

# La mejora genética en el siglo XXI

Luis Varona

Universidad de Zaragoza

# Mejora Genética

- Selección de Reproductores
- Diseño de apareamientos
  - Dentro de población
  - Entre poblaciones (Cruzamiento)

# OBJETIVO DE LA MEJORA GENÉTICA



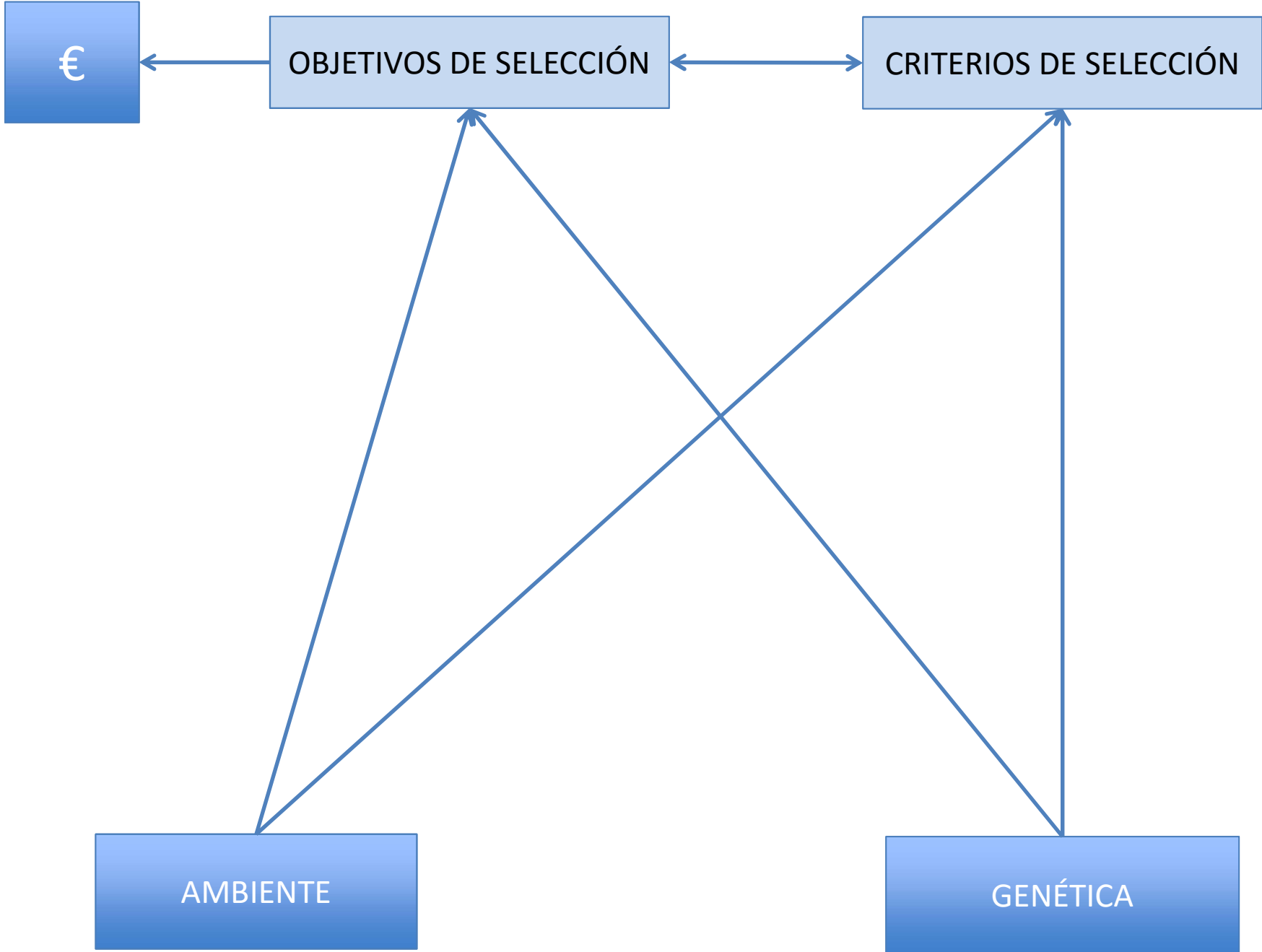
Beneficio Económico o Social



OBJETIVOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE SELECCIÓN





# Historia de la valoración genética

MÉTODO	INFORMACIÓN INDIVIDUAL	INFORMACIÓN DE PARIENTES	AMBIENTE	CARACTERES MÚLTIPLES
SELECCIÓN MASAL	x			
ÍNDICE DE SELECCIÓN	x	x		x
BLUP	x	x	x	x

# Corrección por el ambiente: BLUP

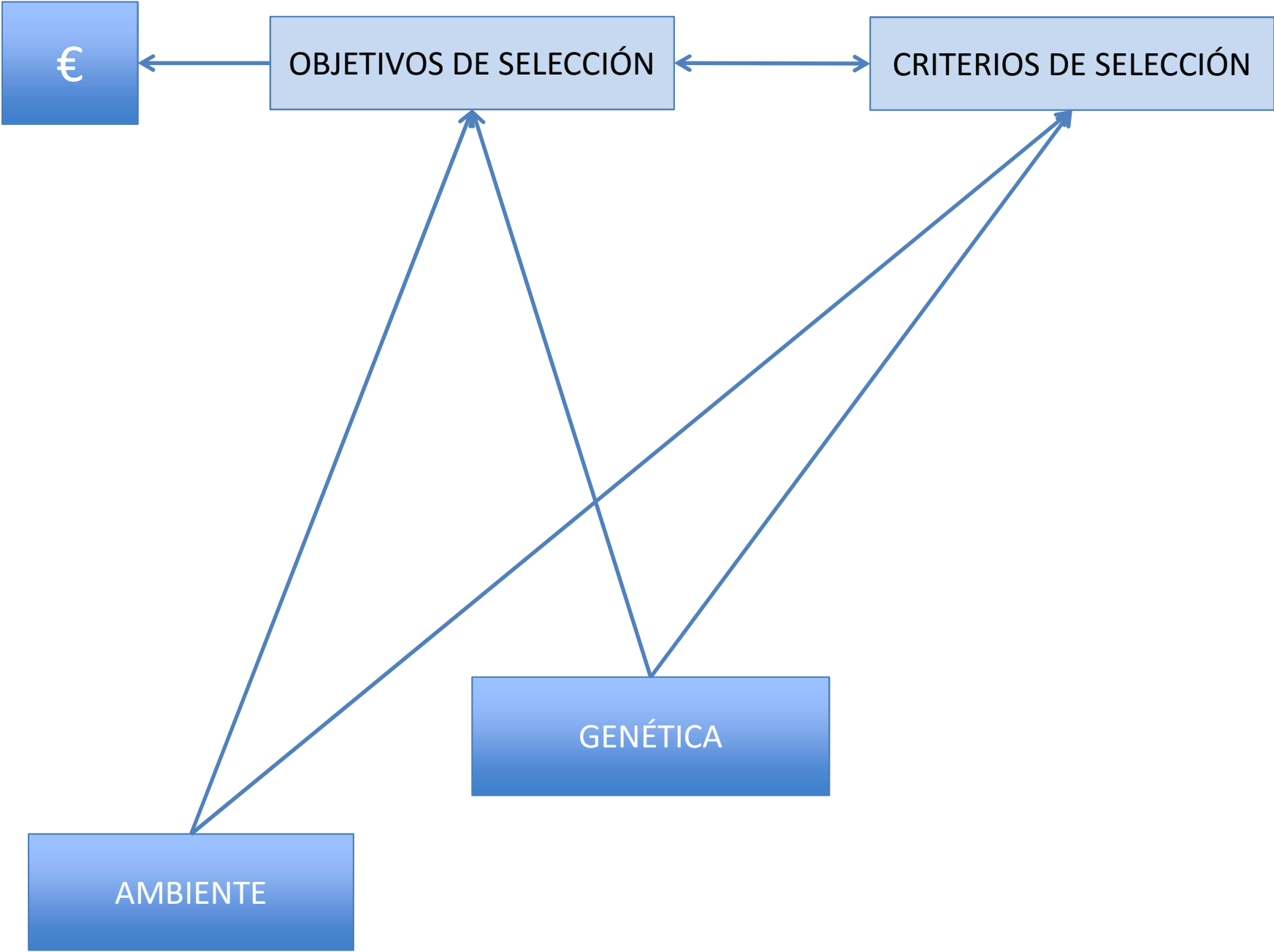
- Modelo de evaluación:
  - Sexo, Rebaño-Año-Estación, Edad de la Madre, Peso, Edad, etc
  - Nuevas fuentes de información:
    - Meteorológicas
    - Geográficas
    - Alimentación (Pastos)
    - etc
  - Nuevos métodos:
    - Regularización alternativa: Lasso, Elastic Net
    - Validación cruzada para definiciones de efectos sistemáticos
    - Modelización del parecido entre ambientes

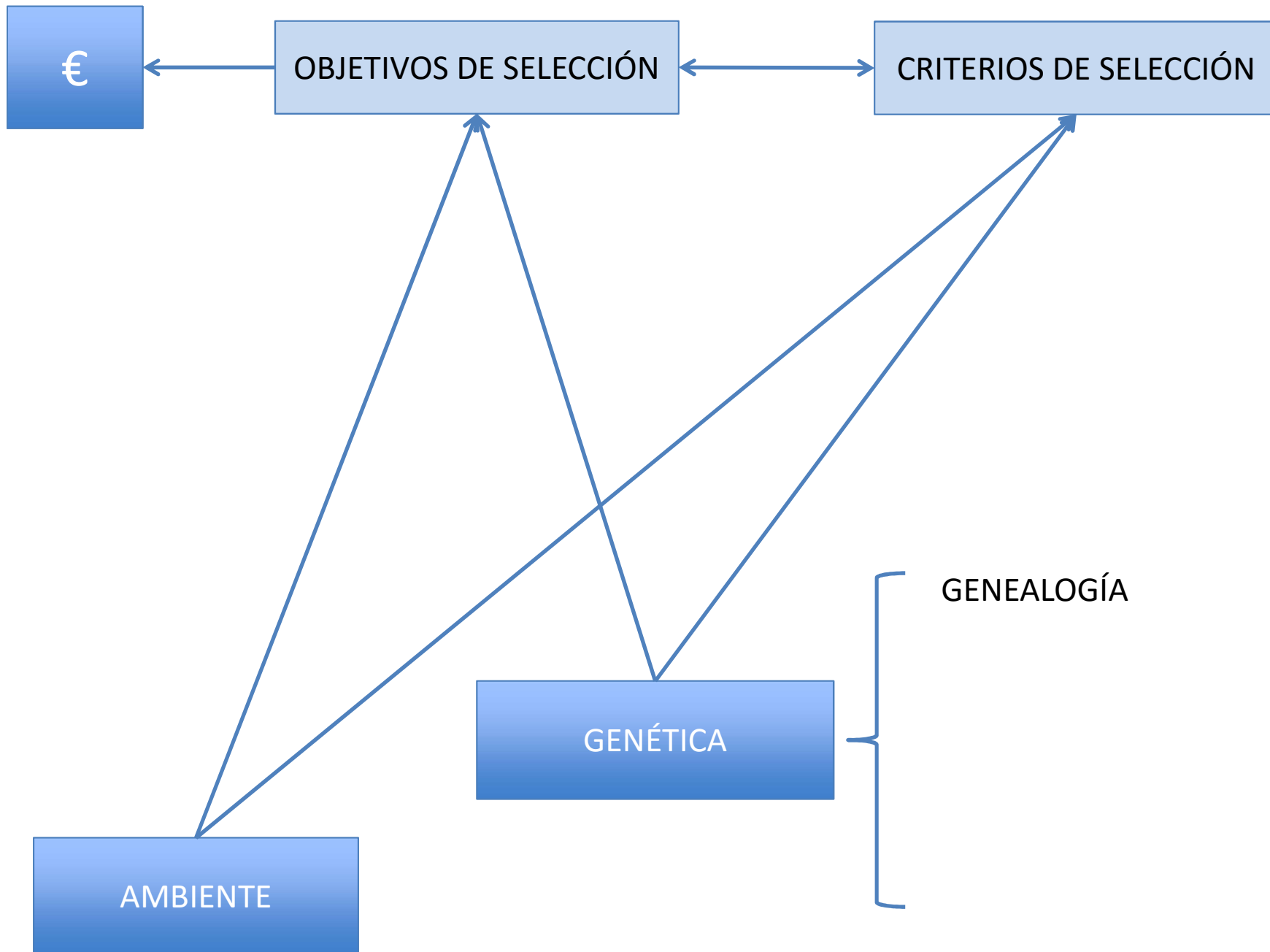
# Corrección por el ambiente: BLUP

- Modelo de evaluación:
  - Sexo, Rebaño-Año-Estación, Edad de la Madre, Peso, Edad, etc.
  - Nuevas fuentes de información:
    - Meteorológicas
    - Geográficas
    - Alimentación (Pastos)
    - etc
  - Nuevos métodos:
    - Regularización alternativa: Lasso, Elastic Net
    - Validación cruzada para definiciones de efectos sistemáticos
    - Modelización del parecido entre ambientes

**MÁS Y MEJORES DATOS FENOTÍPICOS**







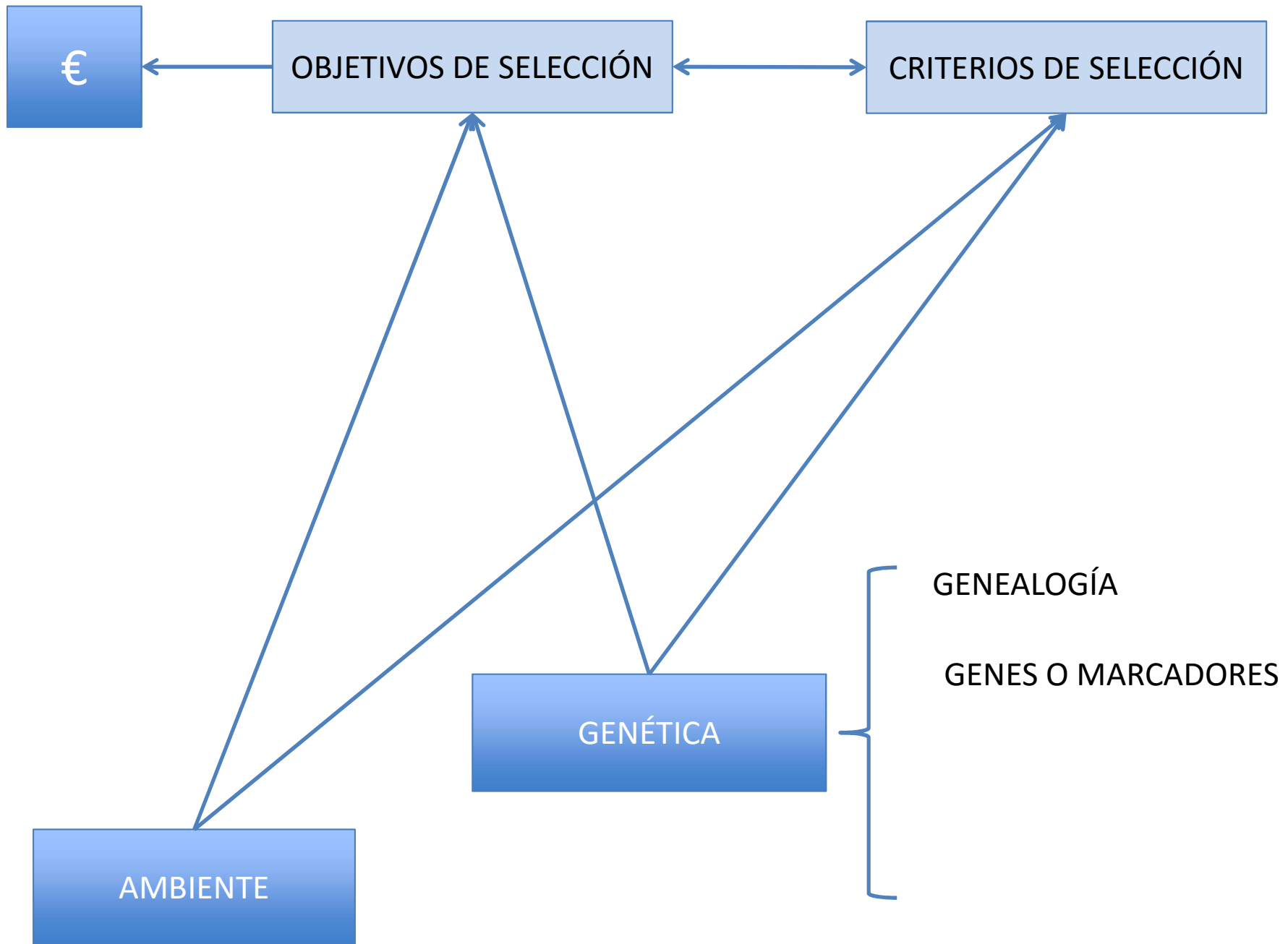
# Genealogía

- Construcción de la matriz de parentesco
- Ponderación de la información fenotípica de parientes

# Genealogía

- Construcción de la matriz de parentesco
- Ponderación de la información fenotípica de parientes

**ASEGURAR GENEALOGÍA**



# Genes o Marcadores

- Interesante para caracteres regulados por pocos genes: patologías.
- Menor interés en caracteres regulados por muchos genes:
  - Crecimiento
  - Calidad
  - Reproductivos
- Algunas excepciones: MTSN, CAST, etc.

# Genes o Marcadores

Igenity® Order Form for Beef Cattle				Igenity®				
Complete all pages of this form and mail it with sample collectors to: Igenity, 4131 N. 48th St, Lincoln, NE 68504. An electronic version of this form is available at <a href="http://www.igenity.com">www.igenity.com</a> .								
Test Options				Price*	X	Qty	=	Total \$
Available profiles	<b>Igenity Gold</b>							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maternal Traits</li> <li>• Birth Weight</li> <li>• Calving Ease Direct</li> <li>• Calving Ease Maternal</li> <li>• Stayability</li> <li>• Heifer Pregnancy Rate</li> <li>• Docility</li> <li>• Milk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Performance Traits</li> <li>• Residual Feed Intake</li> <li>• Average Daily Gain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcass Traits</li> <li>• Tenderness</li> <li>• Marbling</li> <li>• Ribeye Area</li> <li>• Fat Thickness</li> </ul>	\$40.00	X	_____	=	_____
	<b>Igenity Silver</b>							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maternal Traits</li> <li>• Calving Ease Maternal</li> <li>• Stayability</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Performance Traits</li> <li>• Residual Feed Intake</li> <li>• Average Daily Gain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcass Traits</li> <li>• Tenderness</li> <li>• Marbling</li> </ul>	\$25.00	X	_____	=	_____
Add on to profiles	<b>Igenity Angus Gold</b>							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maternal Traits</li> <li>• Birth Weight</li> <li>• Calving Ease Direct</li> <li>• Calving Ease Maternal</li> <li>• Heifer Pregnancy Rate</li> <li>• Docility</li> <li>• Milk</li> <li>• Mature Weight</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Performance Traits</li> <li>• Average Daily Gain</li> <li>• Residual Average Daily Gain</li> <li>• Weaning Weight</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcass Traits</li> <li>• Tenderness</li> <li>• Marbling</li> <li>• Ribeye Area</li> <li>• Fat Thickness</li> <li>• Carcass Weight</li> </ul>	\$40.00	X	_____	=	_____
	<b>Igenity Angus Silver</b>							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maternal Traits</li> <li>• Calving Ease Maternal</li> <li>• Heifer Pregnancy Rate</li> <li>• Docility</li> <li>• Milk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Performance Traits</li> <li>• Average Daily Gain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carcass Traits</li> <li>• Marbling</li> </ul>	\$25.00	X	_____	=	_____
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Add SeekSire Parentage to Profile <small>(Parent sample(s) must be included or have been previously genotyped at Gene Seek. Sire and dam information is required on page 3).</small></li> <li>• Add BVD-PI to Profile <small>(Available for tissue or hair samples only)</small></li> <li>• Add Homozygous Black Coat Color to Profile</li> <li>• Add Myostatin to Profile</li> <li>• Add Horned/Polled to Profile</li> </ul>			No Charge	X	_____	=	_____
				\$3.50	X	_____	=	_____
				\$5.00	X	_____	=	_____
				\$15.00	X	_____	=	_____
				\$40.00	X	_____	=	_____
Parentage and Genetic Conditions	<b>Parentage Disclaimer:</b> The data collected with parentage testing are for private use and cannot be used in comparison or data population with any association or registry. You must verify <i>prior</i> to submission that all relevant parents have been genotyped and are on file with Igenity.							
	<b>SeekSire™ Parentage</b>			\$15.00	X	_____	=	_____
	<b>SeekSire Parentage (&gt; 50 Samples)</b>			\$13.00	X	_____	=	_____
	<b>Microsatellite/STR Parentage</b>			\$15.00	X	_____	=	_____
	<b>Genetic Abnormalities and Conditions</b>							
	Alpha-mannosidosis (MA) _____ x \$24	Developmental Duplication (DD) _____ x \$24	Neuropathic Hydrocephalus (NH) _____ x \$24					
	Arthrogyposis Multiplex (AM) _____ x \$24	Digital Subluxation (DS) _____ x \$24	Oculocutaneous Hypopigmentation (OH) _____ x \$24					
	Chondrodysplasia (CH) _____ x \$24	Dun Coat Color (DIN) _____ x \$24	Osteopetrosis (OS) _____ x \$24					
	Coat Color Dilutor (DL) _____ x \$24 <small>(for Simmental and Hereford breeds only)</small>	Hypotrichosis (HT) _____ x \$24	Pulmonary Hypoplasia w/ Anasarca (PWA) _____ x \$24					
	Contractural Arachnodactyly (CA) _____ x \$24	Idiopathic Epilepsy (IE) _____ x \$24	Tibial Hemimelia (TH) _____ x \$24					
	Myostatin (MYO) _____ x \$24		\$24.00	X	_____	=	_____	
<b>Homozygous Black Coat Color</b>			\$15.00	X	_____	=	_____	
<b>Horned/Polled</b>			\$50.00	X	_____	=	_____	
<b>Horned/Polled Plus Coat Color</b>			\$60.00	X	_____	=	_____	
<b>BVD PI</b> <small>(Available for tissue or hair samples only)</small>			\$4.00	X	_____	=	_____	

# Genes o Marcadores

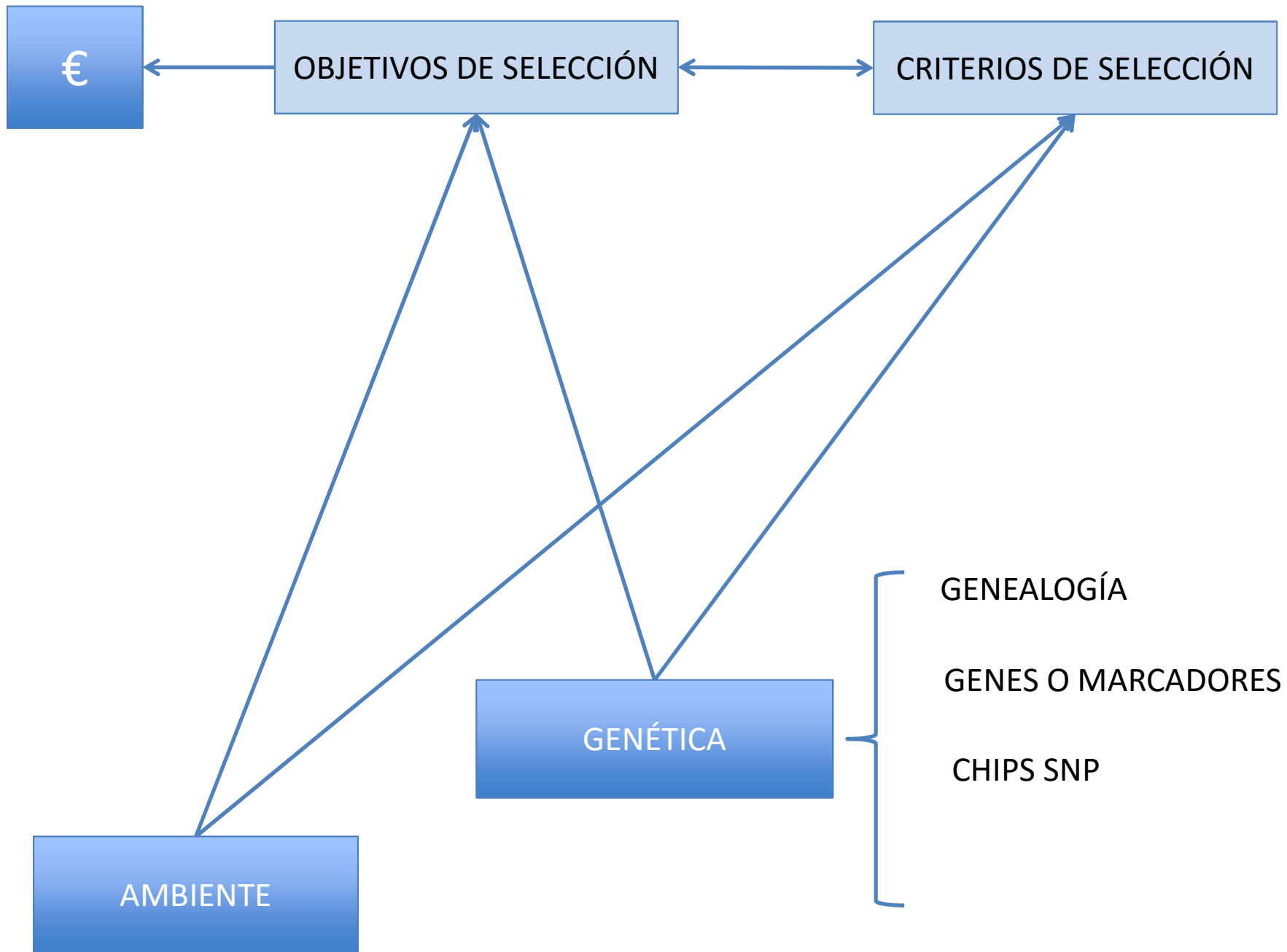
- Panel de Marcadores (incluso masivo)
- Utilizan QTN y Desequilibrio de Ligamiento
- Poco eficientes en poblaciones no evaluadas.
  - El Desequilibrio de Ligamiento es específico por población.



# Genes o Marcadores

- Panel de Marcadores (incluso masivo)
- Utilizan QTN y Desequilibrio de Ligamiento
- Poco eficientes en poblaciones no evaluadas.
  - El Desequilibrio de Ligamiento es específico por población.

**DEBE SER EVALUADO EN CADA POBLACIÓN**

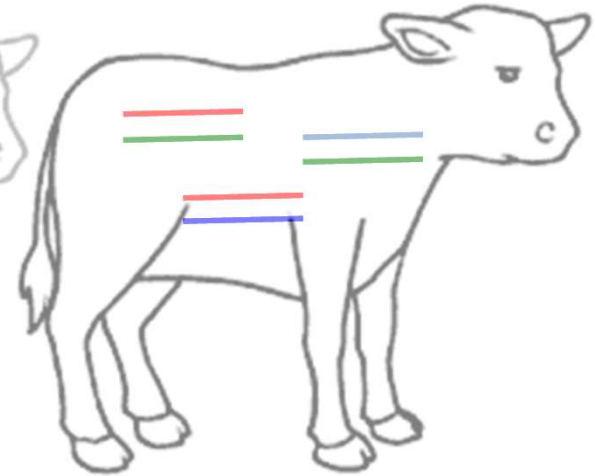
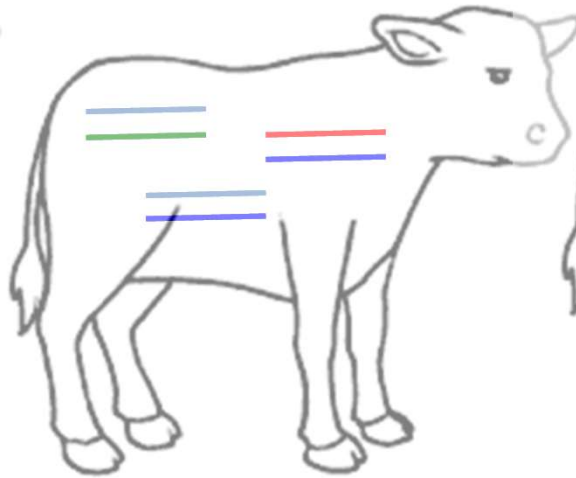
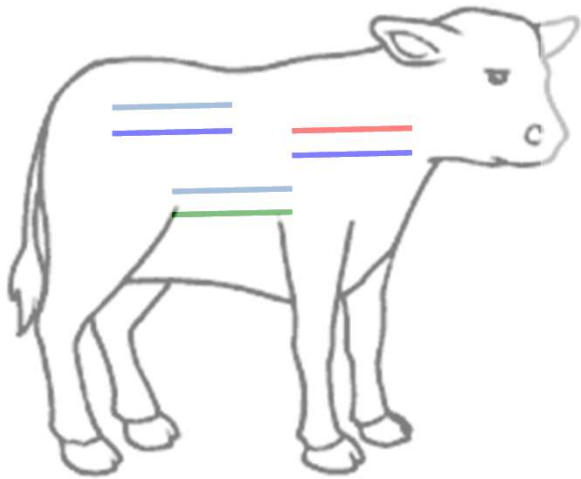
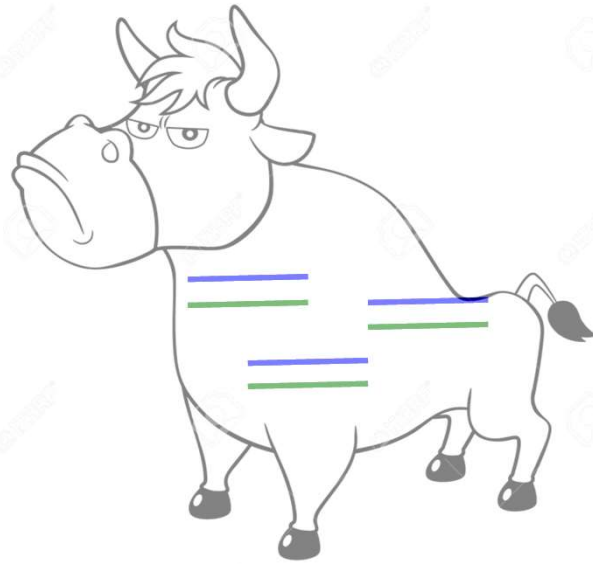
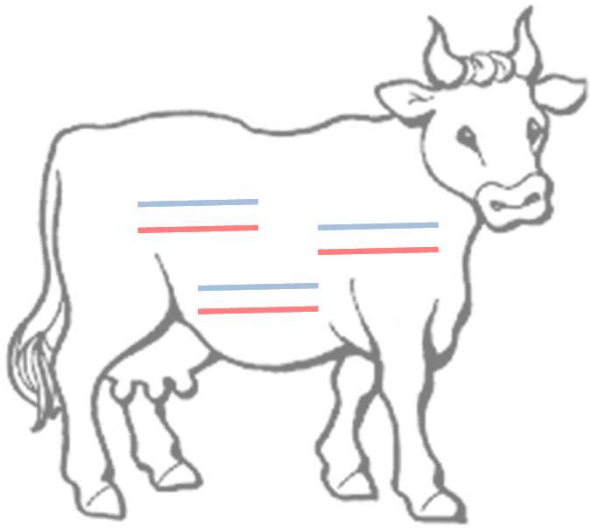


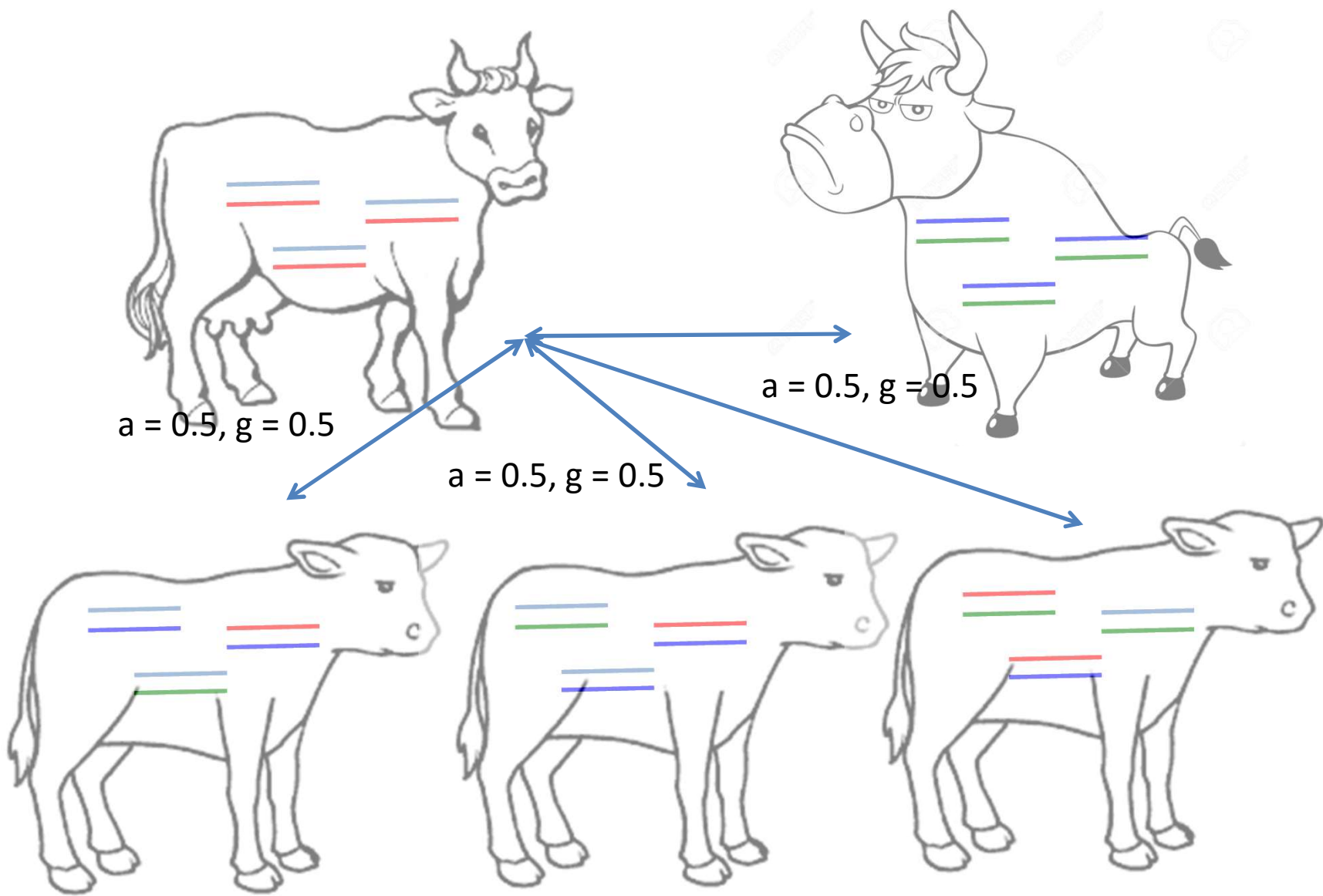
# Selección Genómica (Chips SNP)

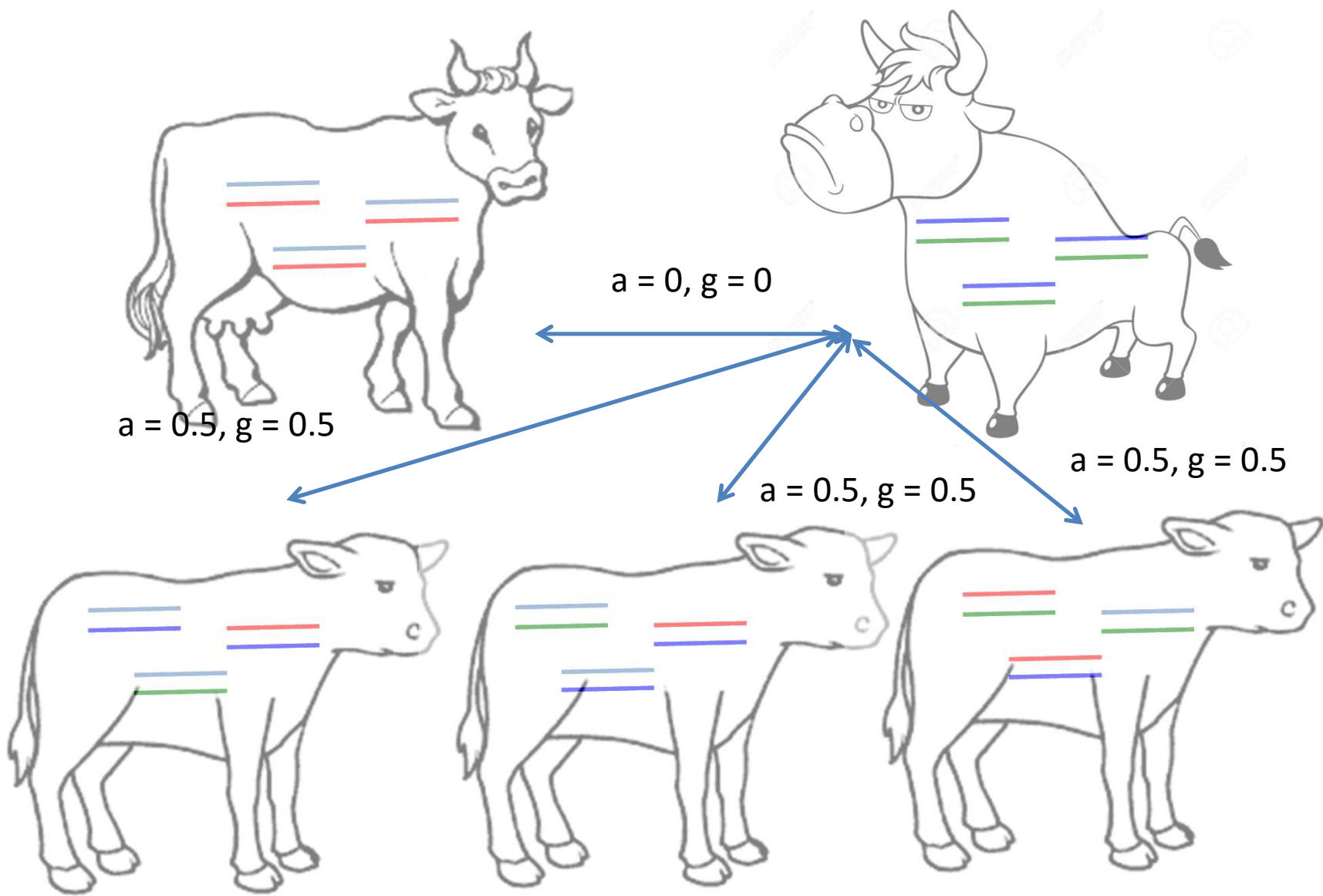
- Tipos de Chips (Illumina):
  - BovineLD (6909 SNP)
  - BovineSNP50 (54001 SNP)
  - BovineHD (777000 SNP)

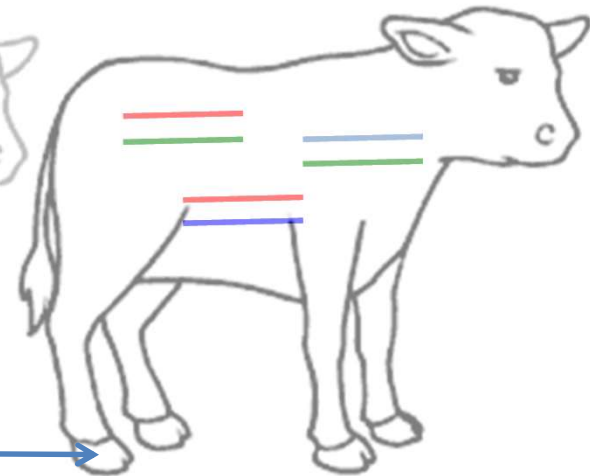
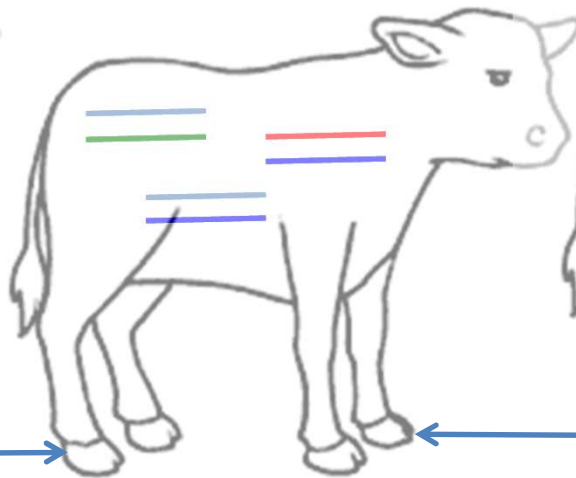
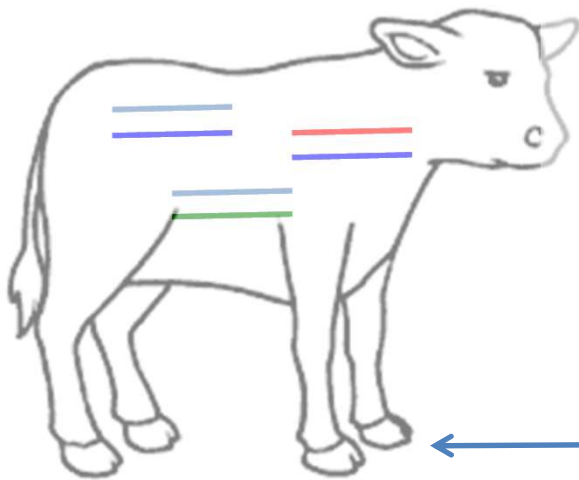
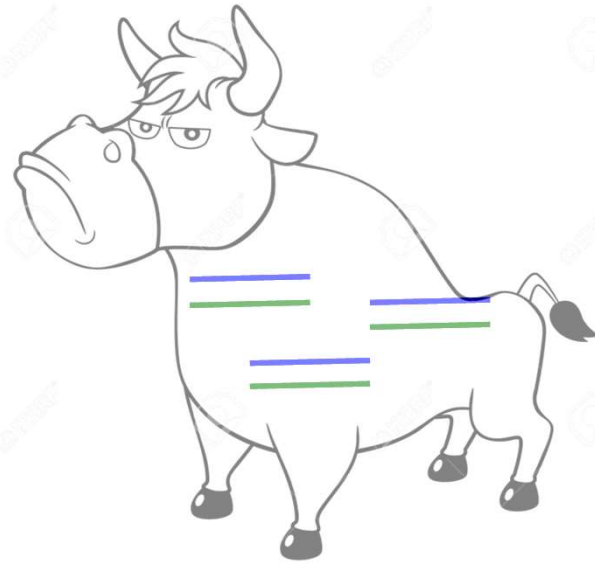
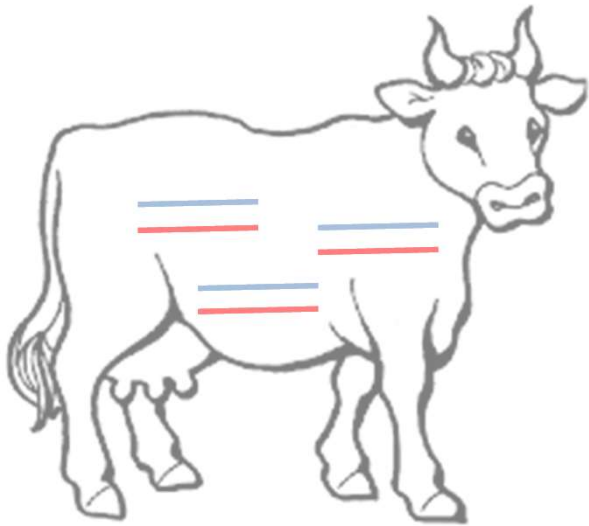
# Selección Genómica (Chips SNP)

- Tipos de Chips (Illumina):
  - BovineLD (6909 SNP)
  - BovineSNP50 (54001 SNP)
  - BovineHD (777000 SNP)
- Fuentes de Información:
  - Confirmación de Genealogía: Densidad baja.
  - Parentesco Genómico: Densidad media.
  - Desequilibrio de Ligamiento : Densidad alta.









$a = 0.5, g = 0.67$

$a = 0.5, g = 0.33$

$a = 0.5, g = 0.00$



# Parentesco Genómico

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{e}$$

$$\begin{bmatrix} \hat{\mathbf{b}} \\ \hat{\mathbf{u}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{Z} + \mathbf{A}^{-1} \frac{\sigma_e^2}{\sigma_u^2} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{y} \end{bmatrix}$$

- **G: PARENTESCO REALIZADO**
- **A: PARENTESCO ESPERADO**

$$\begin{bmatrix} \hat{\mathbf{b}} \\ \hat{\mathbf{u}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{Z} + \mathbf{G}^{-1} \frac{\sigma_e^2}{\sigma_u^2} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{y} \end{bmatrix}$$

# Parentesco Genómico

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\mathbf{b} + \mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{e}$$

$$\begin{bmatrix} \hat{\mathbf{b}} \\ \hat{\mathbf{u}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{Z} + \mathbf{A}^{-1} \frac{\sigma_e^2}{\sigma_u^2} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{y} \end{bmatrix}$$

- **G: PARENTESCO REALIZADO**
- **A: PARENTESCO ESPERADO**

$$\begin{bmatrix} \hat{\mathbf{b}} \\ \hat{\mathbf{u}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{Z} + \mathbf{G}^{-1} \frac{\sigma_e^2}{\sigma_u^2} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{y} \end{bmatrix}$$

## METODO DE ELECCIÓN

**NO MODIFICA LA ORGANIZACIÓN**

# Desequilibrio de Ligamiento

- Específico de población.
- Exige densidad alta de genotipado (BovineHD)
- Poca evidencia de DL en vacuno

# Desequilibrio de Ligamiento

- Específico de población.
- Exige densidad alta de genotipado (BovineHD)
- Poca evidencia de DL en vacuno

**INDIVIDUOS DE REFERENCIA**

**IMPUTACIÓN**

# Selección Genómica: Eficiencia

Caracteres difíciles de medir

Resistencia a enfermedades

Caracteres con baja heredabilidad

Reproductivos

Caracteres expresados en un solo sexo

Producción de Leche

Medibles en la madurez del individuo

Longevidad

Medibles después del sacrificio

Calidad de carne

# Selección Genómica: Eficiencia

Caracteres difíciles de medir

Resistencia a enfermedades

Caracteres con baja heredabilidad

Reproductivos

Caracteres expresados en un solo sexo

Producción de Leche

Medibles en la madurez del individuo

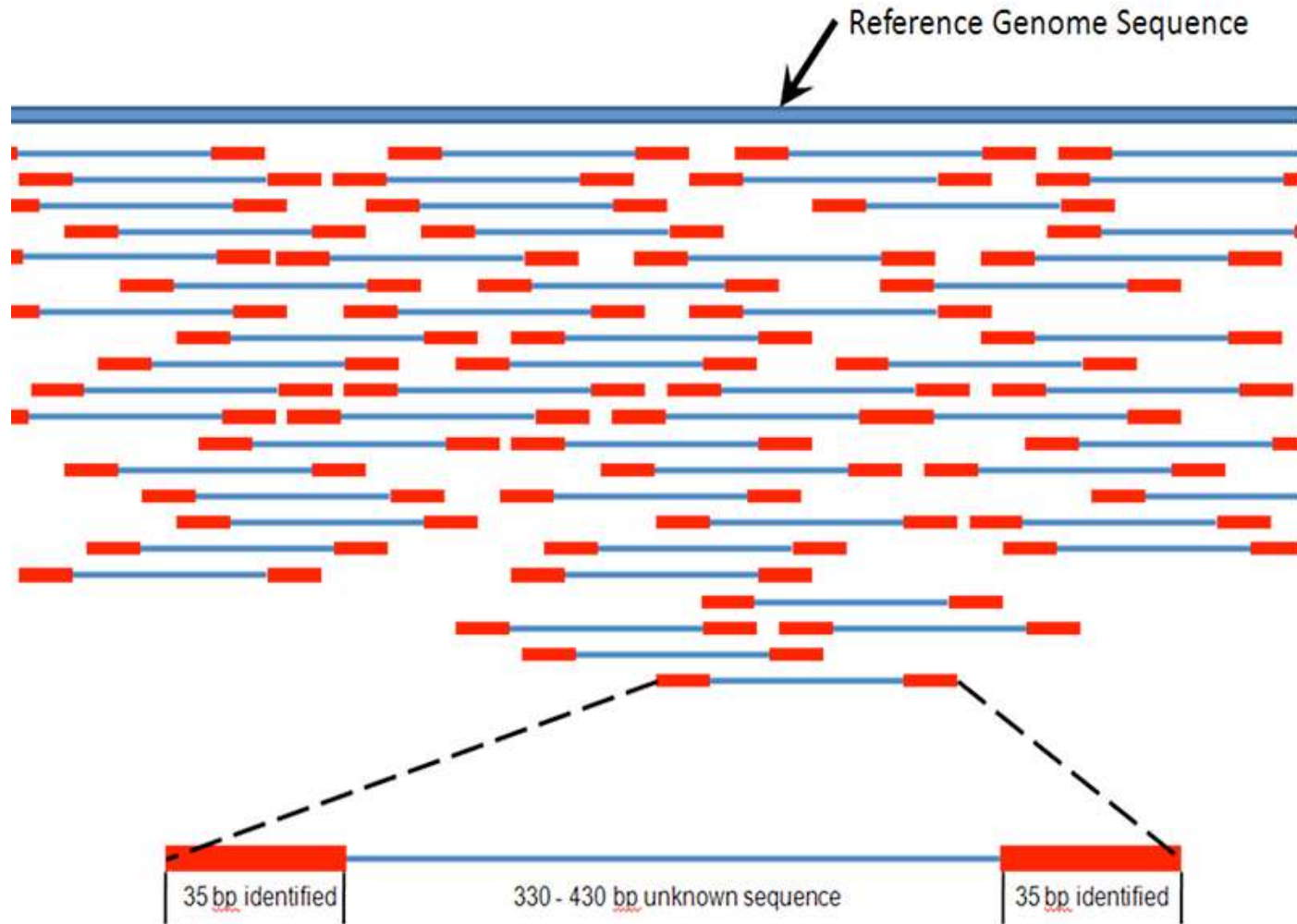
Longevidad

Medibles después del sacrificio

Calidad de carne

**REQUISITO: Buena Información Fenotípica**

# Secuenciación Completa



# Secuenciación Completa

- Next Generation Sequencing
- Toda la información genómica
  - Alto incremento del coste
  - Rendimiento Superior a Selección Genómica
    - Muy superior (pocos genes causales)
    - Ligeramente superior (muchos genes causales)



# Secuenciación Completa

- Next Generation Sequencing
- Toda la información genómica
  - Alto incremento del coste
  - Rendimiento Superior a Selección Genómica
    - Muy superior (pocos genes causales)
    - Ligeramente superior (muchos genes causales)

**SECUENCIACIÓN RUTINARIA**

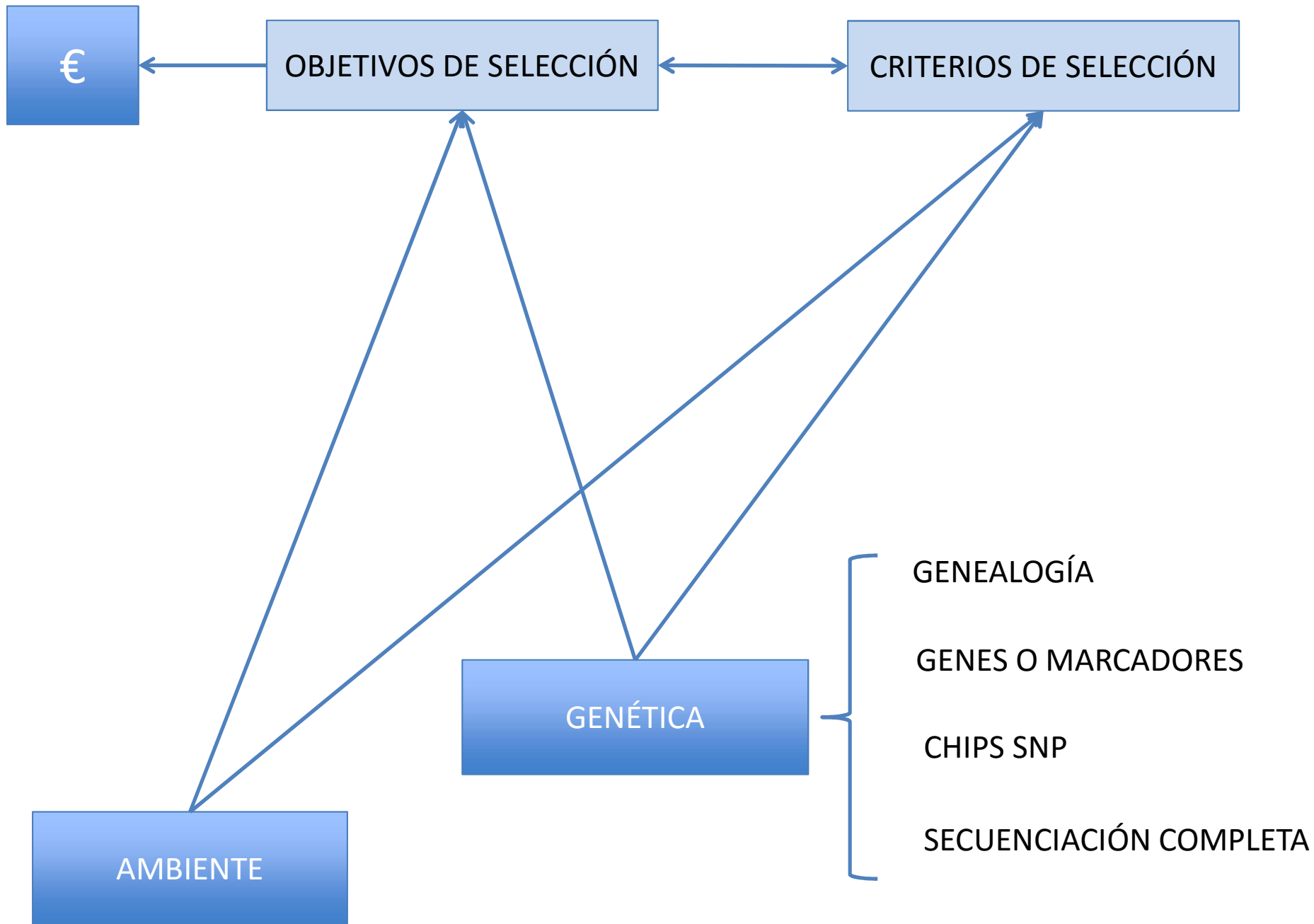
**EXCESIVAMENTE COSTOSO**

# Secuenciación Completa

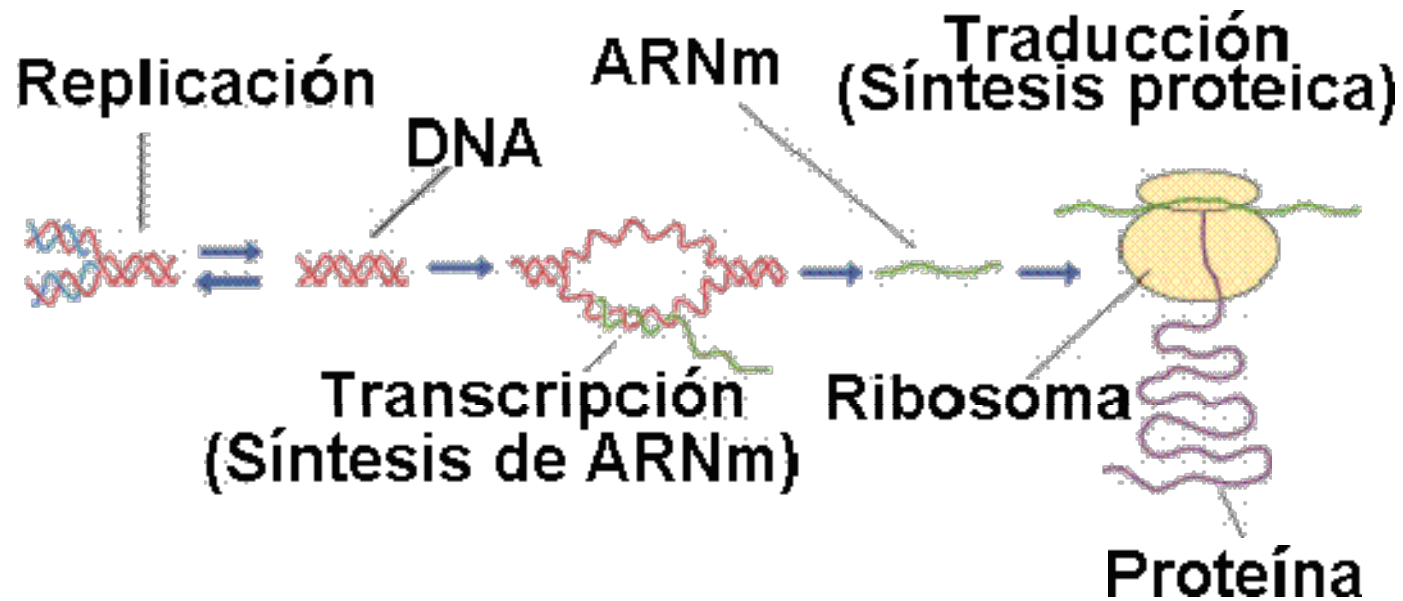
- Next Generation Sequencing
- Toda la información genómica
  - Alto incremento del coste
  - Rendimiento Superior a Selección Genómica
    - Muy superior (pocos genes causales)
    - Ligeramente superior (muchos genes causales)

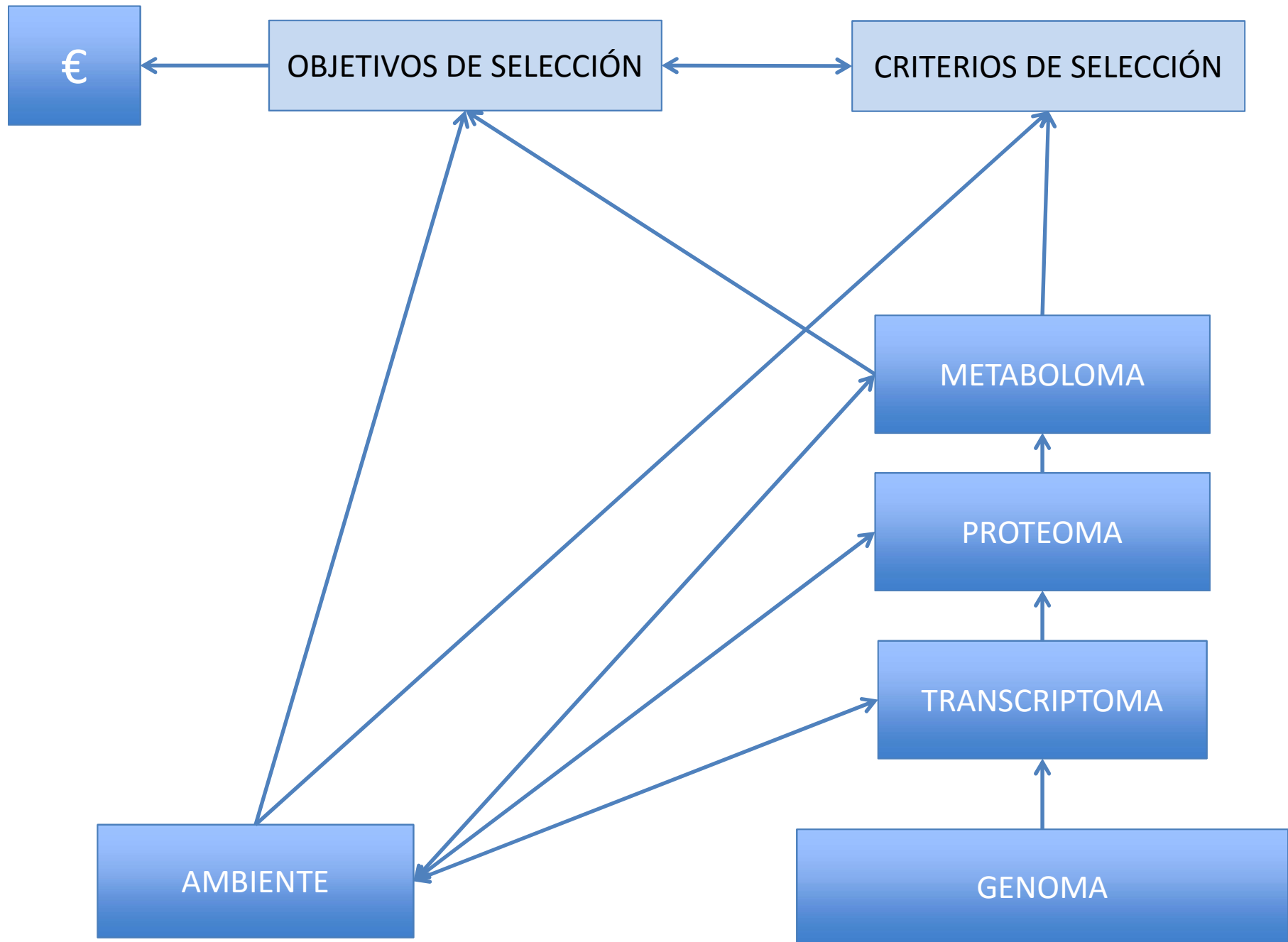
**INDIVIDUOS DE REFERENCIA**

**IMPUTACIÓN**



# Dogma Central de la Biología Molecular



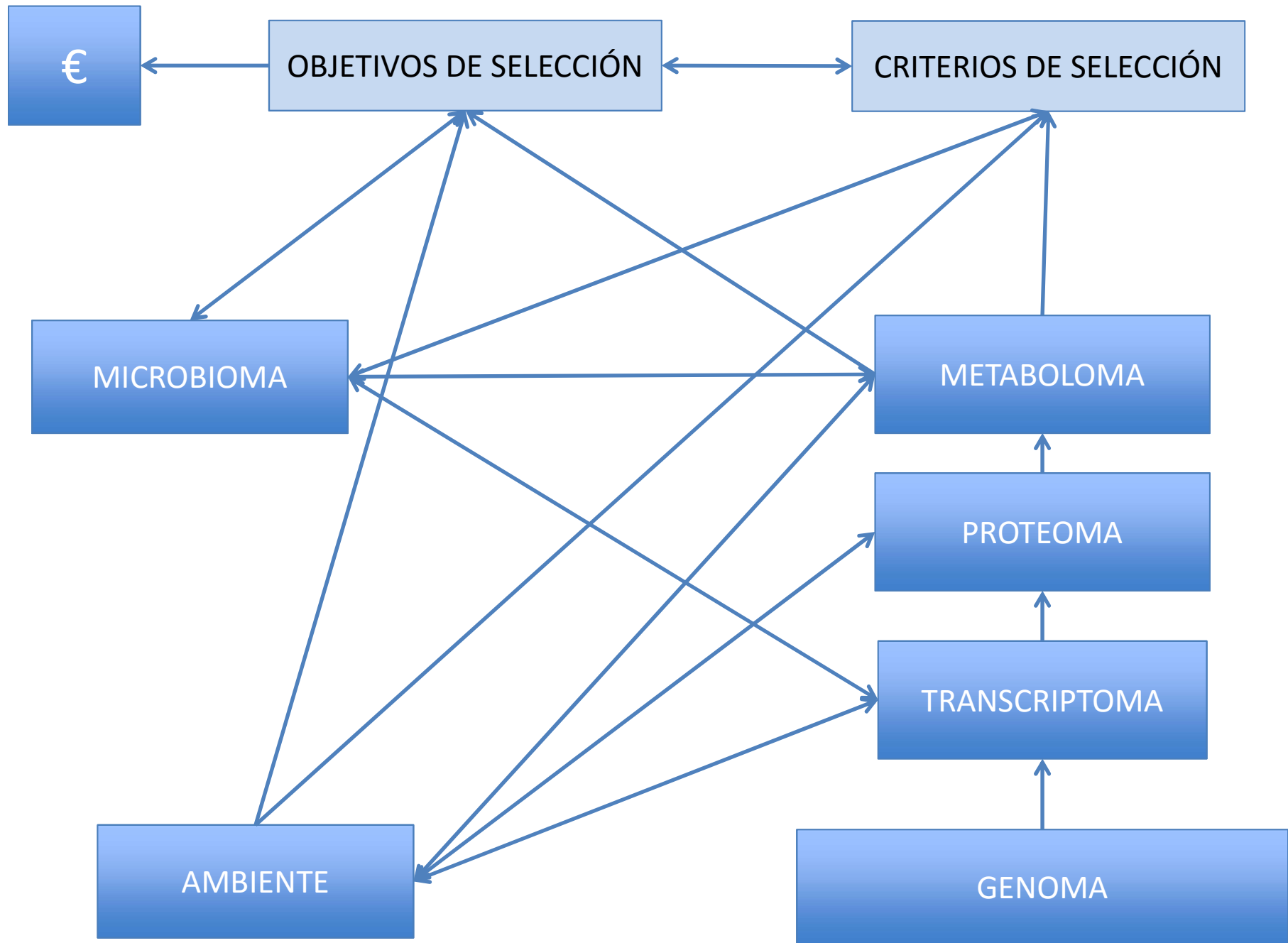


# Transcriptoma

- Cantidad de ARNm en un determinado tejido
- Mide la “actividad” del genoma
- RNAseq
  - Define que zonas del genoma y con qué magnitud se expresan.
  - Posibilidades:
    - Restringir la información genómica a esas zonas del genoma.
    - Inconveniente: Es específico de Tejido.

# Metaboloma

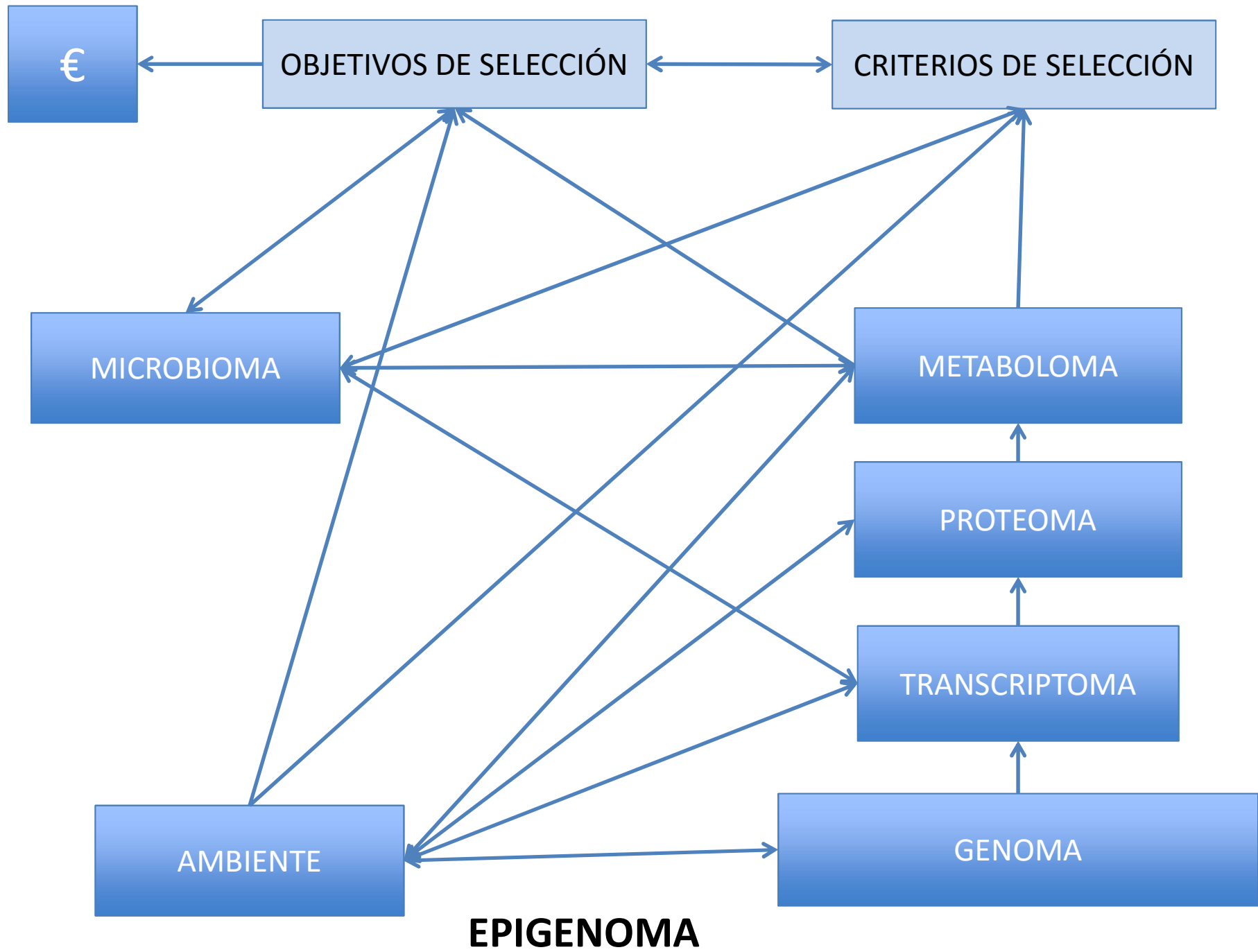
- Conjunto de moléculas (metabolitos)
- Espectrómetro de masas
- Posibilidades:
  - Nuevos y masivos criterios de selección
  - Generación de información ambiental.
  - Inconveniente: Datos masivos y no linealidad
    - Machine Learning





# Microbioma

- Conjunto de microorganismos que habitan en
  - Aparato Digestivo
  - Aparato Genital
  - etc
- Amplicón 16S: Géneros Bacterianos.
- Metagenómica y Metatranscriptómica.
- Posibilidades:
  - Nuevos criterios de selección
  - Generación de información ambiental.
  - Inconveniente: Datos masivos y no linealidad
    - Machine Learning



# Epigenoma

- Modificaciones del ADN que ocurren en el organismo.
- Metilación de ADN (Bisulfito de sodio)
- Modificación de Histonas (ChiP)
- Posibilidades:
  - Generación de información ambiental
  - Epigenómica Transgeneracional
  - Inconveniente: Datos masivos y no linealidad

# Manejo Genético

LOT	NAME	DOB	SIRE	BW	205 WT	BW EPD	WW EPD	MILK EPD	YW EPD
1	GMAR RESOURCE D192	2/5/16	S A V RESOURCE 1441	75	800	+1.5	+62	+37	+114
2	GMAR RESOURCE D209	2/7/16	S A V RESOURCE 1441	88	828	+3.1	+66	+33	+113
3	GMAR ACTIVE DUTY D079	1/27/16	R B ACTIVE DUTY 010	80	835	-0.2	+66	+28	+115
4	GMAR ACTIVE DUTY D103	1/30/16	R B ACTIVE DUTY 010	84	781	+1.3	+65	+32	+115
6	GMAR MOTIVE D015	1/15/16	SOO LINE MOTIVE 9016	71	804	-1.6	+54	+30	+91
7	GMAR ACTIVE DUTY D099	1/29/16	R B ACTIVE DUTY 010	85	799	+0.9	+53	+31	+97
8	GMAR BLACK GRANITE D210	2/7/16	CONNEALY BLACK GRANITE	69	843	+0.2	+64	+25	+104
9	GMAR MOTIVE D052	1/24/16	SOO LINE MOTIVE 9016	84	799	+1.3	+48	+23	+85
13	GMAR ACTIVE DUTY D110	1/30/16	R B ACTIVE DUTY 010	81	850	-0.1	+65	+30	+112
14	GMAR ACTIVE DUTY D144	2/1/16	R B ACTIVE DUTY 010	91	834	+2.4	+61	+27	+103
15	GMAR RAMPAGE D006	1/3/16	QUAKER HILL RAMPAGE 0A36	80	801	+1.4	+64	+31	+115
16	GMAR RESOURCE D141	1/31/16	S A V RESOURCE 1441	104	861	+5.5	+70	+34	+124
17	GMAR WAYLON D038	1/23/16	BALDRIDGE WAYLON W34	72	848	+0.3	+71	+24	+114
18	GMAR WAYLON D011	1/6/16	BALDRIDGE WAYLON W34	81	794	+1.8	+68	+30	+111
20	GMAR RESOURCE D163	2/2/16	S A V RESOURCE 1441	78	817	+1.6	+64	+32	+118
25	GMAR RESOURCE D117	1/30/16	S A V RESOURCE 1441	90	923	+3.2	+66	+30	+114
26	GMAR WAYLON D004	1/1/16	BALDRIDGE WAYLON W34	82	804	+2.4	+67	+26	+112
28	GMAR RESOURCE D139	1/31/16	S A V RESOURCE 1441	79	811	+0.7	+58	+33	+109
34	GMAR RAMPAGE D222	2/8/16	QUAKER HILL RAMPAGE 0A36	80	843	+2.1	+73	+34	+128
35	GMAR HIGH REGARD D027	1/20/16	KG HIGH REGARD 2073	74	812	+0.6	+59	+27	+99
36	GMAR IMPRESSIVE D386	2/28/16	MOHNEN IMPRESSIVE 1093	84	846	-1.3	+57	+28	+95
37	GMAR BLACK GRANITE D199	2/6/16	CONNEALY BLACK GRANITE	75	830	+0.1	+65	+25	+106
43	GMAR COMRADE D350	2/25/16	CONNEALY COMRADE 1385	76	807	-2.0	+58	+30	+103
49	GMAR COMRADE D376	2/27/16	CONNEALY COMRADE 1385	79	806	-2.3	+51	+31	+87
50	GMAR COMRADE D363	2/26/16	CONNEALY COMRADE 1385	92	803	+1.5	+58	+31	+102
51	GMAR CAPITALIST D753	3/3/16	CONNEALY CAPITALIST 028	75	811	-1.3	+65	+22	+106
57	GMAR BLACK GRANITE D360	2/26/16	CONNEALY BLACK GRANITE	80	811	+0.9	+53	+22	+88
64	GMAR RESOURCE D154	2/1/16	S A V RESOURCE 1441	80	834	+3.0	+60	+32	+108
103	GMAR WAYLON D190	2/4/16	BALDRIDGE WAYLON W34	82	804	+3.9	+66	+22	+110
104	GMAR RAMPAGE D357	2/26/16	QUAKER HILL RAMPAGE 0A36	82	841	+3.8	+75	+30	+124
134	GMAR CONFIDENCE D434	3/4/16	MM CONFIDENCE J2132	88	828	+2.5	+52	+26	+92

# Diseño de Acoplamientos

- Dominancia
- Epistasia
- Óptimos intermedios
- No linealidad



# Fuentes de Información (Opinión personal)

	Importancia Relativa
Fenómica	*****
Genealogía	*****
Genómica	****
Metabolómica	***
Microbiómica	***
Diseño de Acoplamientos	***
Secuencia Completa	**
Epigenómica	**
Transcriptómica	**

# ¿Qué Hacer?

## Corto Plazo

- 1. Mejorar la información fenotípica de calidad.
- 2. Asegurar la información genealógica.
- 3. Genotipado (SNP chips) en poblaciones con fenotipos de calidad e interés:
  - Caracteres de heredabilidad baja.
  - Caracteres que se expresan en un solo sexo.
  - Caracteres expresados al final de la vida: Longevidad, Calidad de la Canal, Calidad de la Carne

# ¿Qué Hacer?

## Medio plazo

- 1. Mejorar la información fenotípica de calidad.
- 2. Asegurar la información genealógica.
- 3. Genotipado en poblaciones con fenotipos de calidad e interés:
  - Caracteres de heredabilidad baja.
  - Caracteres que se expresan en un solo sexo
  - Caracteres expresados al final de la vida: Longevidad, Calidad de la Canal, Calidad de la Carne
- 4. Incorporar nueva información:
  - Microbiómica
  - Metabolómica
  - Secuenciación
  - Epigenómica
  - Diseño de acoplamientos



# ¿Qué Hacer?

## Largo plazo

- Mejora Genética: Toma de Decisiones

# ¿Qué Hacer?

## Largo plazo

- Mejora Genética: Toma de Decisiones
- Disponibilidad de datos masivos

# ¿Qué Hacer?

## Largo plazo

- Mejora Genética: Toma de Decisiones
- Disponibilidad de datos masivos

The Google logo, consisting of the word "Google" in its characteristic multi-colored font (blue, red, yellow, blue, green, red).The Tesla logo, featuring a stylized black 'T' symbol followed by the word "TESLA" in a bold, black, sans-serif font.The Amazon logo, featuring the word "amazon" in a bold, black, sans-serif font with a yellow curved arrow underneath it pointing from the 'a' to the 'z'.

# ¿Qué Hacer?

## Largo plazo

- Mejora Genética: Toma de Decisiones
- Disponibilidad de datos masivos

**BIG DATA**

# ¿Qué Hacer?

## Largo plazo

- Mejora Genética: Toma de Decisiones
- Disponibilidad de datos masivos

## **BIG DATA**

## **APRENDIZAJE AUTOMÁTICO**