

La mejora genética en el siglo XXI

Luis Varona

Universidad de Zaragoza

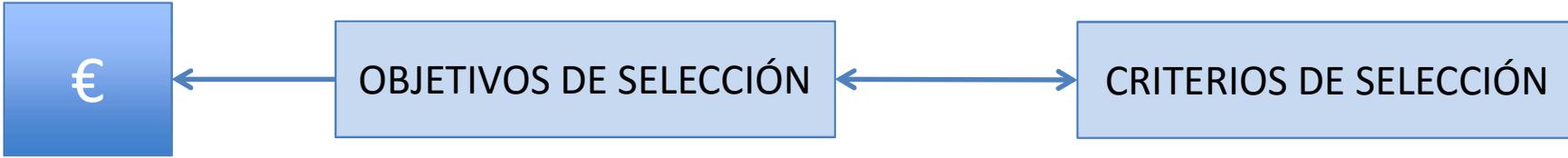
Mejora Genética

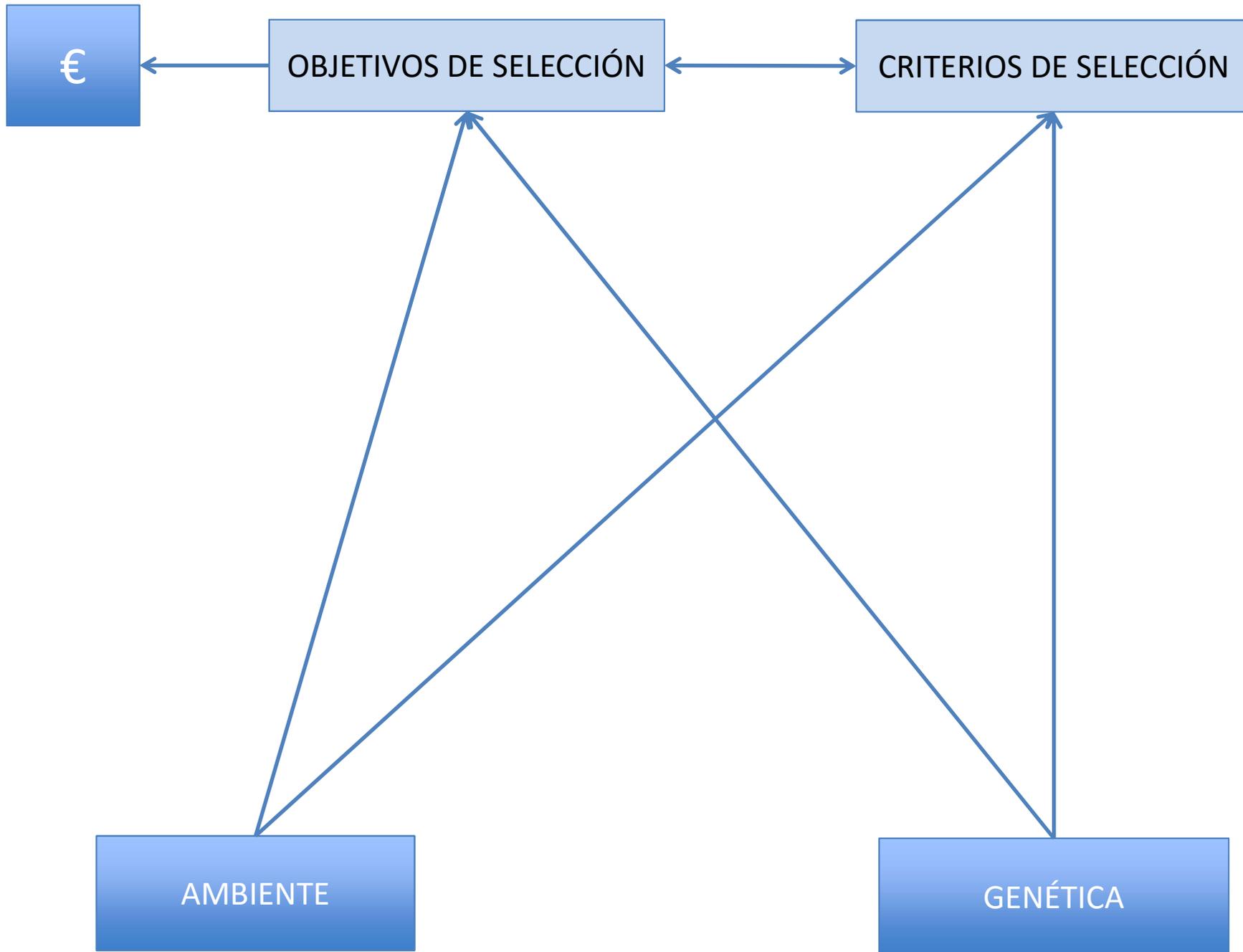
- Selección de Reproductores
- Diseño de apareamientos
 - Dentro de población
 - Entre poblaciones (Cruzamiento)

OBJETIVO DE LA MEJORA GENÉTICA



Beneficio Económico o Social





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 |

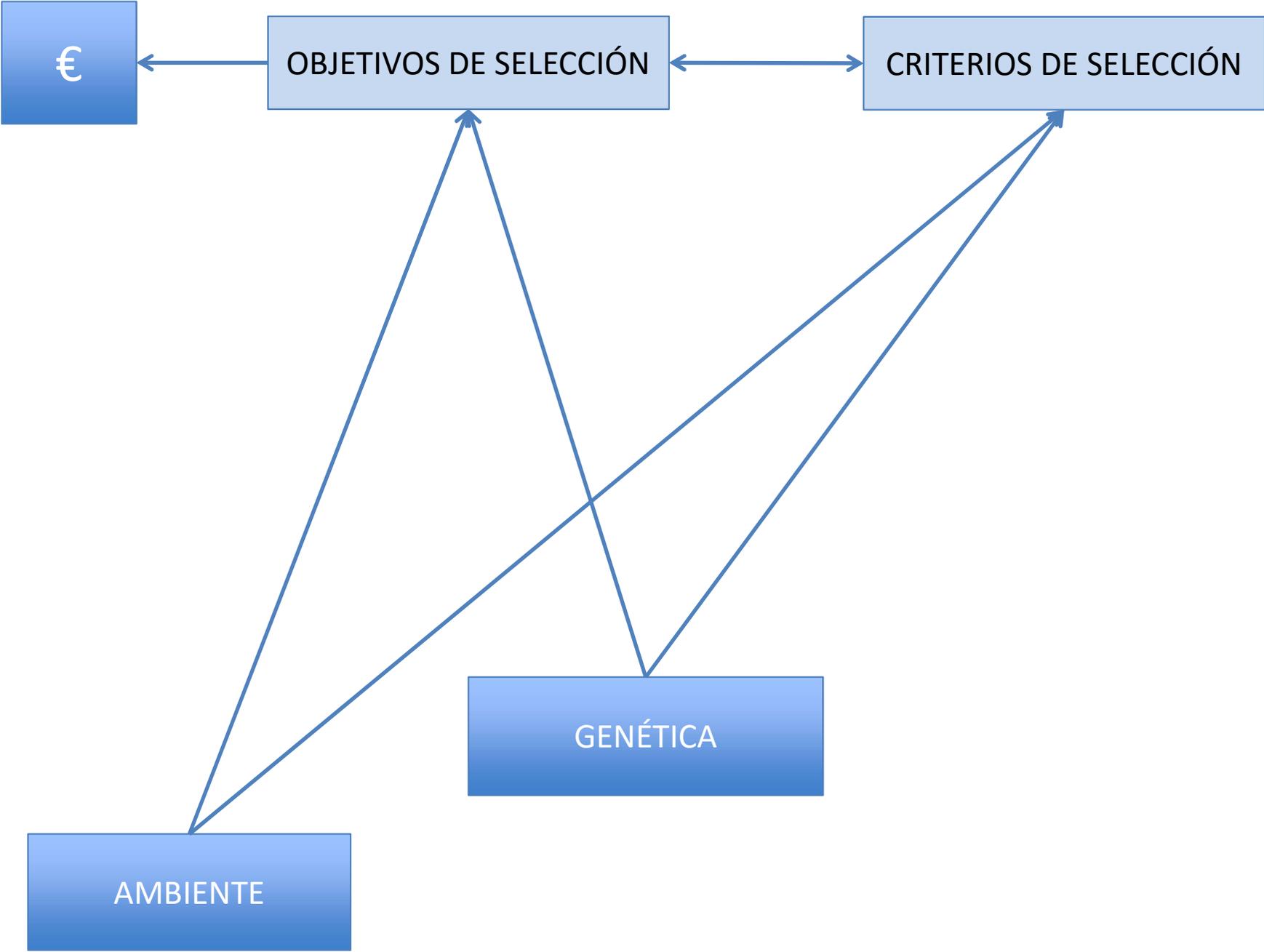
Corrección por el ambiente: BLUP

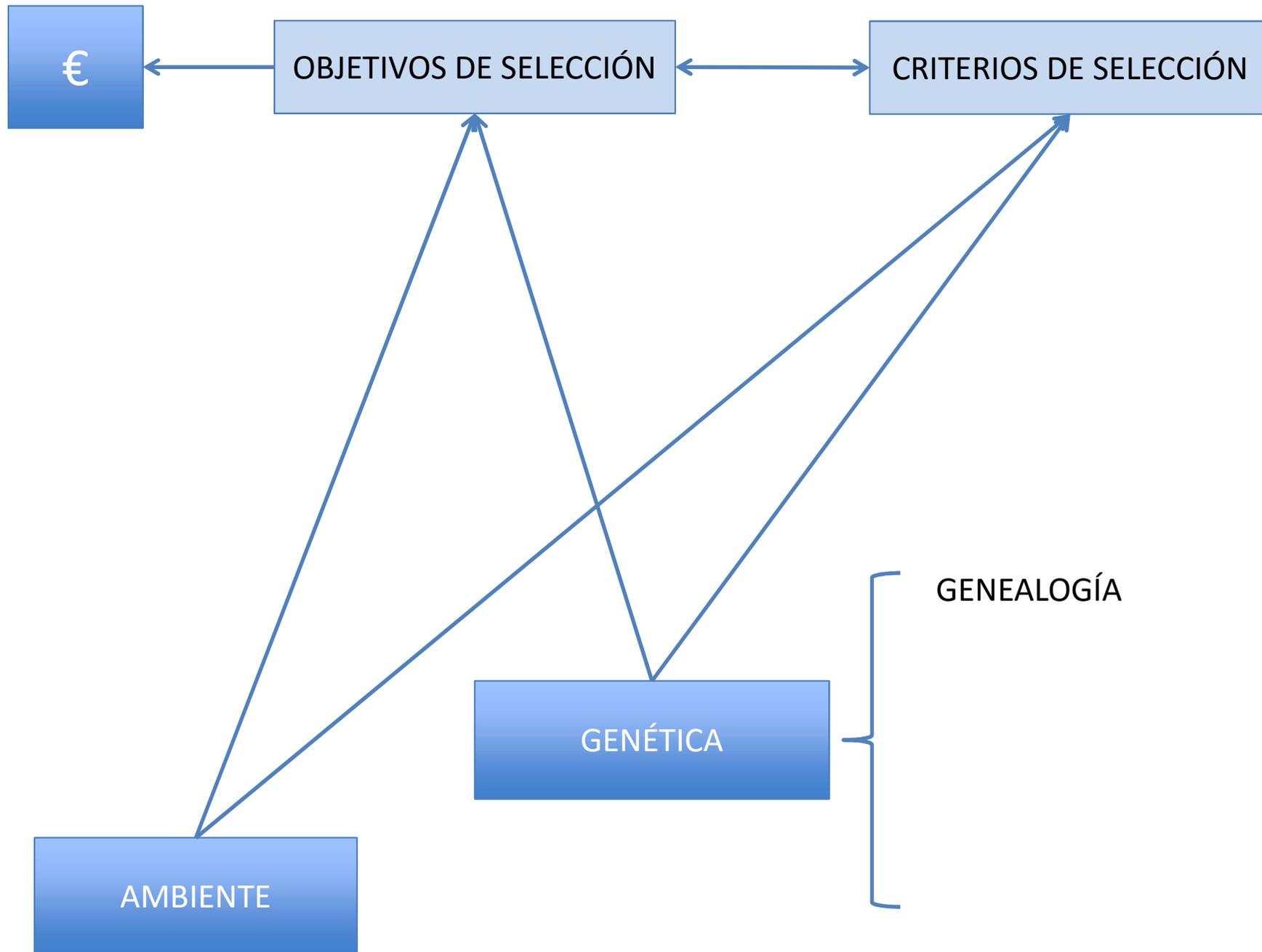
- Modelo de evaluación:
 - Sexo, Rebaño-Año-Estación, Edad de la Madre, Peso, Edad, etc
 - Nuevas fuentes de información:
 - Meteorológicas
 - Geográficas
 - Alimentación (Pastos)
 - etc
 - Nuevos métodos:
 - Regularización alternativa: Lasso, Elastic Net
 - Validación cruzada para definiciones de efectos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





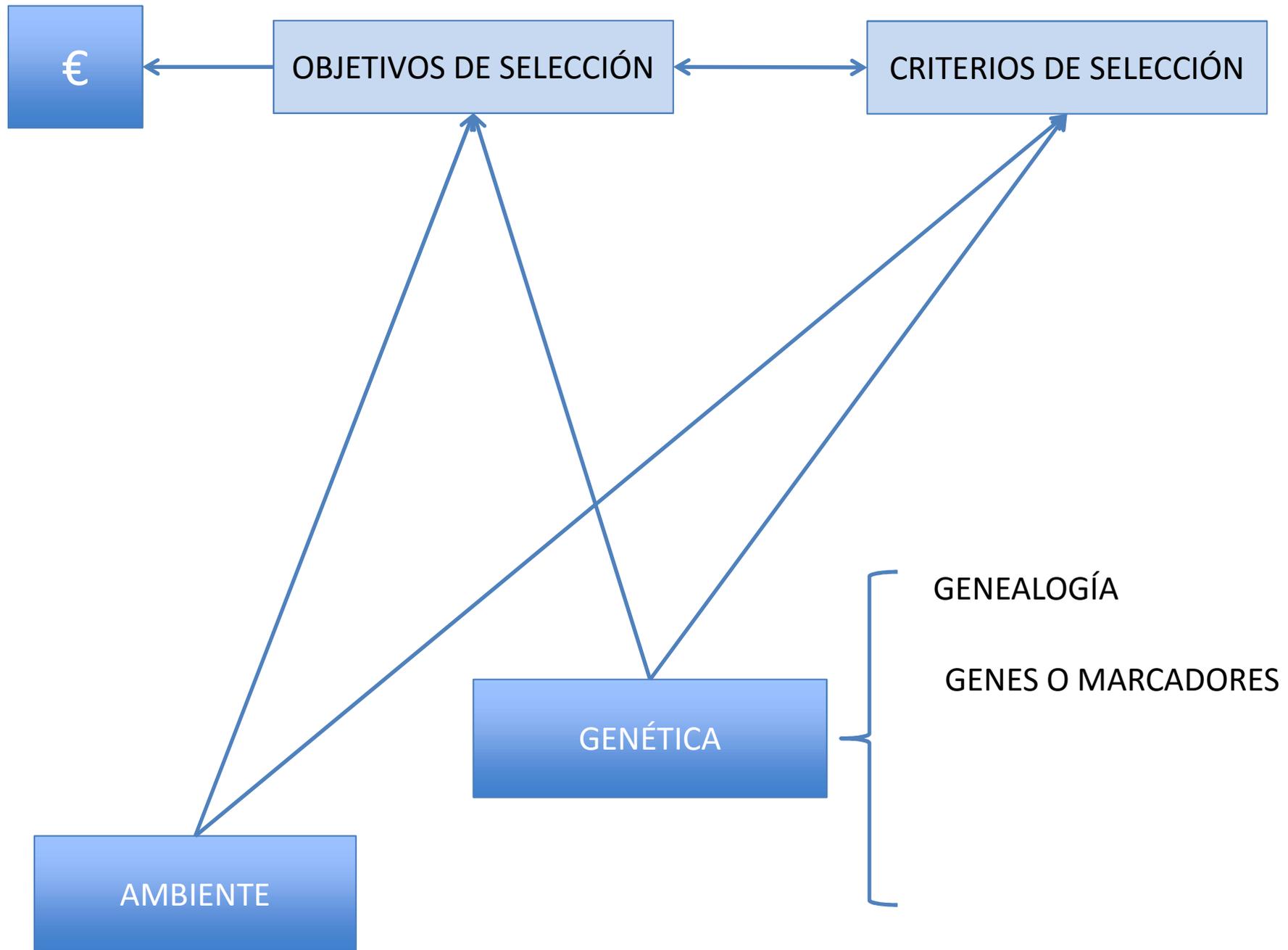
Genealogía

- 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 www.igenity.com. | | | | | | | | |
| Test Options | | | | Price* | X | Qty | = | Total \$ |
| Available profiles | Igenity Gold | | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> Maternal Traits • Birth Weight • Calving Ease Direct • Calving Ease Maternal • Stayability • Heifer Pregnancy Rate • Docility • Milk | <ul style="list-style-type: none"> Performance Traits • Residual Feed Intake • Average Daily Gain | <ul style="list-style-type: none"> Carcass Traits • Tenderness • Marbling • Ribeye Area • Fat Thickness | \$40.00 | X | _____ | = | _____ |
| | Igenity Silver | | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> Maternal Traits • Calving Ease Maternal • Stayability | <ul style="list-style-type: none"> Performance Traits • Residual Feed Intake • Average Daily Gain | <ul style="list-style-type: none"> Carcass Traits • Tenderness • Marbling | \$25.00 | X | _____ | = | _____ |
| Igenity Angus Gold | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Maternal Traits • Birth Weight • Calving Ease Direct • Calving Ease Maternal • Heifer Pregnancy Rate • Docility • Milk • Mature Weight | <ul style="list-style-type: none"> Performance Traits • Average Daily Gain • Residual Average Daily Gain • Weaning Weight | <ul style="list-style-type: none"> Carcass Traits • Tenderness • Marbling • Ribeye Area • Fat Thickness • Carcass Weight | \$40.00 | X | _____ | = | _____ | |
| Igenity Angus Silver | | | | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Maternal Traits • Calving Ease Maternal • Heifer Pregnancy Rate • Docility • Milk | <ul style="list-style-type: none"> Performance Traits • Average Daily Gain | <ul style="list-style-type: none"> Carcass Traits • Marbling | \$25.00 | X | _____ | = | _____ | |
| Add on to profiles | • 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> | | | No Charge | X | _____ | = | _____ |
| | • Add BVD-PI to Profile <small>(Available for tissue or hair samples only)</small> | | | \$3.50 | X | _____ | = | _____ |
| | • Add Homozygous Black Coat Color to Profile | | | \$5.00 | X | _____ | = | _____ |
| | • Add Myostatin to Profile | | | \$15.00 | X | _____ | = | _____ |
| | • Add Horned/Polled to Profile | | | \$40.00 | X | _____ | = | _____ |
| Parentage and Genetic Conditions | Parentage Disclaimer: 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. | | | | | | | |
| | SeekSire™ Parentage | | | \$15.00 | X | _____ | = | _____ |
| | SeekSire Parentage <small>(> 50 Samples)</small> | | | \$13.00 | X | _____ | = | _____ |
| | Microsatellite/STR Parentage | | | \$15.00 | X | _____ | = | _____ |
| | Genetic Abnormalities and Conditions | | | | | | | |
| | 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 | _____ | = | _____ | |
| Homozygous Black Coat Color | | | \$15.00 | X | _____ | = | _____ | |
| Horned/Polled | | | \$50.00 | X | _____ | = | _____ | |
| Horned/Polled Plus Coat Color | | | \$60.00 | X | _____ | = | _____ | |
| BVD PI <small>(Available for tissue or hair samples only)</small> | | | \$4.00 | X | _____ | = | _____ | |

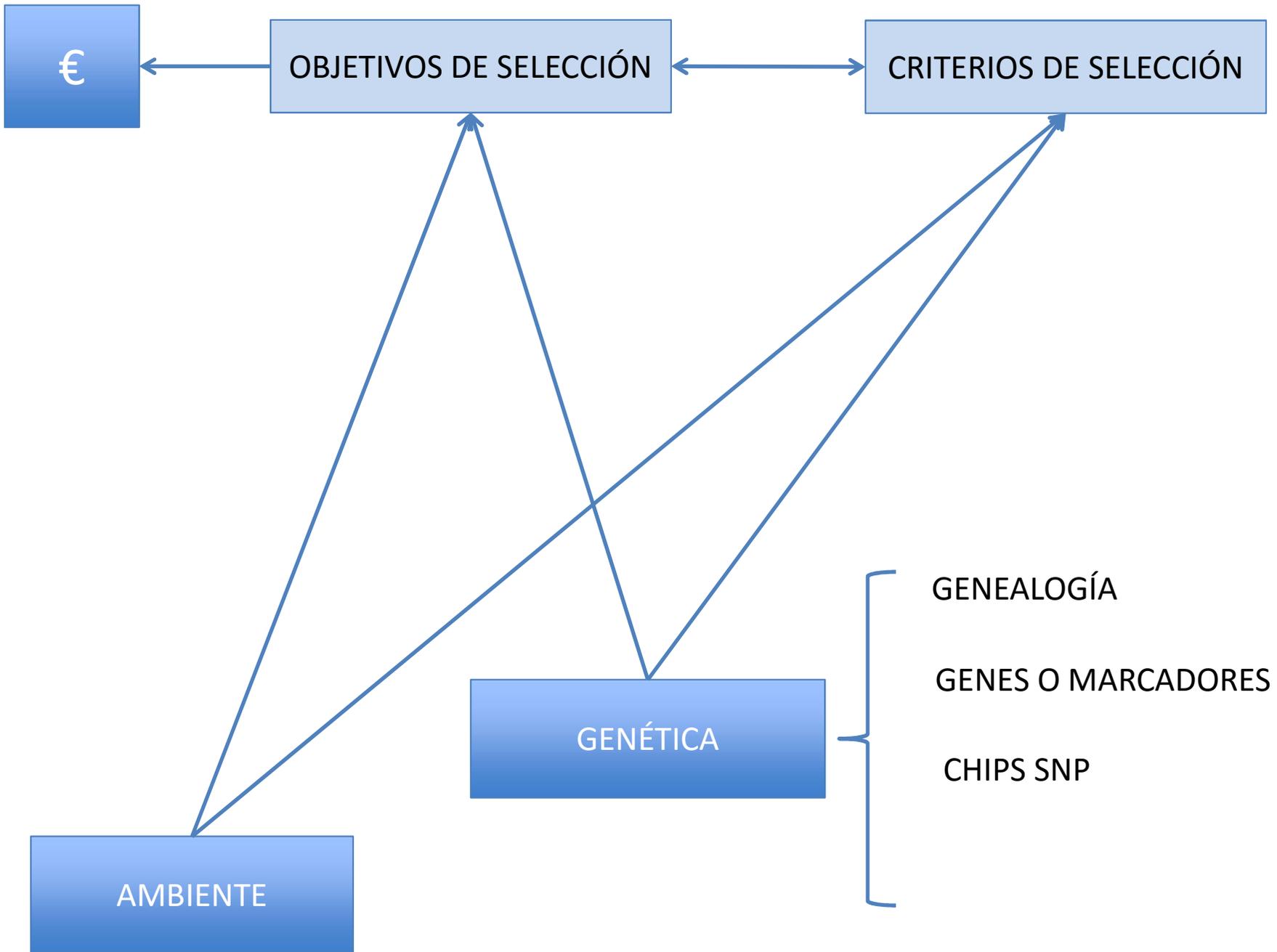
Genes o Marcadores

- 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

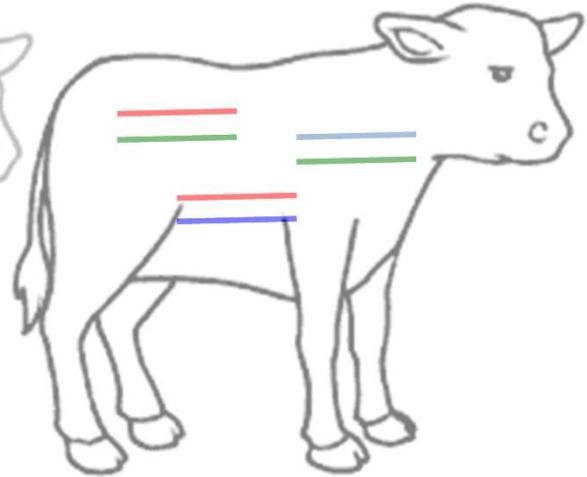
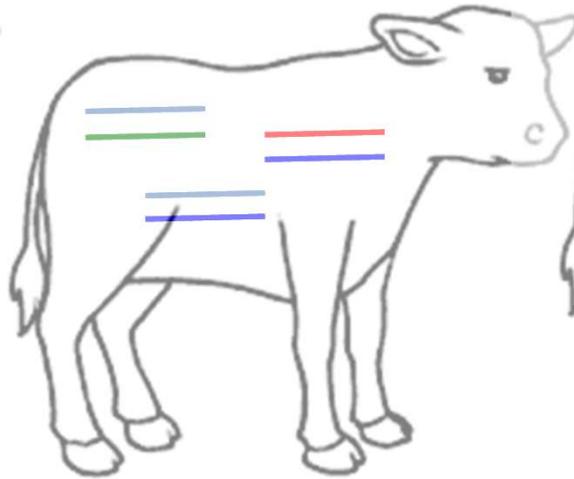
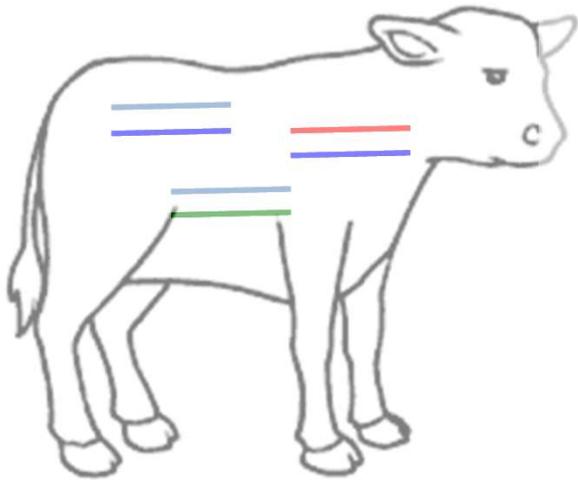
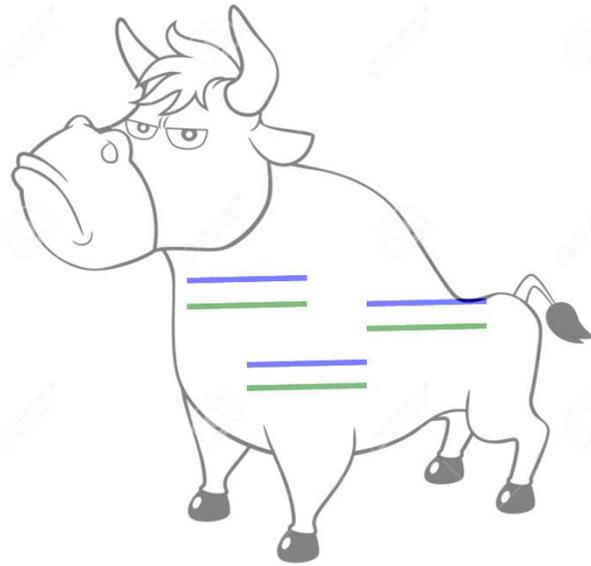
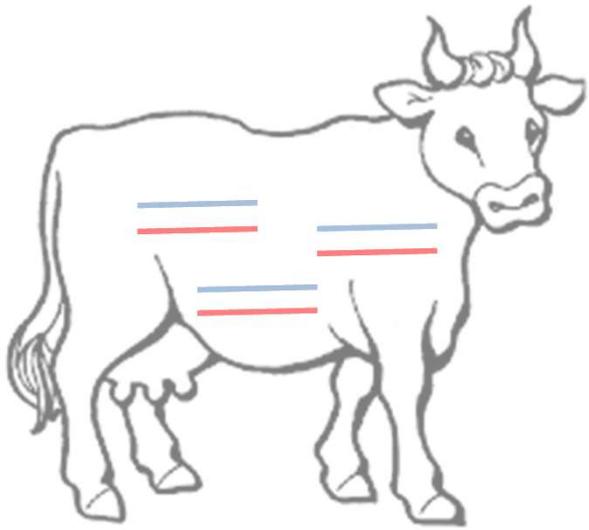


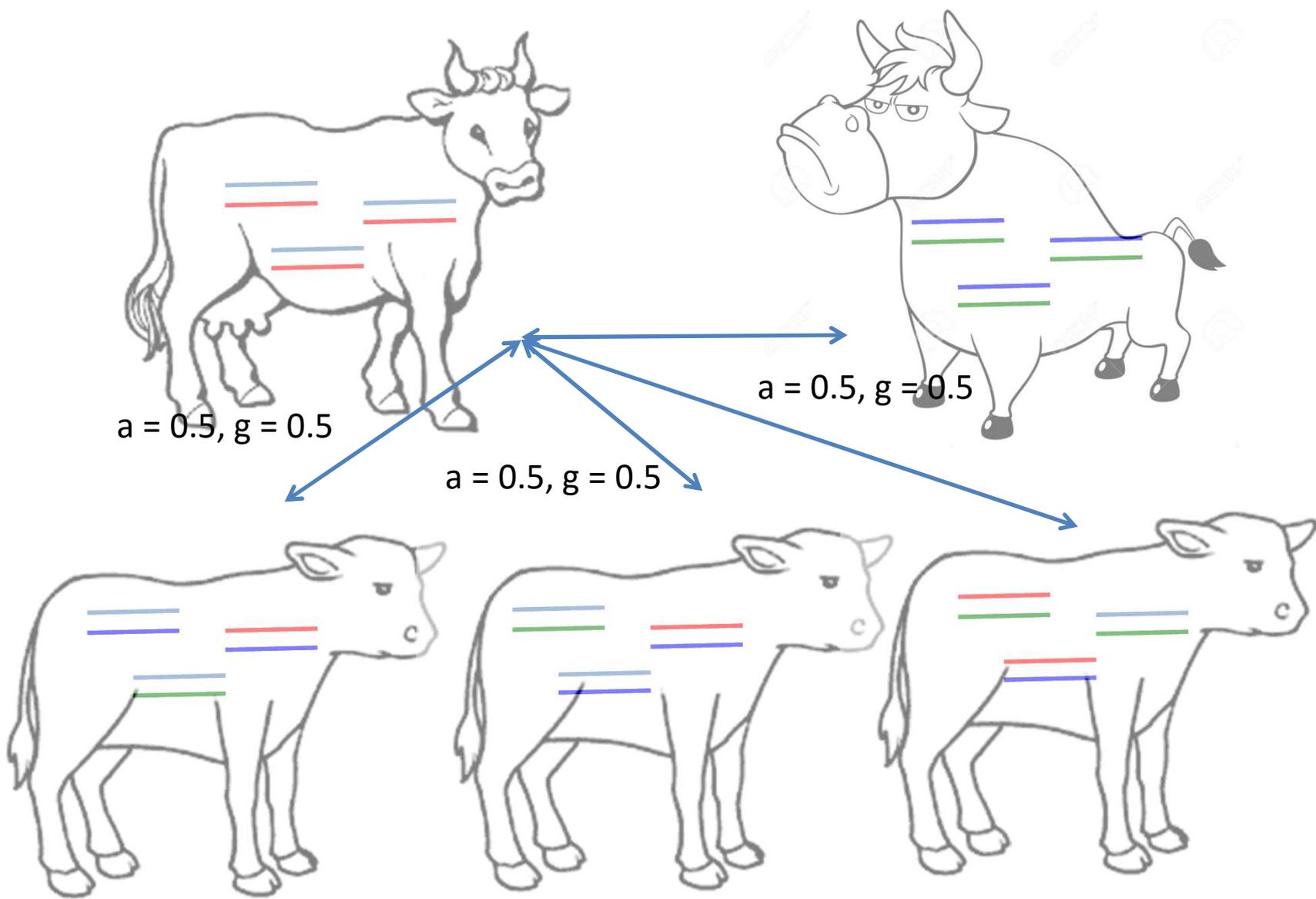
Selección Genómica (Chips SNP)

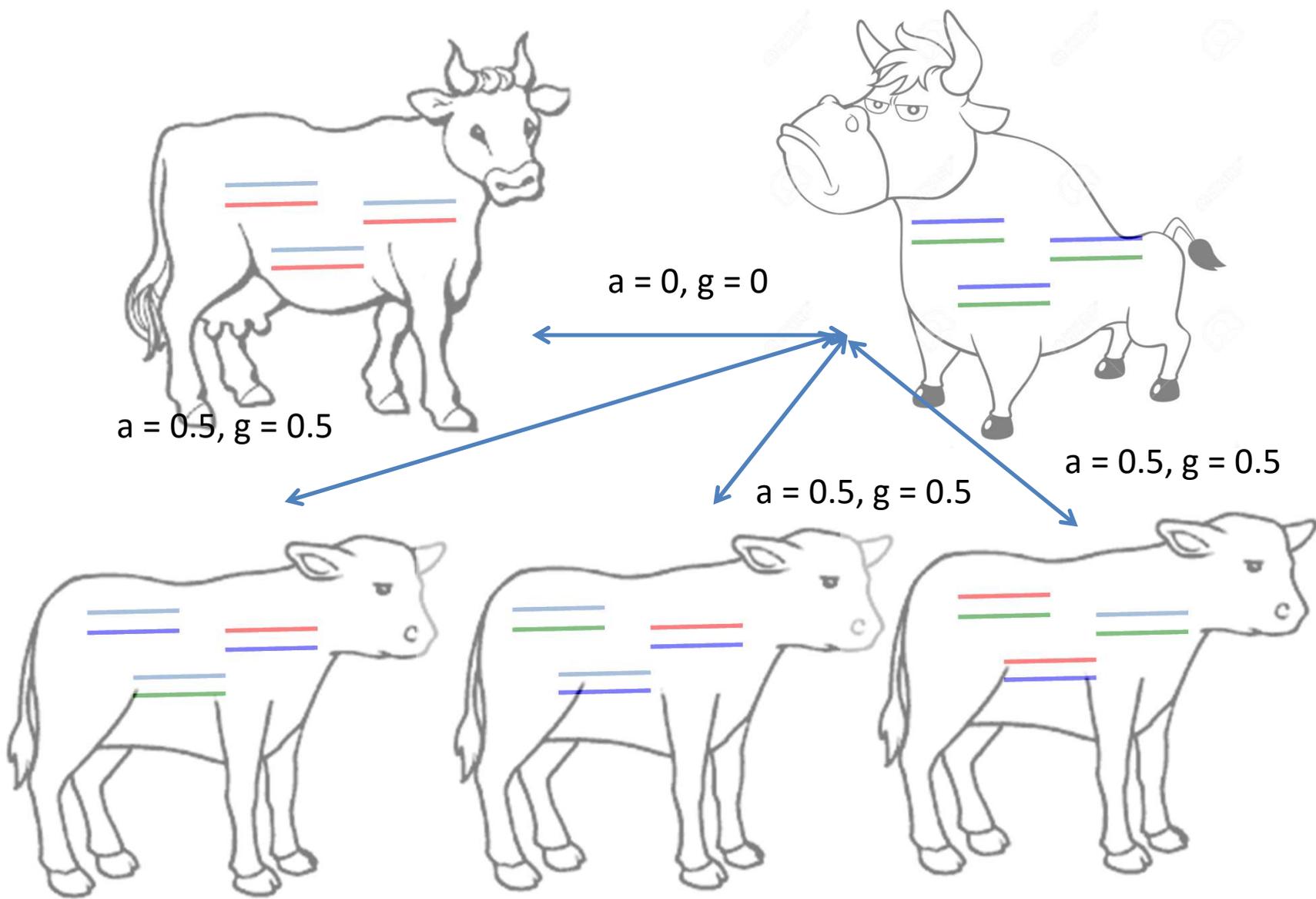
- Tipos de Chips (Illumina):
 - BovineLD (6909 SNP)
 - BovineSNP50 (54001 SNP)
 - BovineHD (777000 SNP)

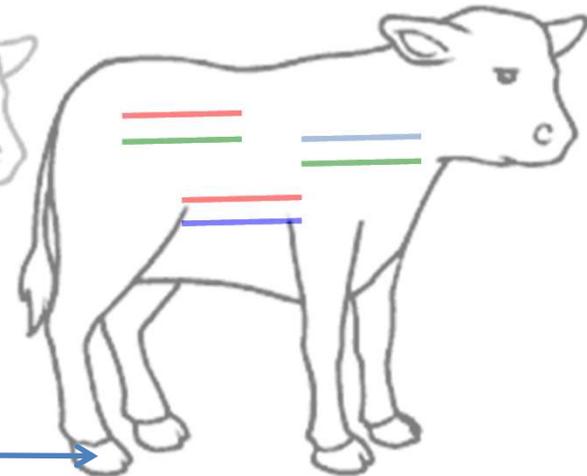
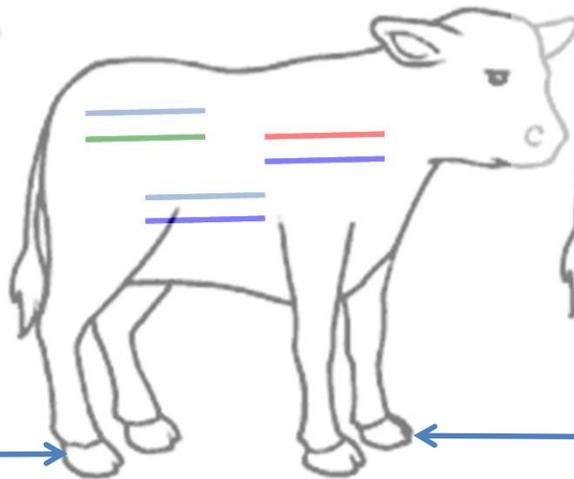
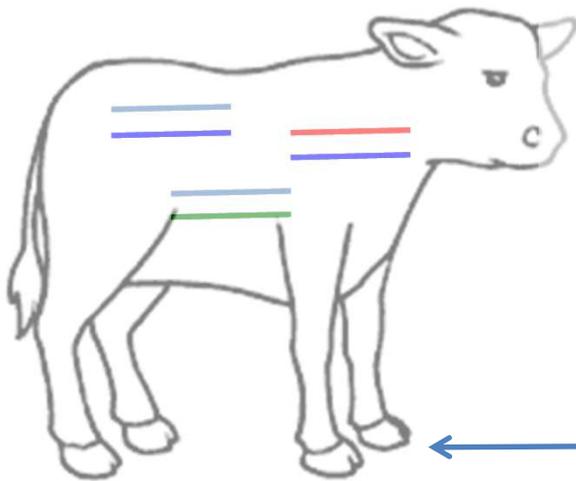
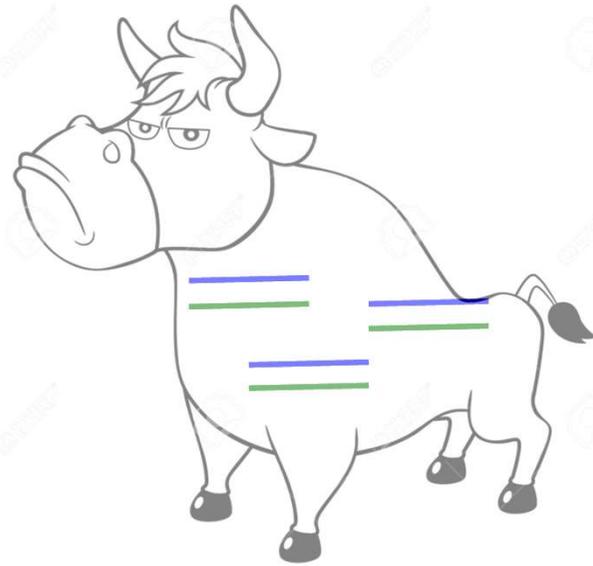
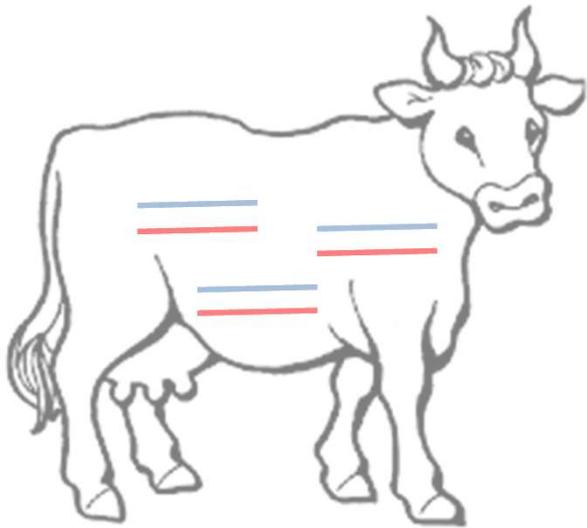
Selección Genómica (Chips SNP)

- 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

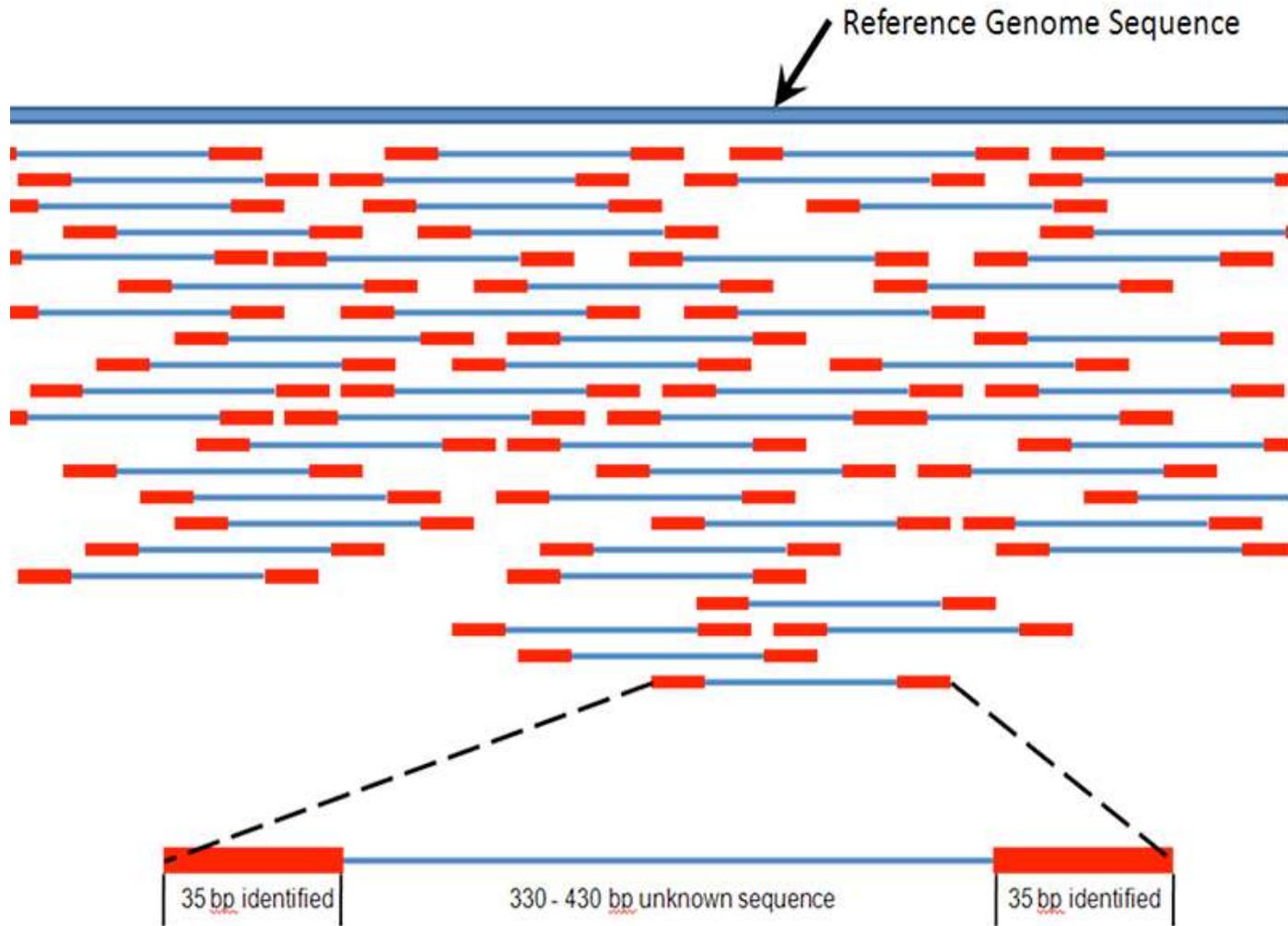
Longevidad

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

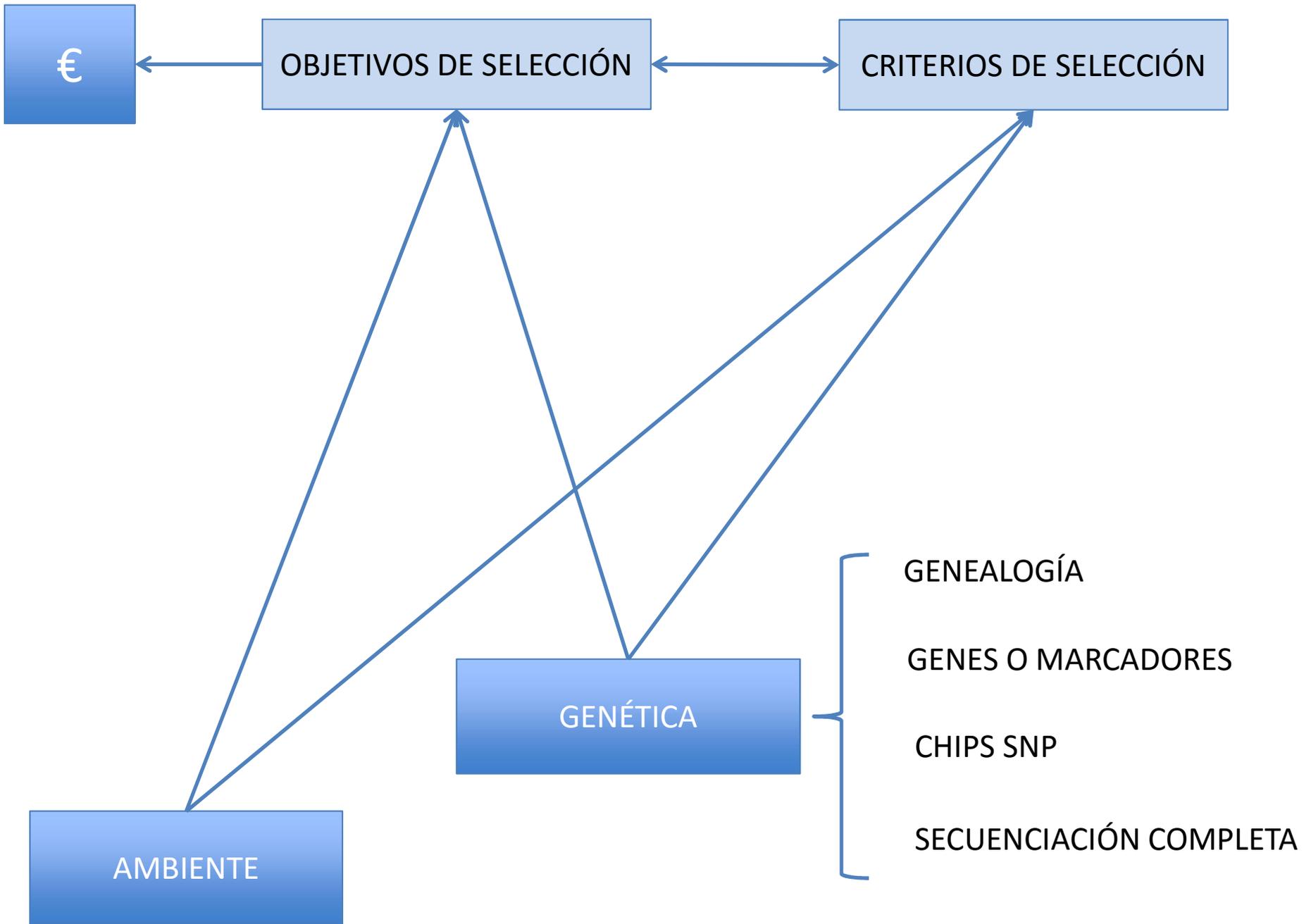
EXCESIVAMENTE COSTOSO

Secuenciación Completa

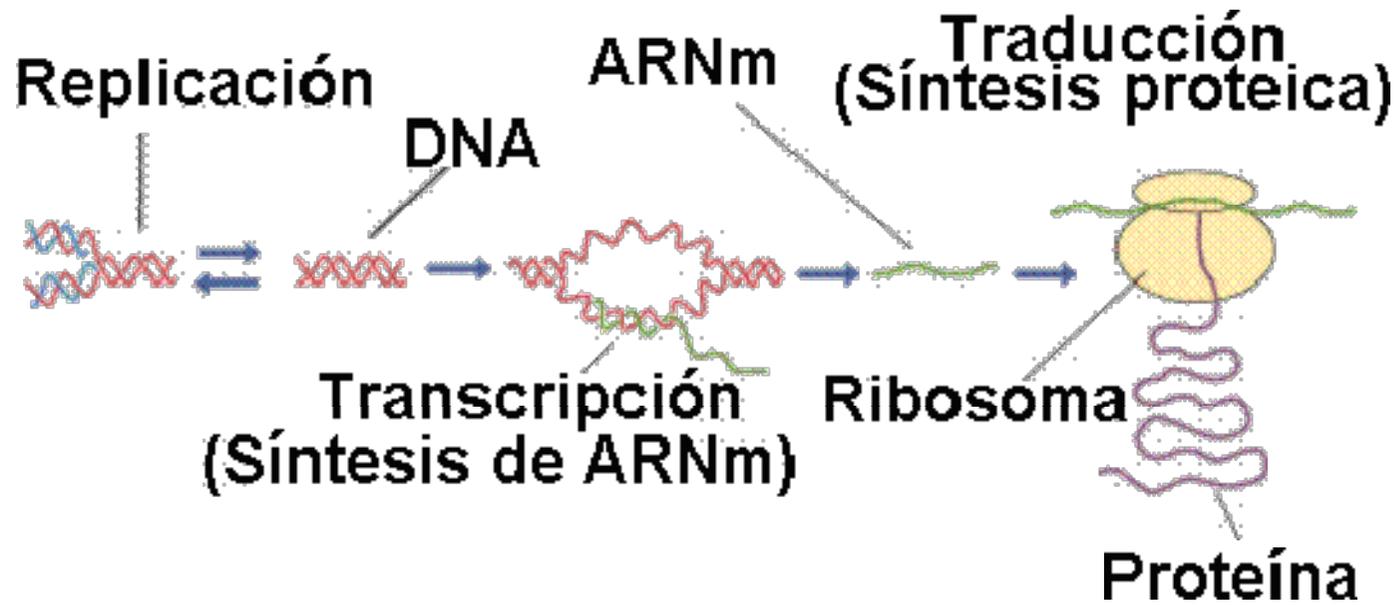
- Next Generation Sequencing
- Toda la información genómica
 - Alto incremento del coste
 - Rendimiento Superior a Selección Genómica
 - Muy superior (pocos genes causales)
 - Ligeramente superior (muchos genes causales)

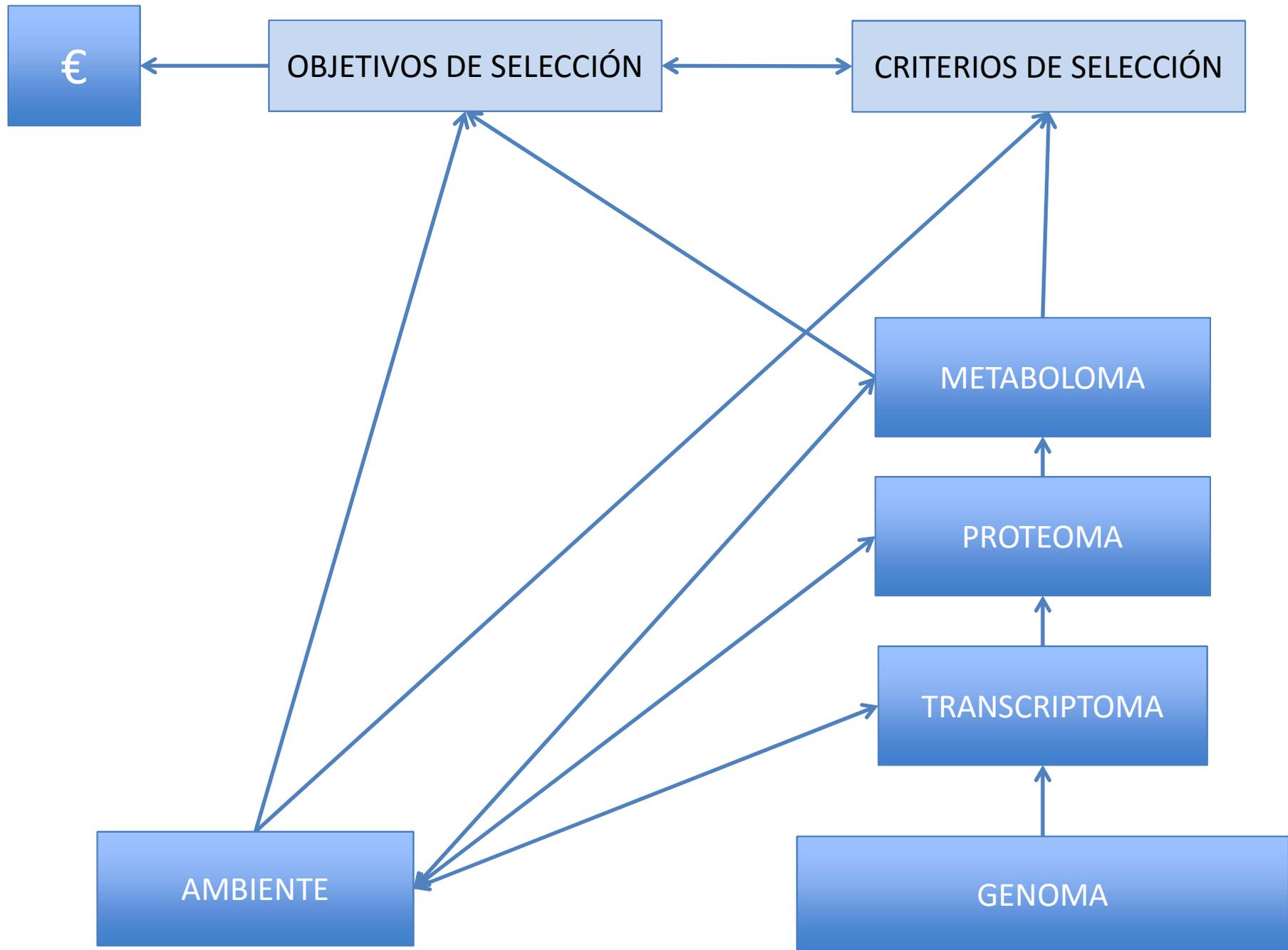
INDIVIDUOS DE REFERENCIA

IMPUTACIÓN



Dogma Central de la Biología Molecular



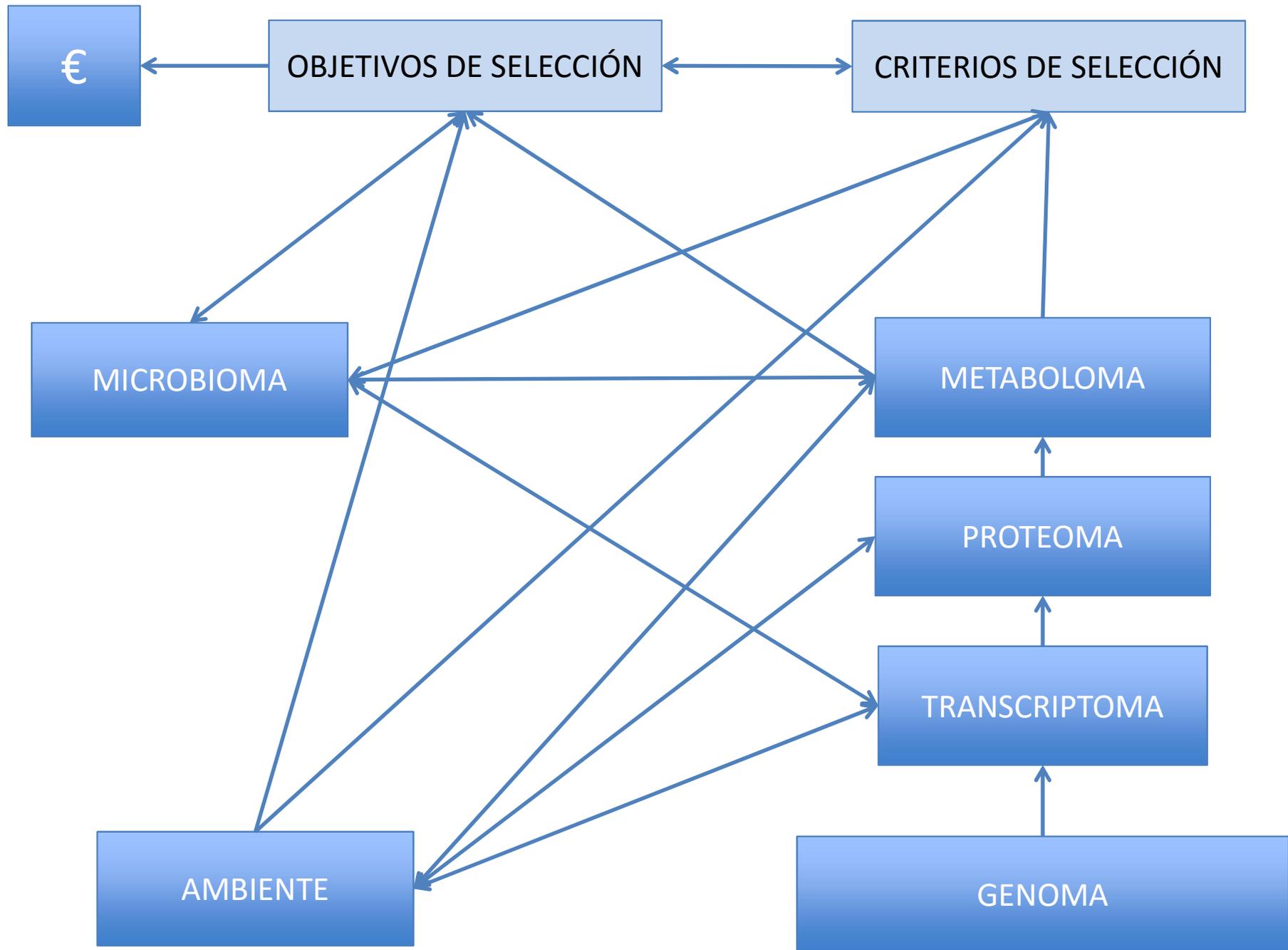


Transcriptoma

- 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.

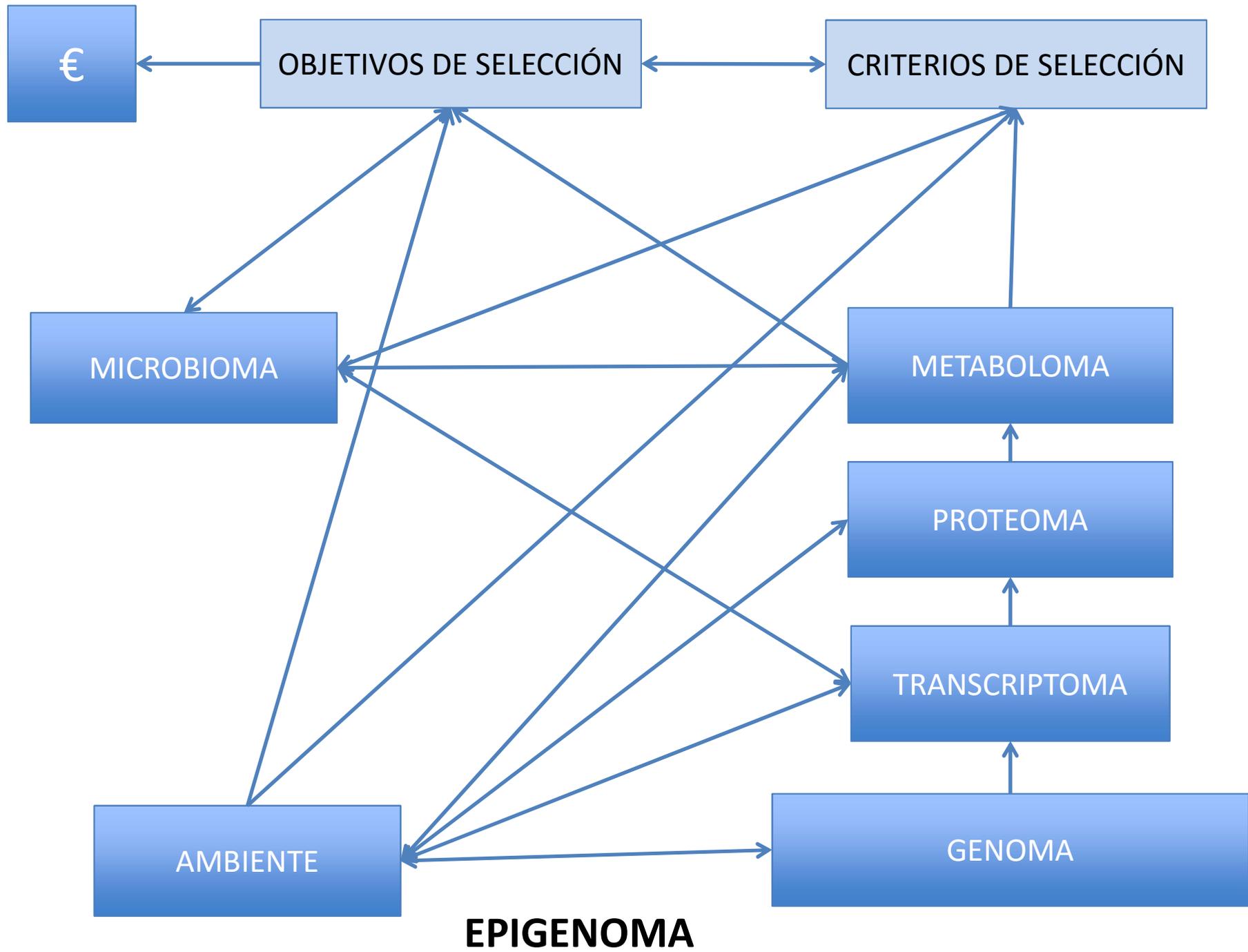
Metaboloma

- 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, featuring the word "Google" in its characteristic multi-colored font (blue, red, yellow, blue, green, red).The Tesla logo, consisting of 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 letter 'a' to '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