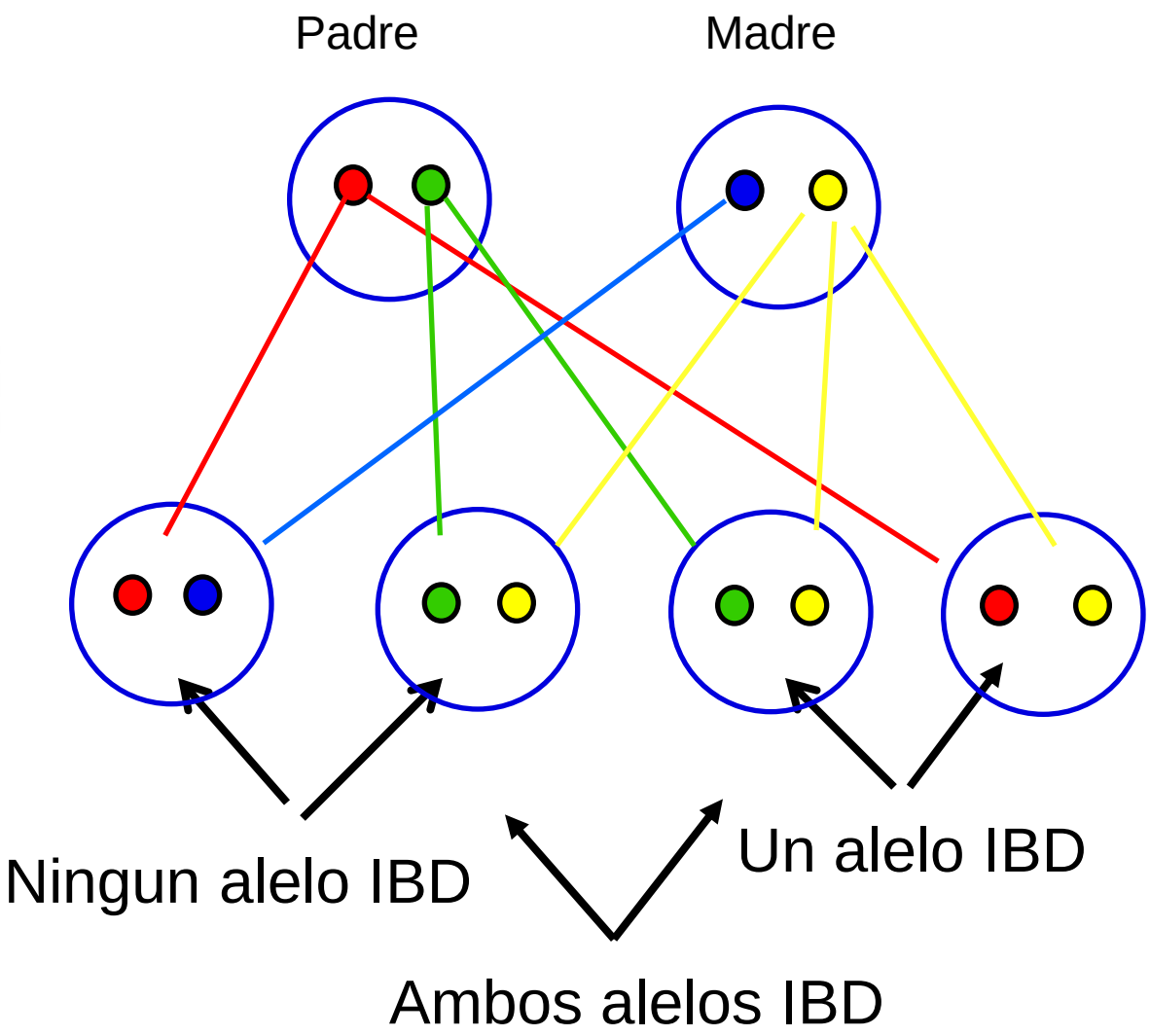
	PGS	PGD	MGS	MGD	Sire	Dam	Bull
Manfred	1.201	.058	.050	.093	.609	.054	.344
Jezebel	.058	1.131	.008	.135	.618	.079	.357
Teamster	.050	.008	1.110	.100	.014	.613	.292
Dima	.093	.135	.100	1.139	.131	.610	.401
O-Man	.609	.618	.014	.131	1.166	.080	.626
Deva	.054	.079	.613	.610	.080	1.148	.613
O-Style	.344	.357	.292	.401	.626	.613	1.157

Diferencia (Genómica – Pedigrí)

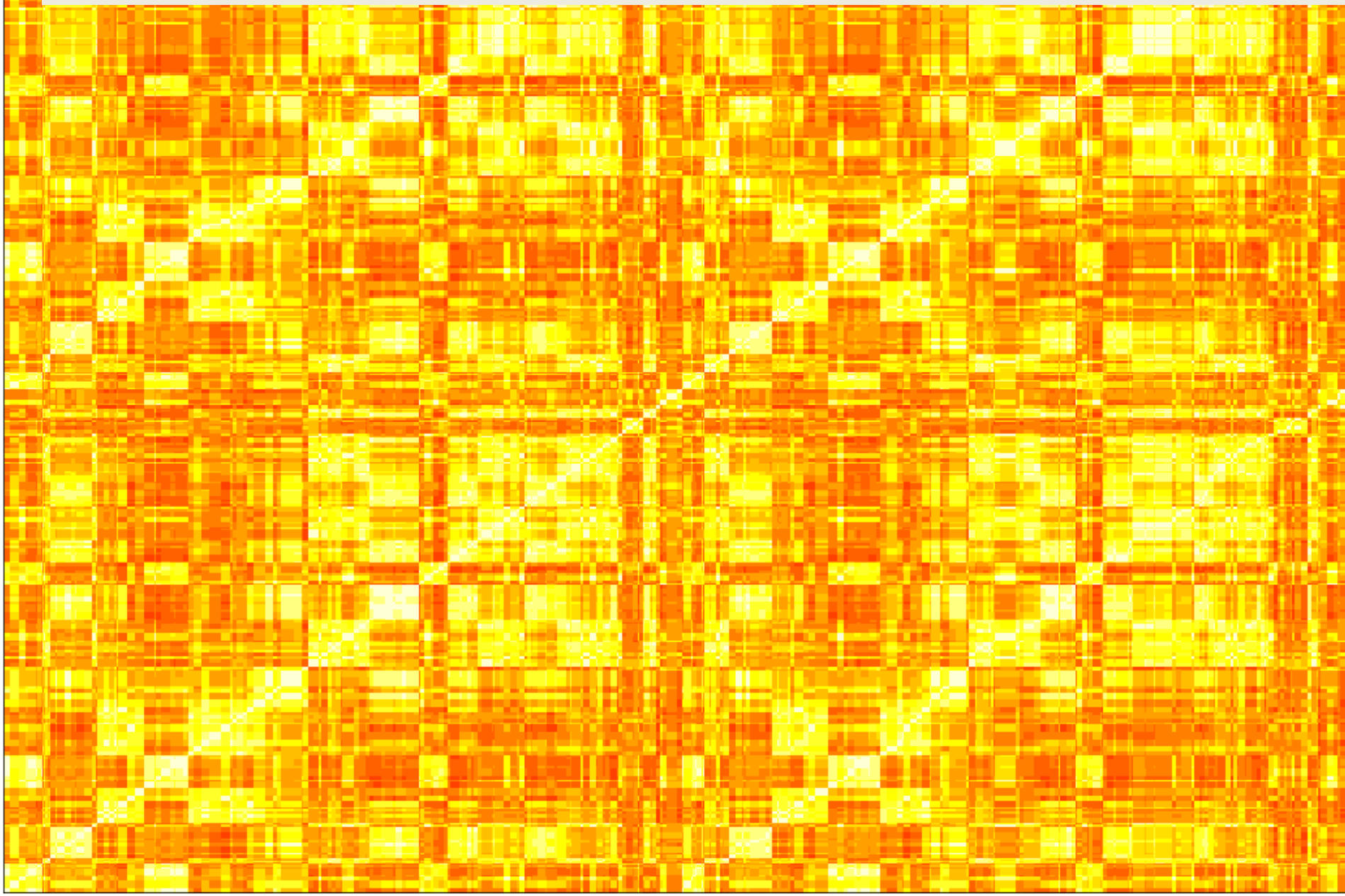
1HO9167 O-Style

	PGS	PGD	MGS	MGD	Sire	Dam	Bull
Manfred	.149	-.032	-.040	-.012	.038	-.043	.010
Jezebel	-.032	.095	-.043	.036	.055	.004	.038
Teamster	-.040	-.043	.075	-.021	-.057	.035	-.032
Dima	-.012	.036	-.021	.097	.029	.029	.059
O-Man	.038	.055	-.057	.029	.121	-.006	.060
Deva	-.043	.004	.035	.029	-.006	.087	.040
O-Style	.010	.038	-.032	.059	.060	.040	.114

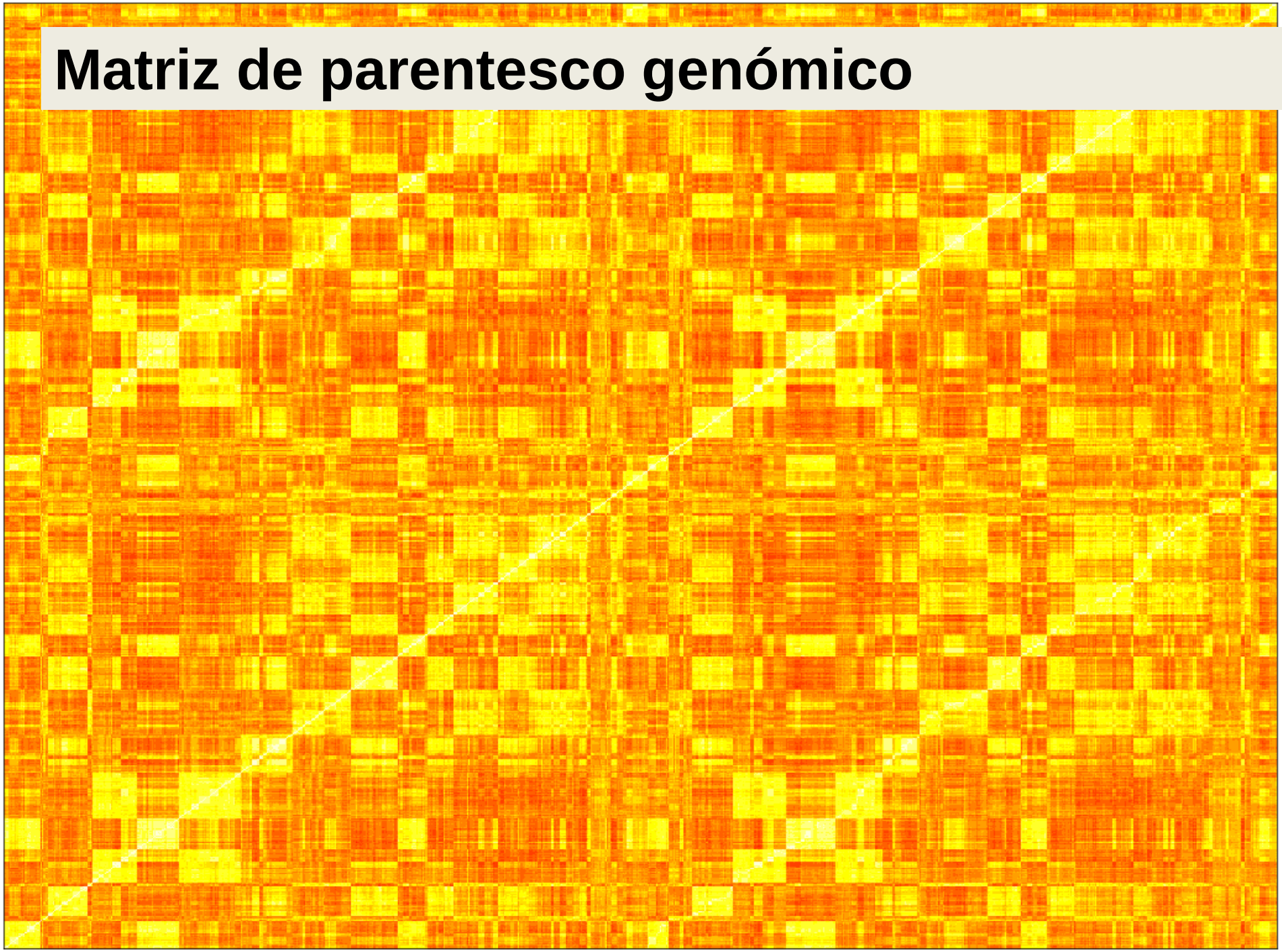
Hermanos enteros

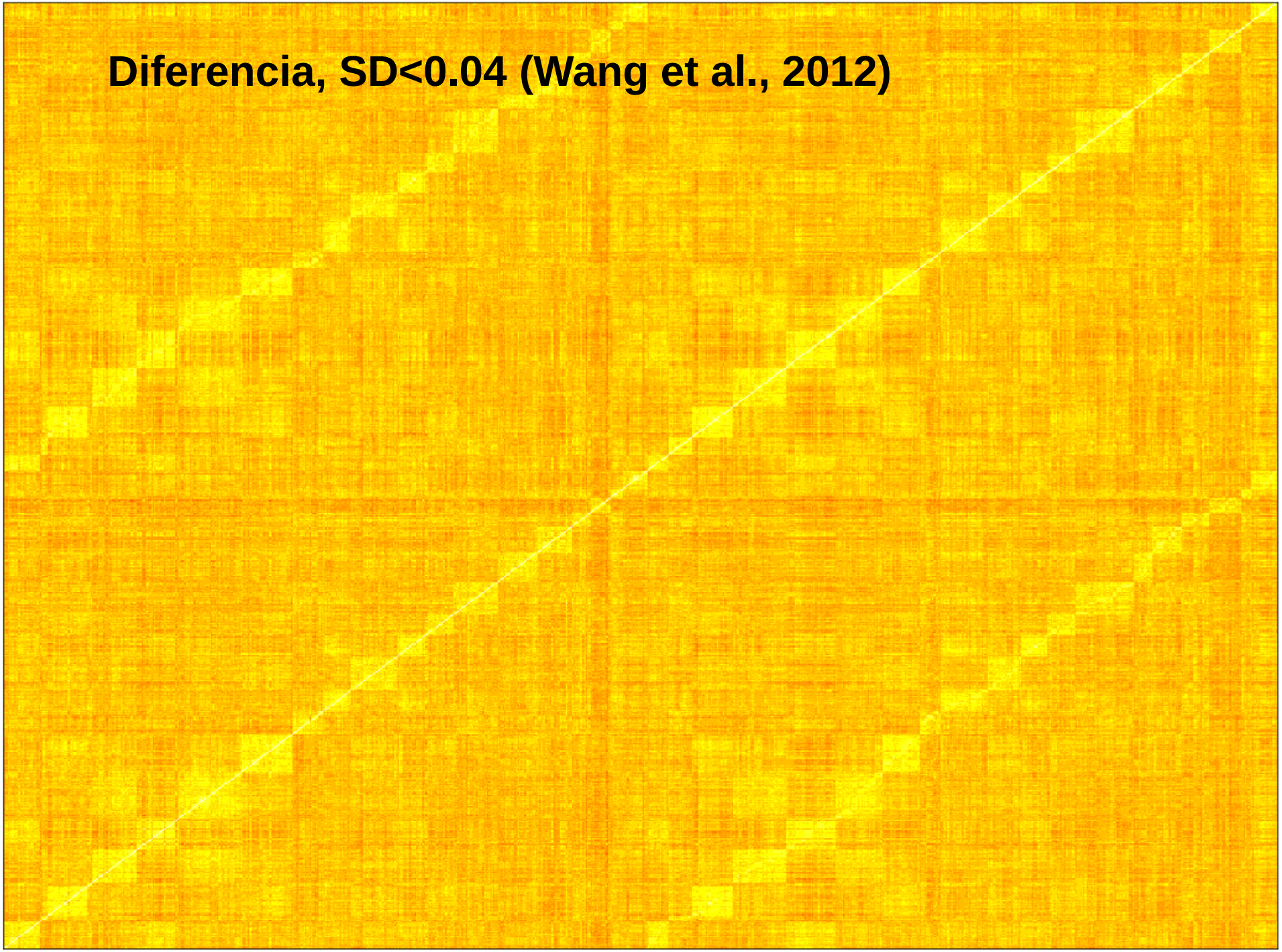


Matriz de parentesco basado en genealogía



Matriz de parentesco genómico




Diferencia, SD<0.04 (Wang et al., 2012)

Modelo “Single-Step”

J. Dairy Sci. 93:743–752
doi:10.3168/jds.2009-2730
© American Dairy Science Association®, 2010.

***Hot topic:* A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score[1]**

I. Aguilar,*†[2] I. Misztal,* D. L. Johnson,‡ A. Legarra,§ S. Tsuruta,* and T. J. Lawlor#
*Animal and Dairy Science Department, University of Georgia, Athens 30602
†Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, Las Brujas 90200, Uruguay
‡Livestock Improvement Corp., Private Bag 3016, Hamilton 3240, New Zealand
§INRA, UR631 SAGA, BP 52627, 32326 Castanet-Tolosan, France
#Holstein Association USA Inc., Brattleboro, VT 05302-0808

Evaluación genética tradicional

Estima valores de cría
utilizando matriz de relaciones
de parentesco y
datos fenotípicos

Evaluación genética
Selección Genómica en Una Etapa

- Enfoque unificado que considera el uso de **marcadores**, **genealogía** e información **fenotípica** simultáneamente
- Relaciones combinada de parentesco basadas
  - en el pedigrí
  - **matriz de relaciones genómicas**

Misztal et al. 2009,

Selección genómica en Una Etapa

- Evaluación genética tradicional
  - Registros fenotípicos (Peso destete, 18 meses, etc.)
  - Genealogía

mejorada con información genómica

  - Marcadores SNP

=> DEP Genómicos

Evaluaciones Genéticas

Genetic evaluation using single-step genomic best linear unbiased predictor in American Angus[1]

D. A. L. Lourenco,*[2] S. Tsuruta,* B. O. Fragomeni,* Y. Masuda,* I. Aguilar,† A. Legarra,‡ J. K. Bertrand,* T. S. Amen,§ L. Wang,§ D. W. Moser,§ and I. Misztal*

*Department of Animal and Dairy Science, University of Georgia, Athens 30602; †Instituto Nacional de Investigacion Agropecuaria, Canelones, Uruguay 90200; ‡Institut National de la Recherche Agronomique, UMR1388 GenPhySE, Castanet Tolosan, France 31326; and §Angus Genetics Inc., St. Joseph, MO 64506

Single-step evaluation in the US Holstein population with 570k genotyped animals

*Yutaka Masuda**[1], I. Misztal[1], S. Tsuruta[1], D. A. L. Lourenco[1], B. Fragomeni[1], A. Legarra[2], I. Aguilar[3], T. J. Lawlor[4]

[1] University of Georgia; [2] INRA; [3] INIA; [4] Holstein Association USA Inc.

Hereford Uruguay Precision GEPD

- ssGLBUP Modelo multicarcter
- Validacion cruzada
- Pob. “Entrenamiento”
  - Registros de fenotipos hasta 2009
  - 747 genotipos
- Validación
  - Toros Jovenes (F. nac >=2010) sin registros de fenotipos
  - 329 genotipos

Hereford Uruguay
Precisión validación cruzada

		No-Genotipado			Genotipado		
	H2	N	Acc BLUP	Acc ssGBLUP	N	Acc BLUP	Acc ssGBLUP
PN	0.43	27,029	0.32	0.32	385	0.32	0.39
PD	0.20	25,108	0.35	0.38	381	0.32	0.50
P15M	0.36	10,951	0.29	0.31	315	0.27	0.41
P18M	0.33	12,540	0.32	0.34	358	0.25	0.42
Marb	0.26	7,643	0.24	0.24	321	0.08	0.08
AOB	0.26	11,439	0.38	0.40	358	0.46	0.60
Grasa	0.30	11,439	0.32	0.31	358	0.21	0.23
CEsc	0.30	4,920	0.38	0.41	282	0.39	0.46

Imputación

- Uso de paneles baja densidad – Menor costo !!!
- Chip de diferentes densidades
- Necesidad de ‘completar’ información a un panel de referencia
- Precision similar a la de paneles densos

SNP para identificación y determinación parentesco

- ARS-USMARC 121 SNP
  - Heaton et al., 2002, 2007
- Disponibles por ejemplo en:
  - diferentes paneles
    - Bovine50k Illumina (Matukumalli et al 2009)
    - Incluye 120 SNP de ARS-USMARC
  - productos comerciales
    - SeekSire, GeneSeek (Lincoln, NE)
    - Incluye 96 SNP de ARS-USMARC

Asignación de paternidad

- Basado en conteos de exclusión: homocigotos opuestos

- Genotipo progenie: A A

- Genotipo padres: A C AA CC

Excluido

Asignación paternidad

Genotipo de la madre desconocido
Tres padres candidatos

Se asume 1 conflicto como error de genotipado

Progenie	13170 1 2 1 0 2 0 2 2 0 1 1 1 1 0 1 2 2 2 0 2 2 0 2 2 0 1 0 0 1 0 1 2 1 1 2 1 0 1 0 2 1 1 0 1 1 2 2 1 1 1 1 0 1 1 2 2 0 0 2 1 0 2 1 0 0 2 2 0 0 0 2 2 2 0 1 0 0 1 2 0 0 1 1 1 0 1 1 1 2 1 1 1 1 0 1 0
Padres	8489 0 2 0 5 1 0 1 1 0 0 1 1 2 2 1 1 1 1 0 0 0 0 2 0 1 1 1 0 1 2 0 2 2 1 1 1 0 0 0 2 2 0 5 2 1 2 1 0 1 0 1 0 1 1 1 1 2 0 2 2 1 2 1 0 0 1 2 0 2 0 2 0 2 0 1 2 1 2 2 1 1 2 1 1 1 2 0 2 1 1 0 1 2 0 0 0
Candidatos	6305 2 2 1 1 2 1 1 2 0 0 1 2 2 2 1 1 2 1 1 0 2 0 0 2 1 1 0 0 0 2 0 2 1 2 1 0 2 2 0 2 0 1 1 2 1 0 2 2 0 0 1 0 2 1 1 1 0 1 2 0 0 2 1 1 0 2 1 0 0 0 2 0 2 1 1 1 0 1 1 1 2 1 2 2 1 2 0 1 1 1 2 2 1 0 1 0
	6310 1 2 1 0 2 0 1 2 1 0 2 1 1 1 1 2 2 2 0 2 1 0 2 2 0 2 0 0 0 1 0 2 1 0 1 0 1 2 1 2 2 1 1 2 0 1 1 1 1 1 1 1 2 1 2 2 1 0 2 1 5 2 2 0 1 5 1 1 1 0 2 1 1 1 5 1 0 0 2 1 0 1 5 0 0 5 5 0 2 1 2 2 1 0 2 0

Códigos de genotipos:

0 Homocigoto
1 Heterocigoto
2 Homocigoto
5 NoCall

Asignación de paternidad en rodeo comercial

Búsqueda de padre mas probable

- 138 terneros
- 8 padres candidatos de IA - Genotipados
- Repaso con toros – NO Genotipados

- 113 terneros asignados a un padre
  - 107 con 0 exclusión
  - 6 con 1 exclusión
- 25 terneros no asignados

Selección genómica

- Es sólo una **fuente más de información** que nos permite obtener una **mejor lectura** sobre el **verdadero mérito genético** de un animal

- Nos permite realizar **selección mas precisa** de los animales a una **edad temprana**

- O sea la genómica es simplemente otra herramienta mas a incorporar en la mejora genetica

Evaluaciones genéticas

Evaluaciones genéticas “tradicionales”
usan **información fenotípica,**
de **genealogía**
e **información genómica**
para predecir **valores de cría**
de rasgos de relevancia económica
para la selección candidatos.

Muchas gracias por su atención

iaguilar@inia.org.uy