



Mejora Genética

Selección
$$R = \frac{i \times r(a, \hat{a}) \times \sigma_a}{L}$$

Elección de reproductores

Cruzamiento

Complementariedad
Heterosis o Vigor Híbrido

Selección

Evaluación de reproductores (a_i)

1. Selección individual
2. Índice de selección
3. Mejor predictor lineal insesgado (BLUP)
4. Selección asistida por genes y marcadores
5. Selección genómica

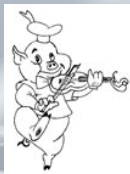
Selección Individual



$$y_1 \longrightarrow \hat{a}_1 = h^2(y_1 - \mu)$$



$$y_2 \longrightarrow \hat{a}_2 = h^2(y_2 - \mu)$$



$$y_3 \longrightarrow \hat{a}_3 = h^2(y_3 - \mu)$$

Índice de Selección

1. Información individual

2. Datos procedentes de parientes (matriz de parentesco)

Genealogía

1	0	0
2	0	0
3	1	2
4	1	2
5	1	2

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0.5 & 0.5 & 0.5 \\ 0 & 1 & 0.5 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 1 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 0.5 & 1 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 0.5 & 0.5 & 1 \end{bmatrix}$$

3. Datos procedentes de caracteres correlacionados (multicáriter)

4. Predicción para genotipo agregado (H) de varios caracteres

Mejor Predictor Lineal Insesgado (BLUP)

1. Información individual

2. Datos procedentes de parientes (matriz de parentesco)

3. Datos procedentes de caracteres correlacionados (multicáriter)

4. Predicción para genotipo agregado (H) de varios caracteres

5. Corrige por efectos ambientales

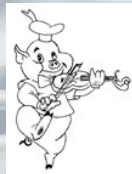
BLUP Univariante



$$y_1 = b + a_1 + e_1$$



$$y_2 = b + a_2 + e_2$$



$$y_3 = b + a_3 + e_3$$

Parentesco



BLUP Univariante

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

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{Z} + \mathbf{A}^{-1}\alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{b}} \\ \hat{\mathbf{a}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{y} \end{bmatrix}$$

$$\alpha = \frac{\sigma_e^2}{\sigma_a^2}$$

BLUP Multivariante



$$\begin{matrix} y_{11} \\ y_{12} \end{matrix} = \begin{matrix} b_1 \\ b_2 \end{matrix} + \begin{matrix} a_{11} \\ a_{12} \end{matrix} r_g + \begin{matrix} e_{11} \\ e_{12} \end{matrix} r_e$$



$$\begin{matrix} y_{21} \\ y_{22} \end{matrix} = \begin{matrix} b_1 \\ b_2 \end{matrix} + \begin{matrix} a_{21} \\ a_{22} \end{matrix} r_g + \begin{matrix} e_{21} \\ e_{22} \end{matrix} r_e$$



$$\begin{matrix} y_{31} \\ y_{32} \end{matrix} = \begin{matrix} b_1 \\ b_2 \end{matrix} + \begin{matrix} a_{31} \\ a_{32} \end{matrix} r_g + \begin{matrix} e_{31} \\ e_{32} \end{matrix} r_e$$

Parentesco

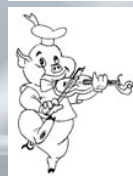
BLUP Multivariante



$$\hat{H}_1 = w_1 \hat{a}_{11} + w_2 \hat{a}_{12}$$



$$\hat{H}_2 = w_1 \hat{a}_{21} + w_2 \hat{a}_{22}$$



$$\hat{H}_3 = w_1 \hat{a}_{31} + w_2 \hat{a}_{32}$$

Ponderación

Económica

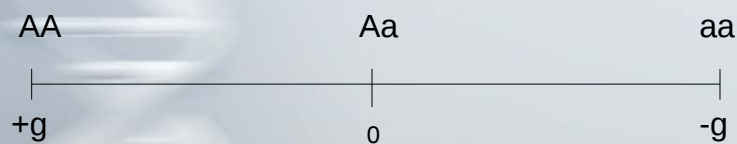
Modelos de evaluación genética

1. Modelo Animal
 2. Modelo Animal con medidas repetidas
 3. Modelo Animal con efectos maternos
 4. Modelo Umbral
 5. Curvas de crecimiento, datos longitudinales
 6. Modelos de competencia
- Etc, etc, etc.

Polimorfismo genético. Valores Genotípicos

Polimorfismo Causal

Polimorfismo en Desequilibrio de Ligamiento con la mutación causal



Desequilibrio de ligamiento o desequilibrio gamético

Genes	Frecuencias		Frecuencias haplotípicas esperadas
A1/A2	p(A1)	q(A2)	A1-B1 - p(A1) p(B1)
B1/B2	p(B1)	q(B2)	A1-B2 - p(A1) q(B2)
			A2-B1 - q(A2) p(B1)
			A2-B2 - q(A2) q(B2)
Frecuencias			
p(A1)=0.5	q(A2)=0.5		
p(B1)=0.5	q(B2)=0.5		

Equilibrio gamético

A1-B1	0.25
A1-B2	0.25
A2-B1	0.25
A2-B2	0.25

Desequilibrio gamético

A1-B1	0.50
A1-B2	0.00
A2-B1	0.00
A2-B2	0.50

Selección asistida por genes y marcadores

AA



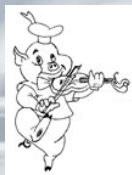
$$y_1 = b + a_1 + g + e_1$$

Aa



$$y_2 = b + a_2 + 0 + e_2$$

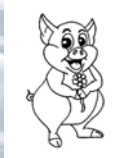
aa



$$y_3 = b + a_3 - g + e_3$$

Selección asistida por genes y marcadores

AA
bb



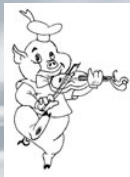
$$y_1 = b + a_1 + g_a - g_b + e_1$$

Aa
BB



$$y_2 = b + a_2 + 0 + g_b + e_2$$

aa
Bb



$$y_3 = b + a_3 - g_a + 0 + e_3$$

Selección asistida por genes y marcadores

Caracteres difíciles de medir

Resistencia a enfermedades

Caracteres con baja heredabilidad

Reproductivos

Caracteres expresados en un solo sexo

Prolificidad

Medibles en la madurez del individuo

Longevidad, reproductivos

Medibles después del sacrificio

Calidad de carne

$$R = \frac{i \times r(a, \hat{a}) \times \sigma_a}{L}$$



Selección asistida por genes y marcadores

- Exige conocer los genes o los marcadores
- El desequilibrio de ligamiento se rompe por recombinación
- El polimorfismo causal se fija rápidamente
- Cada carácter está asociado a genes o marcadores diferentes
- A largo plazo, la respuesta es menor

- Exige conocer los genes o los marcadores
- El desequilibrio de ligamiento se rompe por recombinación
- El polimorfismo causal se fija rápidamente
- Cada carácter está asociado a genes o marcadores diferentes
- A largo plazo, la respuesta es menor

Selección Genómica

SNP (Single Nucleotide Polymorphisms)

PorcineSNP60 BeadChip. 60K SNP.

The diagram illustrates a Single Nucleotide Polymorphism (SNP) site. A vertical blue bar represents the DNA sequence. The sequence is shown for four pairs of homologous chromosomes (maternal and paternal). The maternal chromosomes have a 'G' at the SNP position, while the paternal chromosomes have an 'A'. The sequence is: A C G T G T C G G T C T T A (Maternal chrom.) and A C G T G T C A A G T C T T A (Paternal chrom.).

The photograph shows a BeadChip array, a high-density microarray used for genotyping. It consists of a grid of small, dark spots (beads) on a substrate, used for high-throughput DNA analysis.

SNP (Single Nucleotide Polymorphisms)

PorcineSNP60 BeadChip. 60K SNP.

SNP

A C G T G T C G G T C T T A Maternal chrom.

A C G T G T C A G T C T T A Paternal chrom.

A C G T G T C G G T C T T A Maternal chrom.

A C G T G T C G G T C T T A Paternal chrom.

A C G T G T C A G T C T T A Maternal chrom.

A C G T G T C A G T C T T A Paternal chrom.



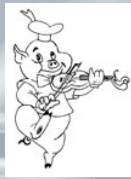
Selección Genómica



$$y_1 = b + \sum_i^{Ng} (G_{1i} = A_i A_i) g_i - (G_{1i} = a_i a_i) g_i + e_1$$



$$y_2 = b + \sum_i^{Ng} (G_{2i} = A_i A_i) g_i - (G_{2i} = a_i a_i) g_i + e_2$$



$$y_3 = b + \sum_i^{Ng} (G_{3i} = A_i A_i) g_i - (G_{3i} = a_i a_i) g_i + e_3$$

Selección Genómica

- BLUP genómico
- Bayes A
- Bayes B
- Bayes C
- Bayesian Lasso
- Métodos No Paramétricos

BLUP Genómico

1. Todos los marcadores influyen en carácter
2. Todos los marcadores se asume que proceden de una distribución normal única.

$$\mathbf{y} = \mathbf{W}\mathbf{g} + \mathbf{e}$$

$$\mathbf{g} \sim N(0, \sigma_g^2)$$

Bayes A

1. Todos los marcadores influyen en carácter
2. Cada marcador se asume que procede de una distribución normal particular

$$\mathbf{y} = \mathbf{W}\mathbf{g} + \mathbf{e}$$

$$g_i \sim N(0, \sigma_{g_i}^2)$$

Bayes B

1. Un porcentaje prefijado de marcadores incluye en el carácter.
2. Cada marcador se asume que procede de una distribución normal particular

$$\mathbf{y} = \mathbf{W}\mathbf{g} + \mathbf{e}$$

$$g_i \sim I(k=1) \times N(0, \sigma_{g_i}^2) + I(k=0) \times 0$$

Bayes C

1. Un porcentaje no prefijado de marcadores incluye en el carácter.
2. Este porcentaje es estimado.
3. Cada marcador se asume que procede de una distribución normal particular

$$\mathbf{y} = \mathbf{W}\mathbf{g} + \mathbf{e}$$

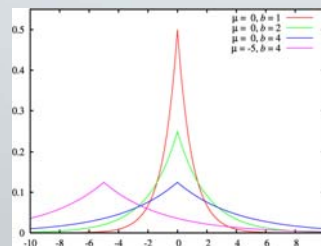
$$g_i \sim I(k=1) \times N(0, \sigma_{g_i}^2) + I(k=0) \times 0$$

Bayesian Lasso

1. Todos o parte de los marcadores influyen en carácter
2. Los marcadores se asume que proceden de una distribución exponencial doble (Laplace)

$$\mathbf{y} = \mathbf{W}\mathbf{g} + \mathbf{e}$$

$$f(g_i) = \frac{1}{2b} \exp\left(-\frac{|x|}{b}\right)$$



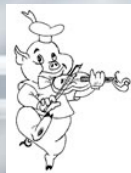
Métodos No Paramétricos



$$y_1 = b + f(\mathbf{G}_1) + e_1$$



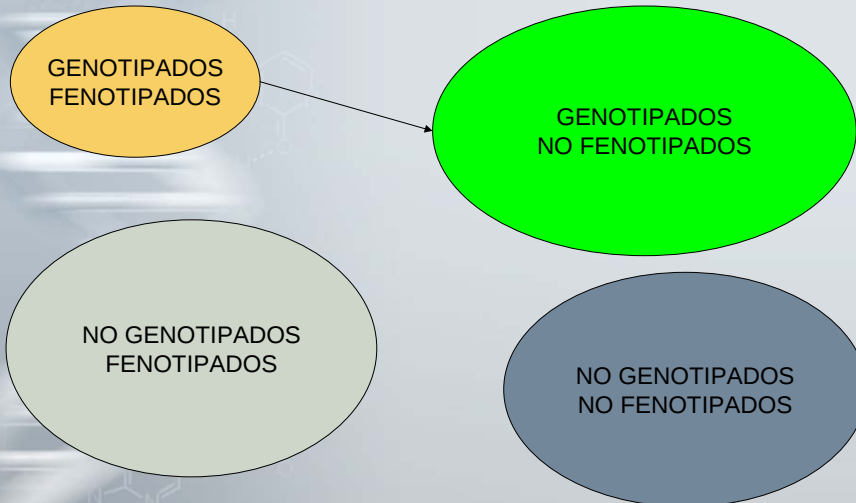
$$y_2 = b + f(\mathbf{G}_2) + e_2$$



$$y_3 = b + f(\mathbf{G}_3) + e_3$$

Selección genómica en población completa

Población



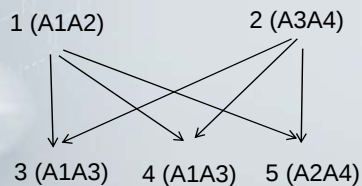
BLUP Univariante

$$\mathbf{y} = \mathbf{Xb} + \mathbf{Za} + \mathbf{e}$$

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{Z} + \mathbf{A}^{-1}\alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{b}} \\ \hat{\mathbf{a}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{y} \end{bmatrix}$$

BLUP Univariante Genómico

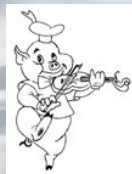
$$y = Xb + Za + e \quad \begin{bmatrix} X'X & X'Z \\ Z'X & Z'Z + G^{-1}\alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{b} \\ \hat{a} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X'y \\ Z'y \end{bmatrix}$$



$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0.5 & 0.5 & 0.5 \\ 0 & 1 & 0.5 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 1 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 0.5 & 1 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 0.5 & 0.5 & 1 \end{bmatrix}$$

$$G = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0.5 & 0.5 & 0.5 \\ 0 & 1 & 0.5 & 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 & 1 & 1 & 0 \\ 0.5 & 0.5 & 1 & 1 & 0 \\ 0.5 & 0.5 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

BLUP Univariante Genómico



Parentesco genómico

$$y_1 = b + a_1 + e_1$$

$$y_2 = b + a_2 + e_2$$

$$y_3 = b + a_3 + e_3$$

BLUP Univariante Genómico

SUBPOB 1
NO GENOTIPADOS

SUBPOB 2
GENOTIPADOS

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{Z} + \mathbf{H}^{-1}\alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\mathbf{b}} \\ \hat{\mathbf{a}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{y} \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{12}\mathbf{A}_{22}^{-1}\mathbf{G}\mathbf{A}_{22}^{-1}\mathbf{A}_{21} - \mathbf{A}_{12}\mathbf{A}_{22}^{-1}\mathbf{A}_{21} & \mathbf{A}_{12}\mathbf{A}_{22}^{-1}\mathbf{G} \\ \mathbf{G}\mathbf{A}_{22}^{-1}\mathbf{A}_{21} & \mathbf{G} \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{H}^{-1} = \mathbf{A}^{-1} + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{G}^{-1} - \mathbf{A}_{22}^{-1} \end{bmatrix}$$

BLUP Multivariante Genómico

- Puede considerar relaciones entre caracteres
- BLUP Multivariante
- Incluye parentesco genómico y genealógico
- Utiliza toda la información disponible
- Aprovecha la estructura de selección disponible
- **CLAVE: Elección de individuos a genotipar**

Consecuencias Selección Genómica

Respuesta a la Selección

$$R = \frac{i \times r(a, \hat{a}) \times \sigma_a}{L}$$

- Intensidad:** Permite seleccionar animales no valorados
- Precisión:** Incrementa la precisión de los predictores
- Intervalo Generacional:** Permite seleccionar animales más jóvenes

Consecuencias Selección Genómica

Respuesta a la Selección

$$R = \frac{i \times r(a, \hat{a}) \times \sigma_a}{L}$$

- Intensidad:** Permite seleccionar animales no valorados
- Precisión:** Incrementa la precisión de los predictores
- Intervalo Generacional:** Permite seleccionar animales más jóvenes

Incremento de precisión

Precisión ($h^2=0.20$)

			SEL. GEN.	
	IND	BLUP	SNP	QTL
IND	1	28%	68%	78%
BLUP		1	31%	39%
SNP			1	9%
QTL				1

Incremento de precisión

Precisión ($h^2=0.40$)

			SEL. GEN.	
	IND	BLUP	SNP	QTL
IND	1	14%	37%	50%
BLUP		1	20%	31%
SNP			1	6%
QTL				1

Selección genómica

Caracteres difíciles de medir

Resistencia a enfermedades

Caracteres con baja heredabilidad

Reproductivos

Caracteres expresados en un solo sexo

Prolificidad

Medibles en la madurez del individuo

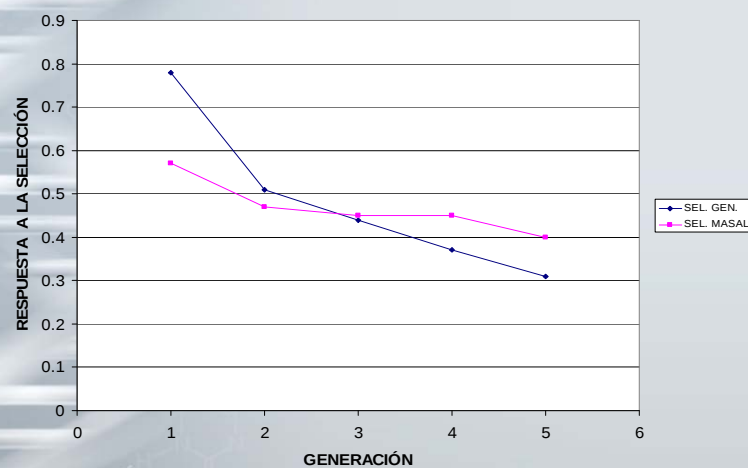
Longevidad, reproductivos

Medibles después del sacrificio

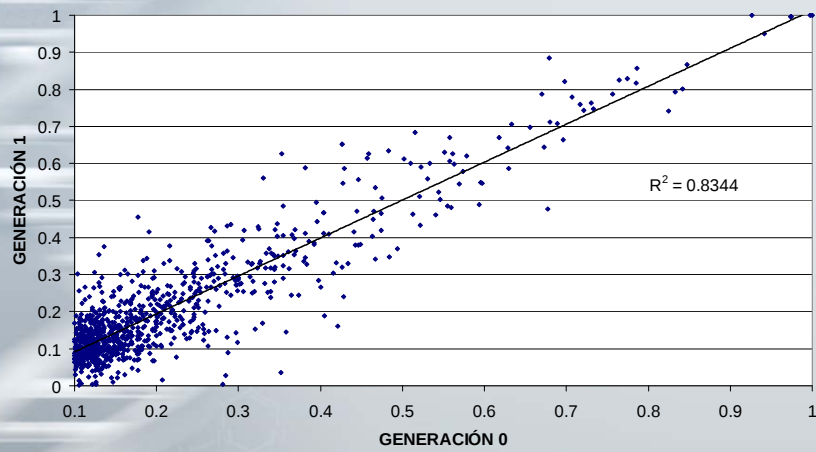
Calidad de carne

$$R = \frac{i \times r(a, \hat{a}) \times \sigma_a}{L}$$

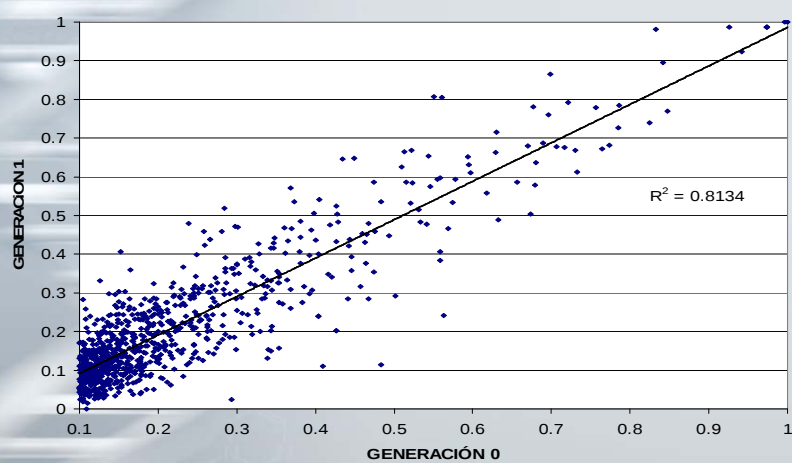
Respuesta a medio plazo



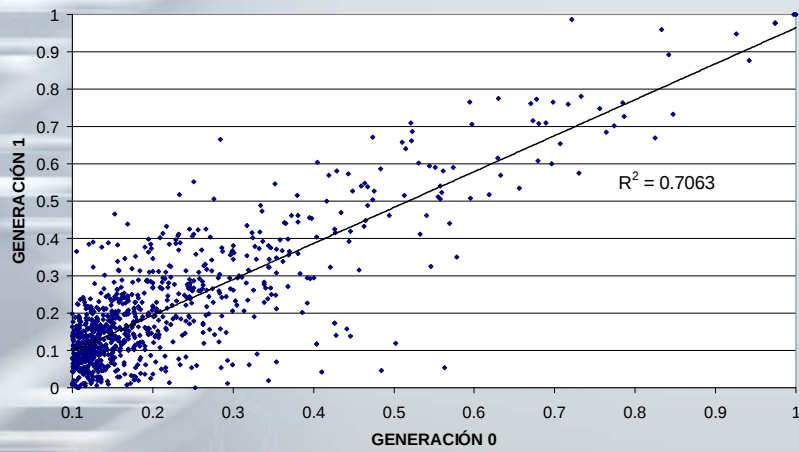
Desequilibrio de ligamiento. Sin selección



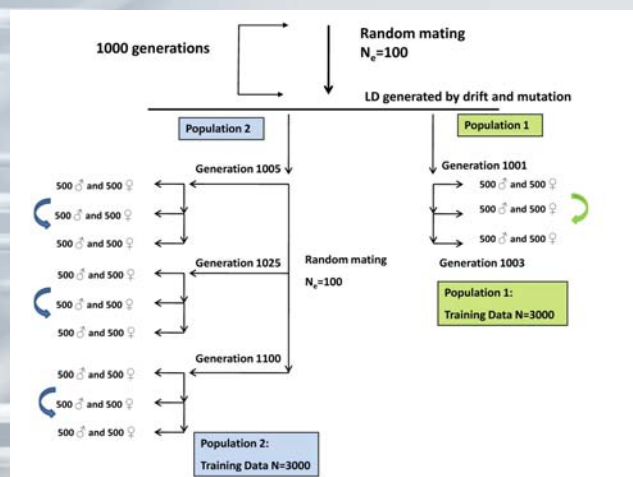
Desequilibrio de ligamiento. Selección masal



Desequilibrio de ligamiento. Selección genómica

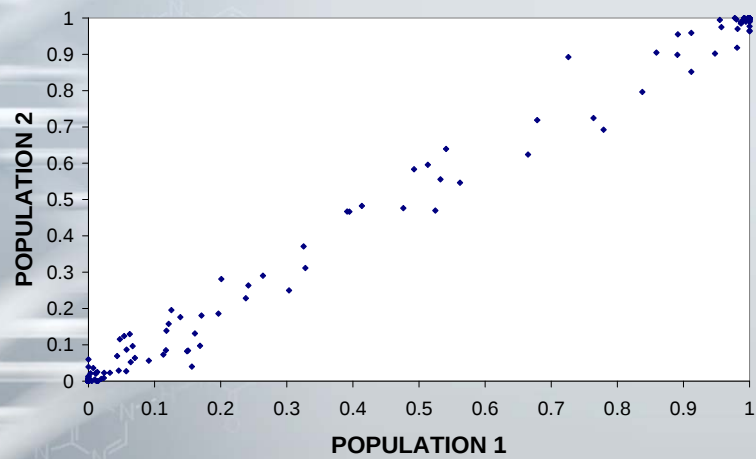


Selección genómica y poblaciones múltiples



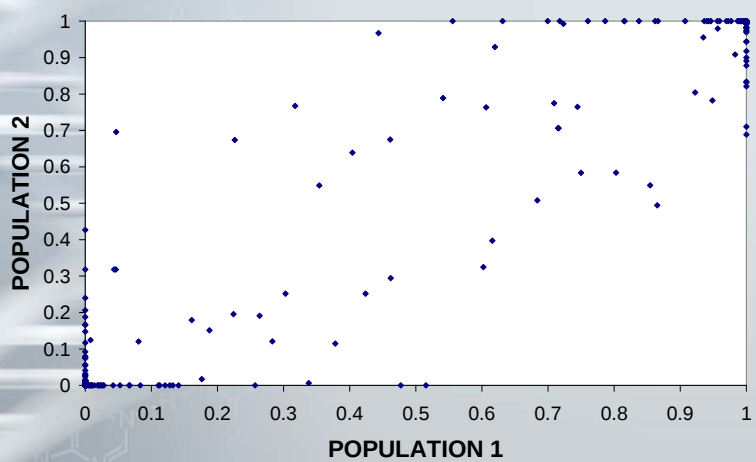
Selección genómica y poblaciones múltiples

FRECUENCIAS GÉNICAS QTL (5 GEN.)



Selección genómica y poblaciones múltiples

FRECUENCIAS GÉNICAS QTL (100 GEN.)



Selección genómica y poblaciones múltiples (precisión)

h^2	G^*	Pob. Individ.	Pob. Conjunta	Pob. Ponderada	Correlación SNP
0.15	5	0.685 (0.015)	0.719 (0.014)	0.727 (0.013)	0.777 (0.028)
0.15	25	0.682 (0.013)	0.693 (0.013)	0.703 (0.013)	0.609 (0.049)
0.15	100	0.686 (0.013)	0.653 (0.014)	0.690 (0.013)	0.256 (0.044)
0.35	5	0.773 (0.011)	0.805 (0.010)	0.809 (0.010)	0.851 (0.033)
0.35	25	0.771 (0.011)	0.777 (0.011)	0.792 (0.010)	0.743 (0.038)
0.35	100	0.782 (0.008)	0.756 (0.015)	0.787 (0.008)	0.232 (0.040)

Selección genómica y varianza no aditiva

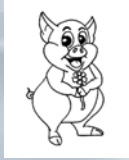
$$P = G + E$$

$$P = A + D + I + E$$

DOMINANCIA

EPISTASIS

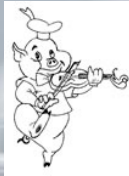
Selección genómica y varianza no aditiva



$$y_1 = b + \sum_i^{Nm} I(G_{1i} = A_i A_i) g_i - I(G_{1i} = a_i a_i) g_i + \sum_i^{Nm} I(G_{1i} = A_i a_i) d_i + e_1$$



$$y_2 = b + \sum_i^{Nm} I(G_{2i} = A_i A_i) g_i - I(G_{2i} = a_i a_i) g_i + \sum_i^{Nm} I(G_{2i} = A_i a_i) d_i + e_2$$



$$y_3 = b + \sum_i^{Nm} I(G_{3i} = A_i A_i) g_i - I(G_{3i} = a_i a_i) g_i + \sum_i^{Nm} I(G_{3i} = A_i a_i) d_i + e_3$$

Diseño de apareamientos

	M1	M2	M3	M4	M5
H1					
H2					
H3					
H4					
H5					
H6					
H7					
H8					
H9					
H10					

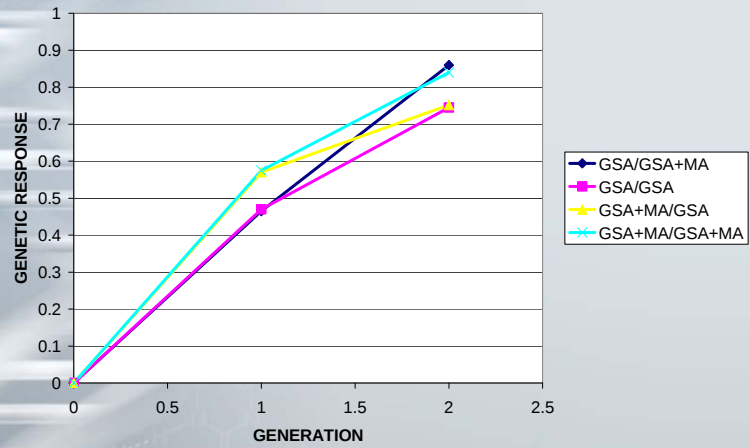
Diseño de apareamientos

	M1			M4	
H1					
H6					
H8					
H10					

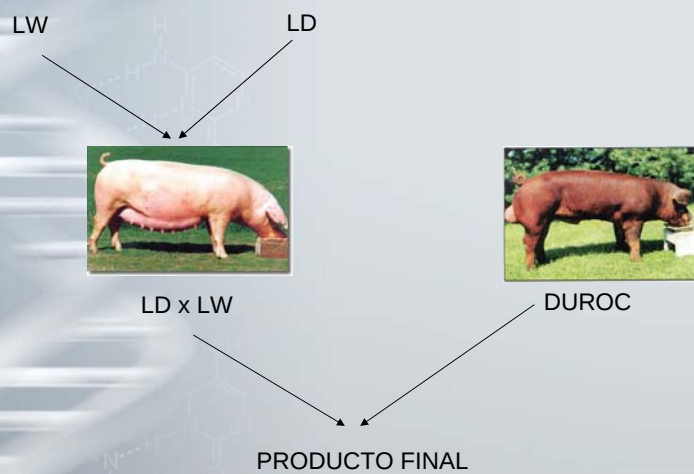
Diseño de apareamientos

	M1			M4	
H1	X				
H6				X	
H8				X	
H10	X				

Diseño de apareamientos



Complementariedad y Heterosis



Conceptos finales

- NO utiliza las mutaciones causales.
- Utiliza el DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO con:
 - Sustituciones
 - Delecciones
 - Inversiones
 - Inserciones
 - Variación del número de copias
- Es necesario REEVALUAR el desequilibrio de ligamiento.
- Caracteres complejos: MUCHOS GENES CAUSALES
- GENES DISTINTOS en cada población.
- No sustituye a la GENÉTICA CUANTITATIVA
- Permite seleccionar CARACTERES DIFÍCILES DE MEDIR
 - Fenotipado
 - Reevaluación frecuente

Posibilidades futuras

1. Diseño de apareamientos
 - Selección de cruces, no de individuos
2. Chips Reducidos
3. Utilización de información de poblaciones relacionadas
4. Selección para cruzamiento
 - Selección recíproca recurrente
5. Tratamientos individualizados
 - Nutrigenómica
 - Sanidad
6. Nueva información
 - 300-600K SNP CHIP
 - Next Generation Sequencing

Conclusiones generales

- La información procedente de SNP chips es útil para la mejora genética
- La selección genómica no sustituye a la genética cuantitativa ni al BLUP y requiere control de producciones y genealógicos sistemáticos
- La selección genómica permite reorientar los procedimientos de selección (ej. Diseño de apareamientos)
- Puede permitir seleccionar para nuevos caracteres difíciles de registrar.
- El muestro de individuos a genotipar debe diseñarse en cada población para maximizar el beneficio
- La viabilidad técnica debe ser estudiada mediante una evaluación de costes y beneficios