



Marcos Vinicius Barbosa da Silva
Pesquisador em Bioinformática
Embrapa Gado de Leite
Viçosa, 01/11/2018

Introdução

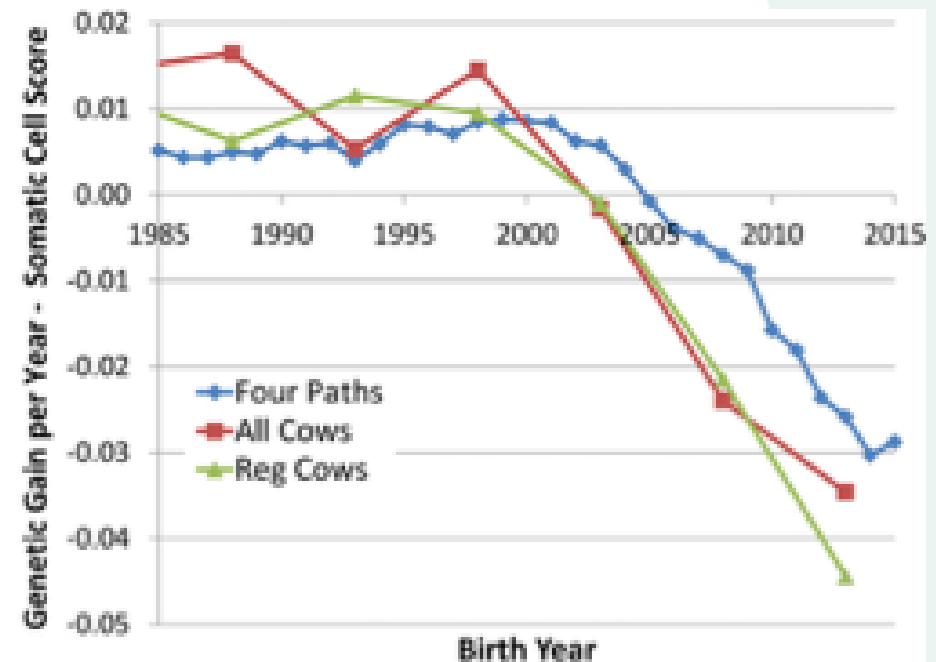
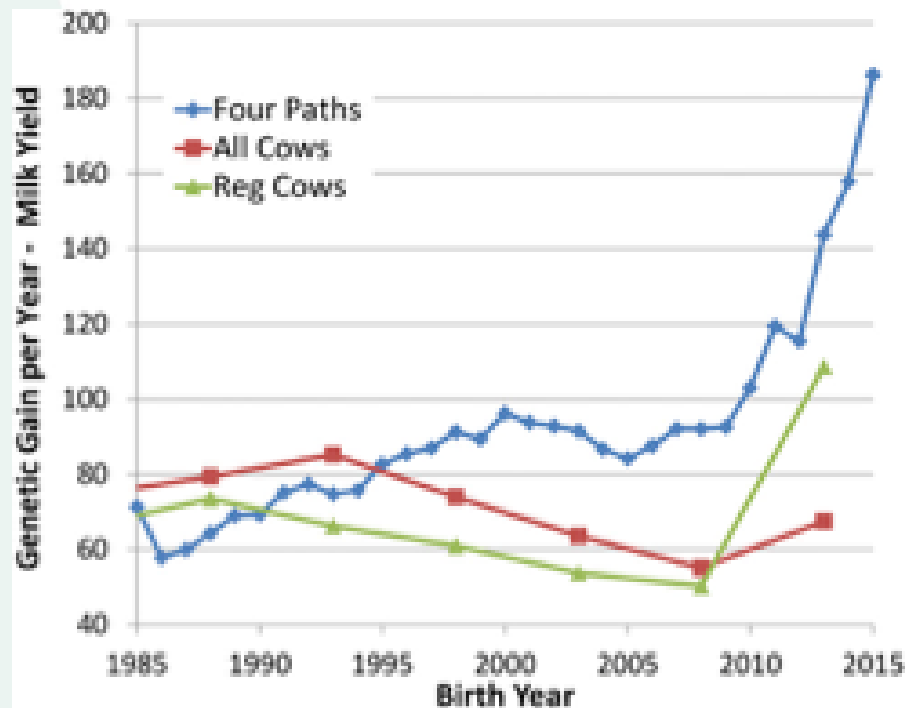
- ✓ Recentemente, tecnologias genômicas de última geração, metodologias de avaliação e de coleta de novos fenótipos têm surgido e sido usadas na pecuária;
- ✓ A pecuária de leite, particularmente, tem implementado rapidamente muitas dessas tecnologias nos PS;



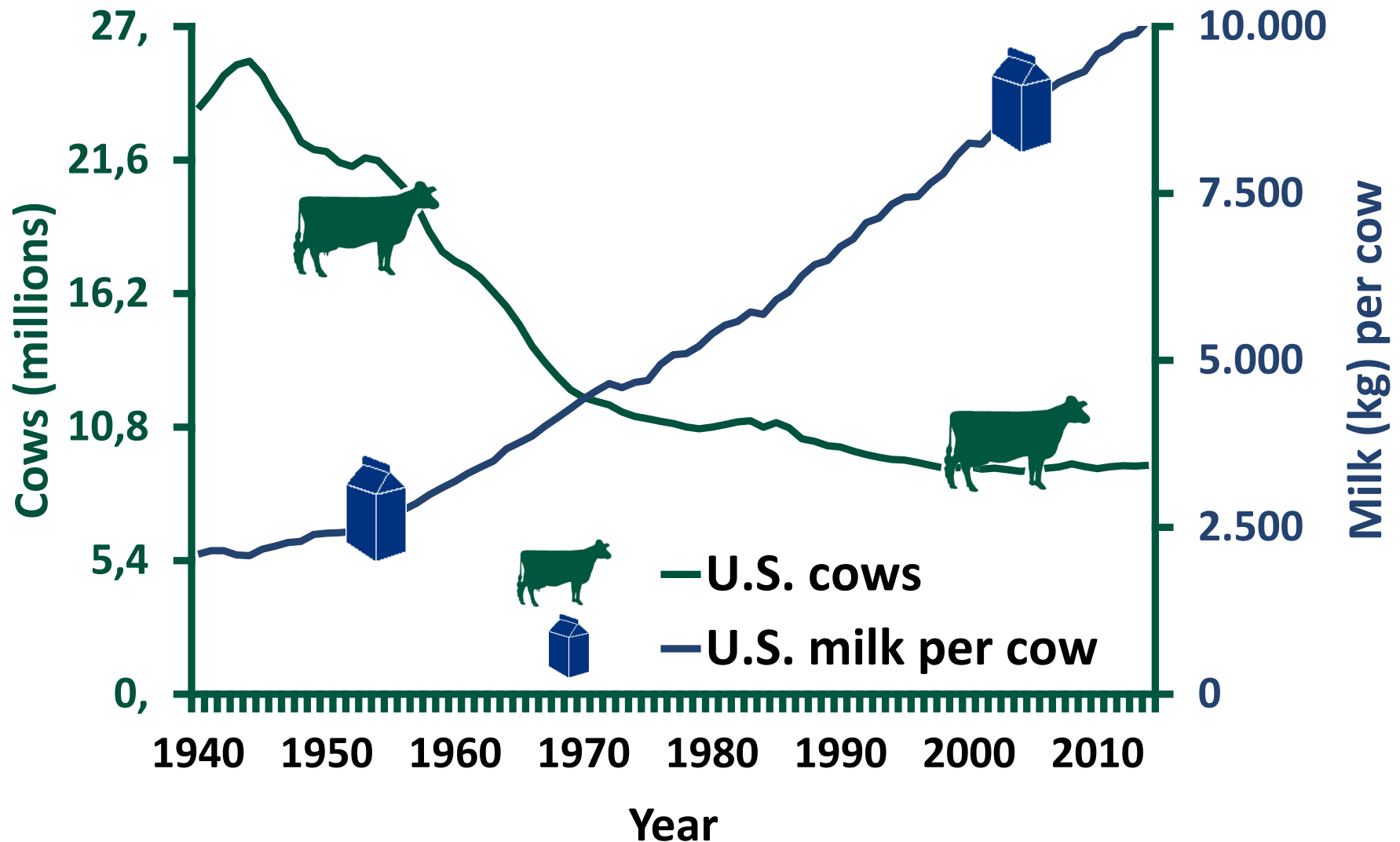
ganhos em acurácia e inclusão de novas características

- ✓ Tecnologias genômicas possuem efeitos disruptivos no melhoramento animal, principalmente para os bovinos leiteiros;

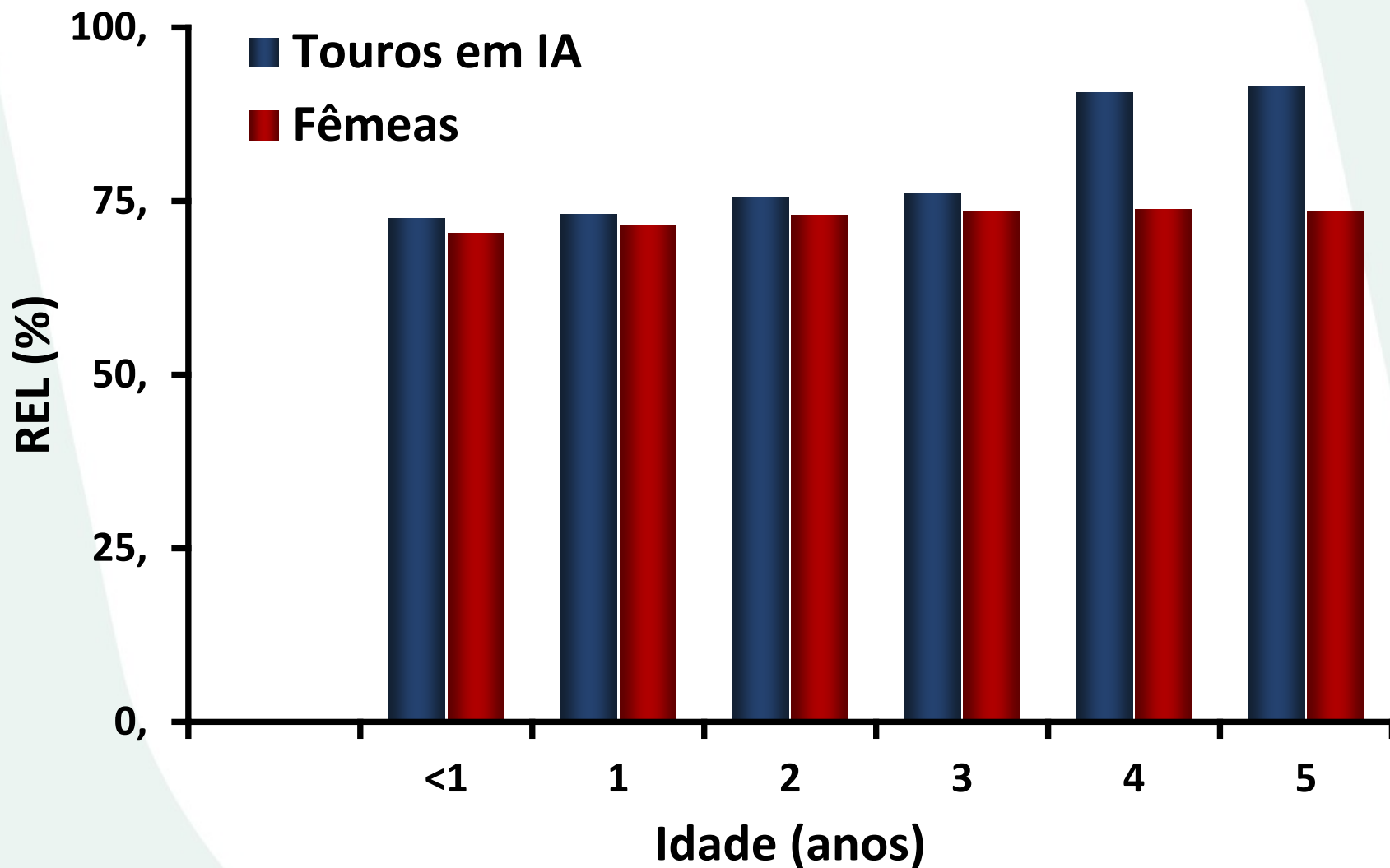
Ganhos Genéticos nas Produção de Leite e em CCS na Raça Holandesa nos EUA



U.S. dairy population & milk yield



a de REL para Mérito Líquido na Raça Holandesa por I



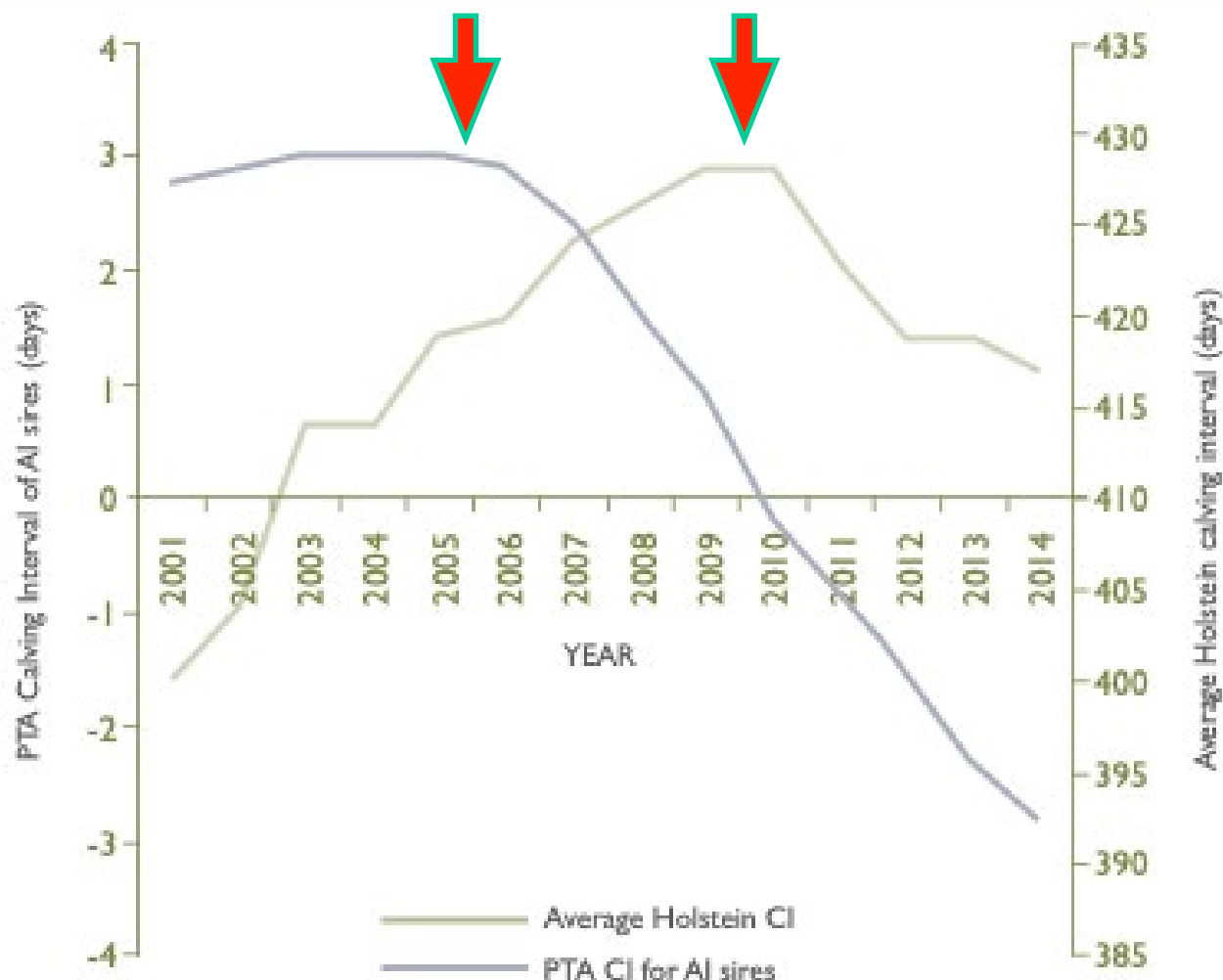
Introdução

- ✓ Nesta apresentação, serão discutidas várias ferramentas/tecnologias que têm auxiliado os PS em bovinos leiteiros, no passado e no presente, e o potencial uso no futuro;
- ✓ Essas ferramentas têm sido desenvolvidas nas áreas de reprodução, genotipagem e sequenciamento, modificação genética e epigenética;
- ✓ Ainda, comentários serão feitos em relação ao uso dessas ferramentas e seus efeitos na diversidade genética, na lucratividade dos rebanhos e aceitação social.

Tecnologias Reprodutivas

- ✓ Tradicionalmente, a seleção em gado de leite tem sido feita por meio do uso de informações fenotípicas e, mais recentemente, por meio da seleção genômica;
- ✓ Para disseminação desse material selecionado, as tecnologias reprodutivas estão sendo otimizadas;
- ✓ Declínio da fertilidade é uma preocupação!!
- ✓ Coincide com período onde a seleção era focada basicamente no aumento da produção de leite;

Tendência Genética para Performance Reprodutiva no Reino Unido



(Fonte: Arnott et al. 2015)

Tecnologias Reprodutivas

- ✓ Seleção para fertilidade é prejudicada pela baixa confiabilidade dos valores genéticos
 - ✦ nutrição, estresse térmico, presença de patógenos

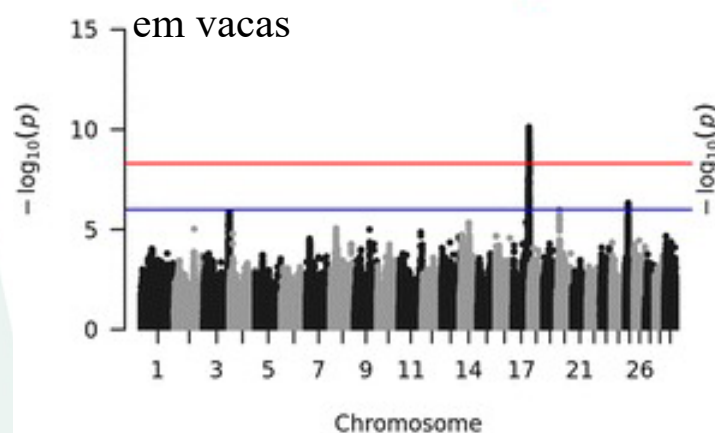
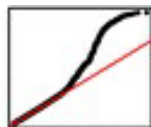


Reduzem a acurácia do registro das caract. de fertilidade

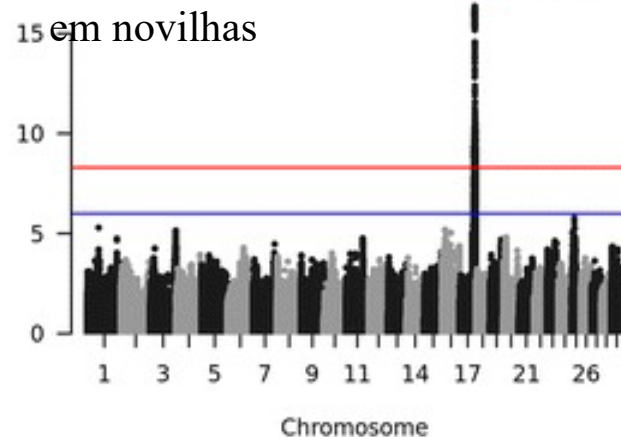
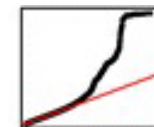
- ✓ GWAS tem sido usada com relativo êxito para fertilidade e muitos QTLs foram mapeados!
- ✓ Genômica funcional está sendo aplicada com sucesso para algumas características;

GWAS para fertilidade na raça Pardo-Suíça

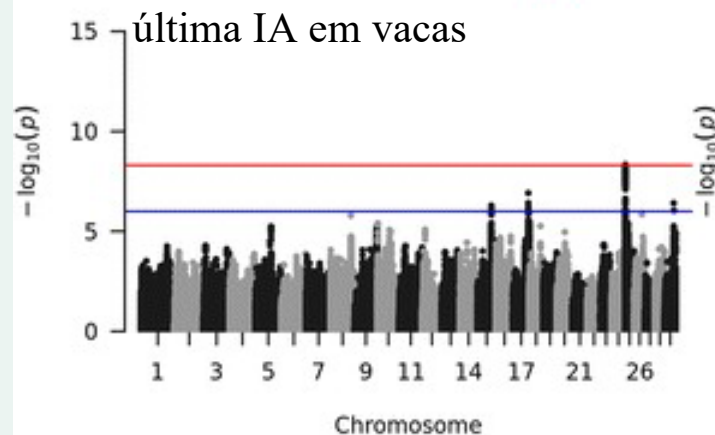
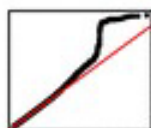
Taxa de não-retorno



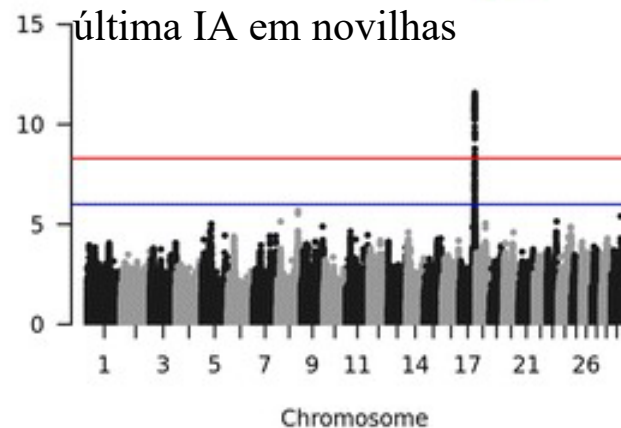
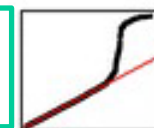
Taxa de não-retorno



Intervalo primeira e

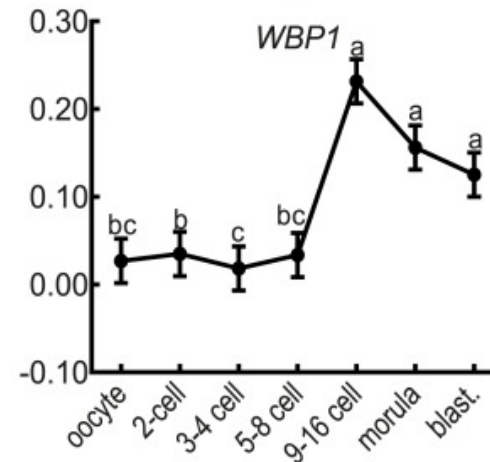
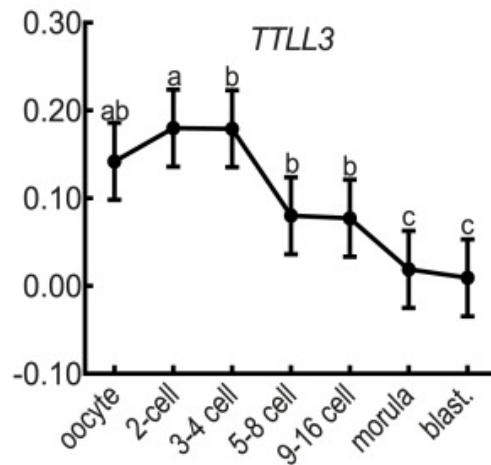
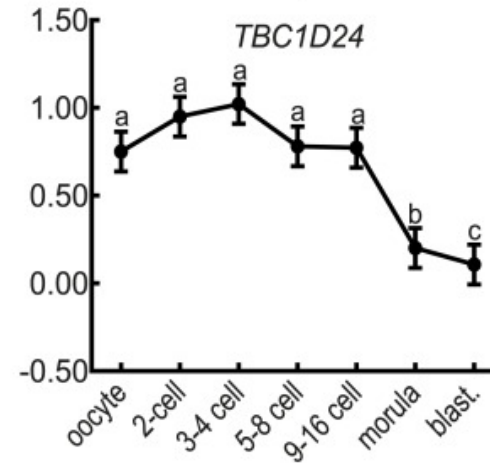
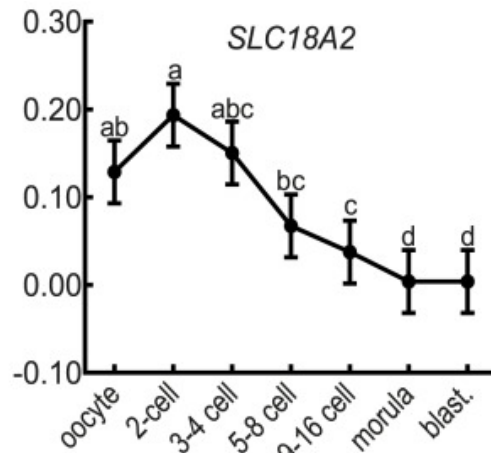


Intervalo primeira e



Genes candidatos associados ao desenvolvimento embrionário em bovinos

Fold change relative to housekeeping genes



Stage of development

WBPI: relacionado ao processo de diferenciação embrionária

Tecnologias Reprodutivas

- ✓ Epigenética usada para analisar características de fertilidade!
- ☒ Vacas de alta produção tendem a estar em maior balanço energético negativo
- ☒ Assim, o estresse metabólico durante a pré-concepção e a prenhez pode influenciar negativamente a lactação de suas filhas!

SEARCHING NEW ZEALAND DAIRY DATABASES

AIM

To determine if a dam's nutritional status pre-conception and during pregnancy (trimesters 1, 2, 3) has an effect on her daughter's subsequent milk production

Tissue energy stores = liveweight (kg) X [Tissue E]

HYPOTHESIS

Dam maternal environment during gestation influenced subsequent daughter phenotype, presumably by epigenetic modification *in utero*



Tecnologias Reprodutivas

- ✓ Algumas tecnologias reprodutivas usadas na tentativa de se acelerar a taxa de ganhos genéticos em gado de leite:
 - ★ Inseminação Artificial (IATF!)
 - ★ Sêmen sexado (efeito positivo no lucro, mas pouco valor no ΔG)
 - ★ Transferência de embriões e sincronização (TETF!)
 - ★ Clonagem (por transferência nuclear) => não altera var. gen., mas pode ser interessante em determinadas situações...

Tecnologias Ômicas

- ✓ As tecnologias "ômicas" se referem ao campo da biologia que observa as várias moléculas biológicas e sua influência na estrutura, função, dinâmica ou fenótipo de um organismo (Coughlin, 2014);
- ✓ Esse sufixo (-ômica) é usado para caracterizar os objetos de estudo nesse campo, como **genômica**, **epigenômica**, **proteômica** e **metabolômica**;
- ✓ O grande desafio é integrar os dados das várias ômicas e extrair considerações sobre o sistema biológico de organismos vivos!

Tecnologias Ômicas

→ Exemplo:

- ✓ Mapear QTLs por meio de GWAS pode fornecer evidências sobre a relação causal entre um fenótipo e um SNP;
- ✓ Entretanto, esse GWAS não auxilia no entendimento dos diversos pathways ;
- ✓ O uso de ômicas adicionais poderia prover mais informações e auxiliar na compreensão do processo biológico envolvido;
- ✓ Algumas aplicações dessas tecnologias serão discutidas a seguir.

Tecnologias de Genotipagem e Sequenciamento

- ✓ No passado, as decisões de seleção eram baseadas nas observações fenotípicas e na habilidade dos melhoristas;
- ✓ Com o passar do tempo, o melhoramento (de gado de leite) começou a lançar mão da ciência para o melhor entendimento dos padrões de herança de características de importância econômica;
- ✓ Informações de pedigree e registros de lactações com anotação de eventos importantes possibilitaram a formação de bancos de dados => predição do mérito genético;

A evolução das metodologias de estimação do valor genético

Vamos ser mais eficientes?

- ✓ Seleção genômica, associada com DEPs (single-step) ou não (em desenvolvimento, já em uso em gado de leite)
- ✓ Biologia molecular, **seleção assistida por marcadores genéticos** (começando a ser usada)
- ✓ DEP's com alta acurácia ("Modelos Animais", ~20 anos)
- ✓ DEP's com média acurácia ("Modelos touro", >30 anos)
- ✓ DEP's com baixa acurácia ("Quad. Mínimos", >50 anos)
- ✓ Índices (desvios de grupos, e.g. provas de ganho de peso, > 60-80 anos)
- ✓ medições ajustadas (>80 anos)
- ✓ medições (pesos, dimensões, tempos, etc.) (>100 anos)
- ✓ Tradição, fama do criador dos animais
- ✓ Pedigree (>100 anos)
- ✓ Avaliação visual (>2.000 anos)

Eficácia

Programas de Seleção Tradicional em Bovinos Leiteiros



- ★ Coleta dos dados fenotípicos dos animais (produção e composição do leite, pesos às diversas idades etc.)
- ★ Predição do mérito genético dos indivíduos
- ★ Seleção dos animais superiores como pais da futura geração

Fenótipo

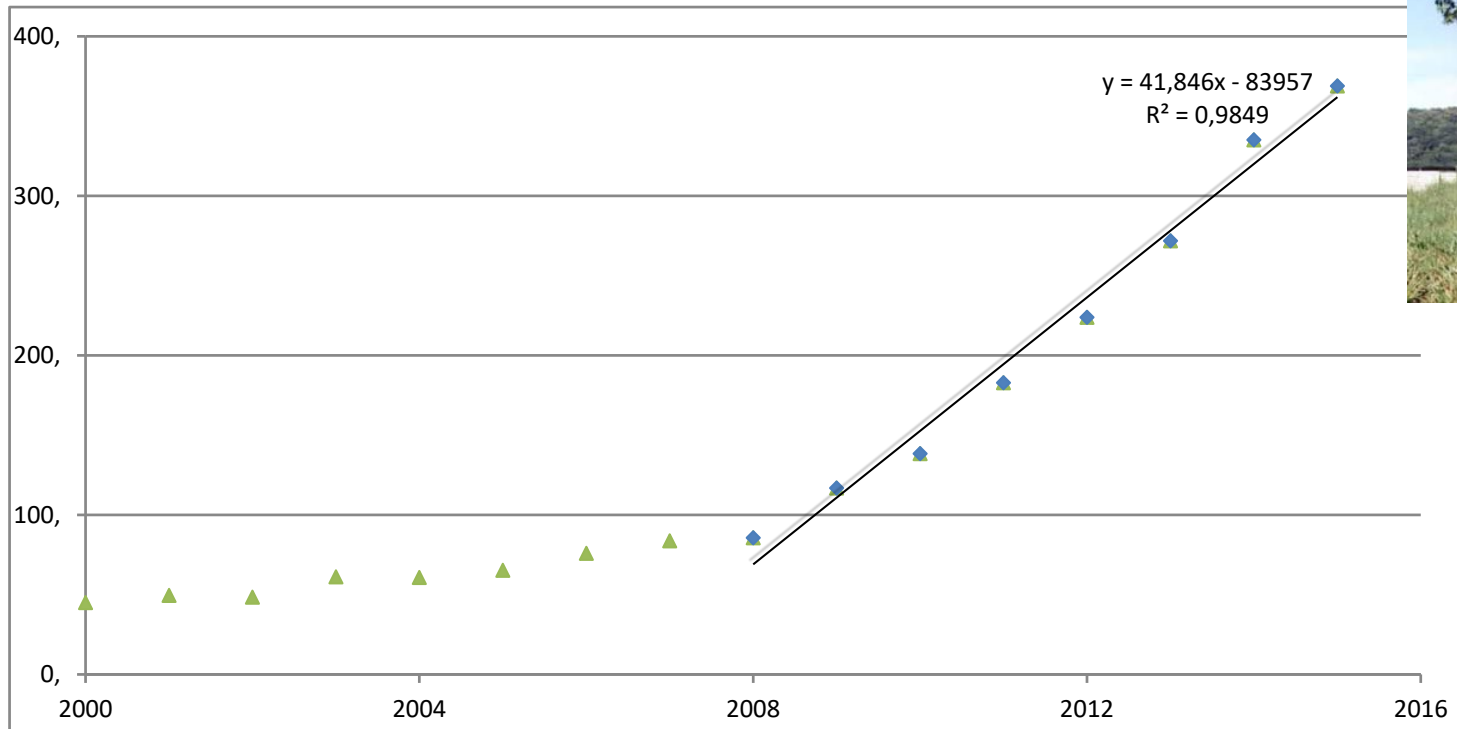
Pedigree

Metodologia
Estatística

Antiga "caixa-preta"

Predição do Mérito Genético

Ganho Genético na Raça Girolando



Marcadores Moleculares

Seleção Assistida por Marcadores

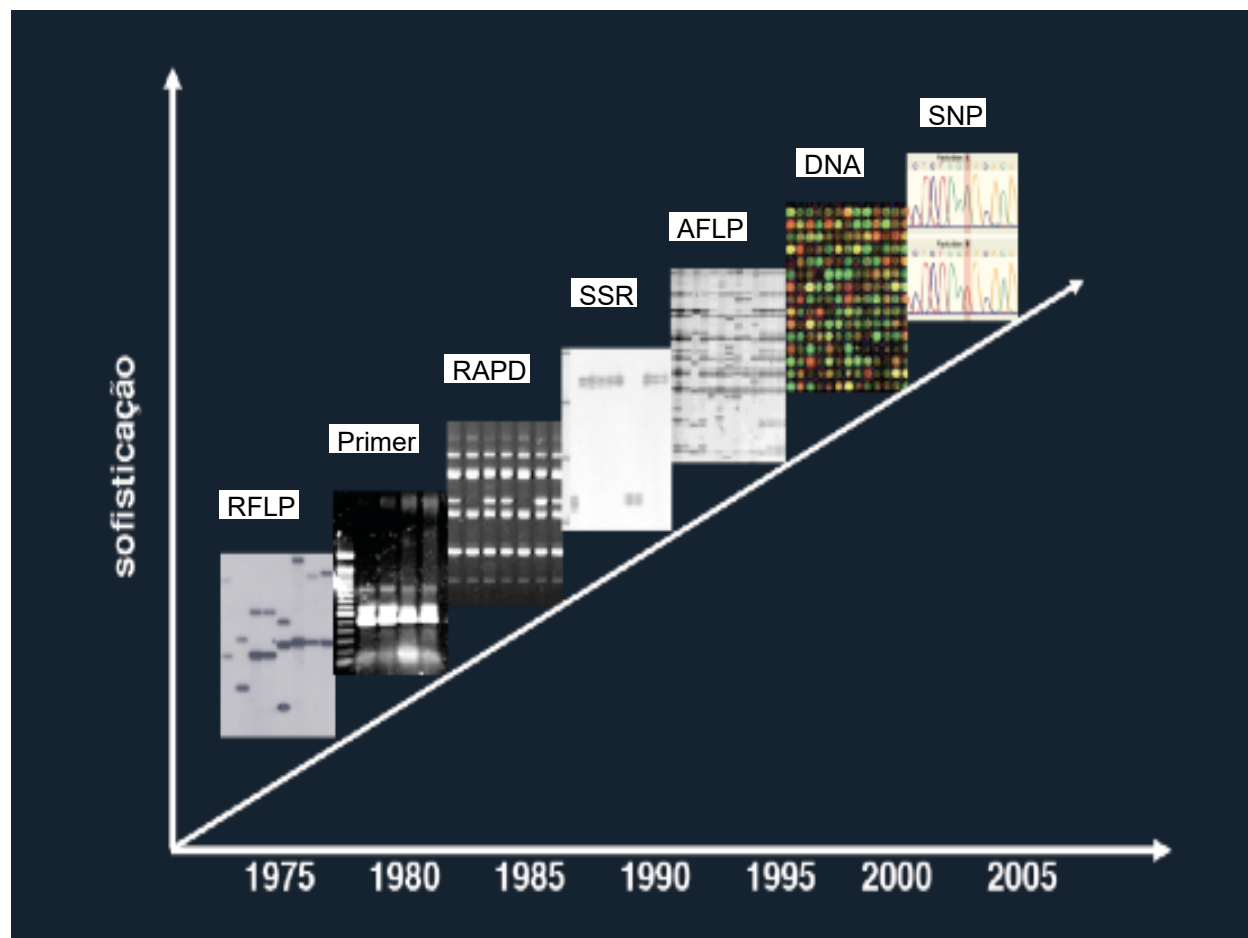
-Aumento dos ganhos genéticos

- ▢ Redução do intervalo de gerações
- ▢ Aumento da acurácia para seleção e da pressão de seleção

-Marcadores ligados aos genes

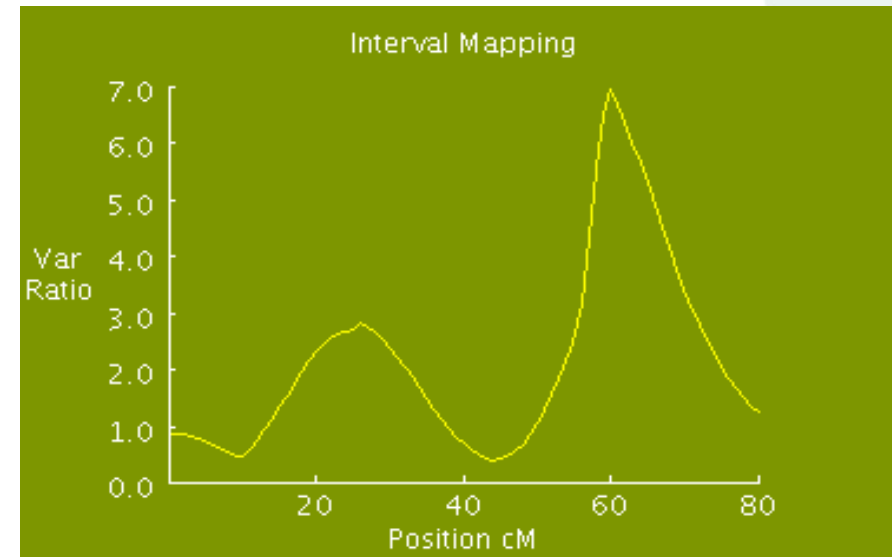
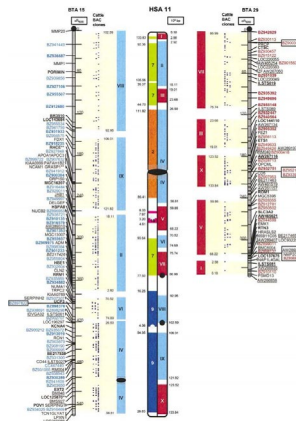
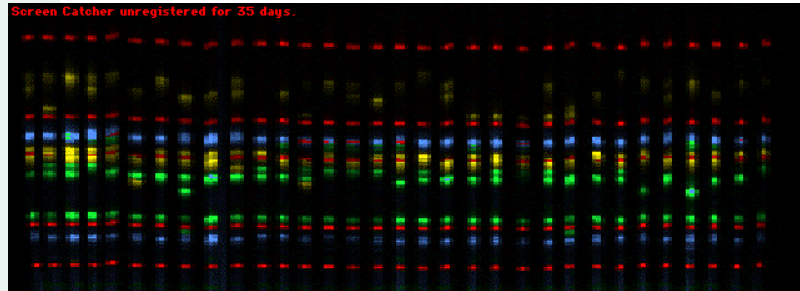
- ▢ Seleção direta pelo gene
- ▢ Alelos específicos ligados às doenças

Evolução dos marcadores



Década do QTL (1995-2005)

- Marcadores montados em mapas genéticos
- Mapas usados para localizar QTL
- Poucos major genes identificados



AAAS

24 APRIL 2009 VOL. 324 SCIENCE www.sciencemag.org

Enfim, os SNPs

✱ Permitem que a herança seja seguida na região através das gerações

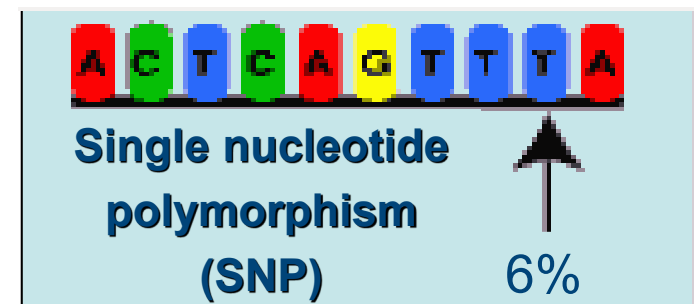
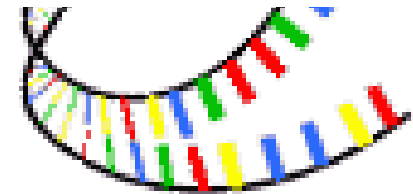
✱ Single nucleotide polymorphisms (**SNiP**) são os marcadores do futuro!

✱ Grande quantidade!

* 6-12 milhões no genoma!

Polimorfismo

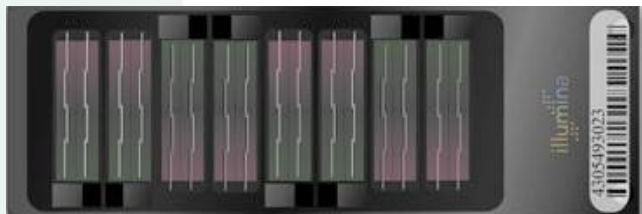
“poly” = muitas “morph” =
formas



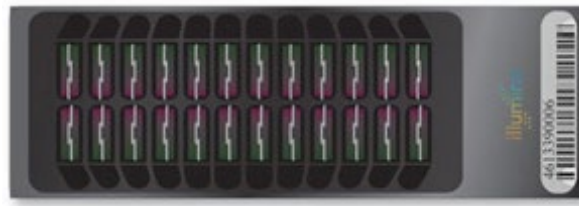
Desenvolvimento de ferramentas (chip de DNA)

Disponibilidade de ferramentas para ir além da SAM:

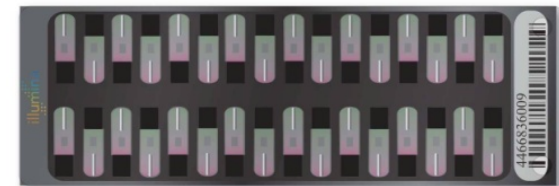
- Affymetrix 10K chip
- Affymetrix 25K chip
- Illumina Bovine SNP50K chip
- Illumina High-Density Bovine BeadChip (777K)
- Affymetrix Axiom Genome-Wide BOS 1 Array (648K)



777K



50K



3K

Desenvolvimento de ferramentas (chip de DNA)

- ▢ Estudos de prospecção de genes de interesse:
Genome-wide Association Study (GWAS)
- ▢ Programas de avaliação e melhoramento:
Seleção Genômica



Genome-wide association studies

Genome-wide association for milk production and female fertility traits in Canadian dairy Holstein cattle

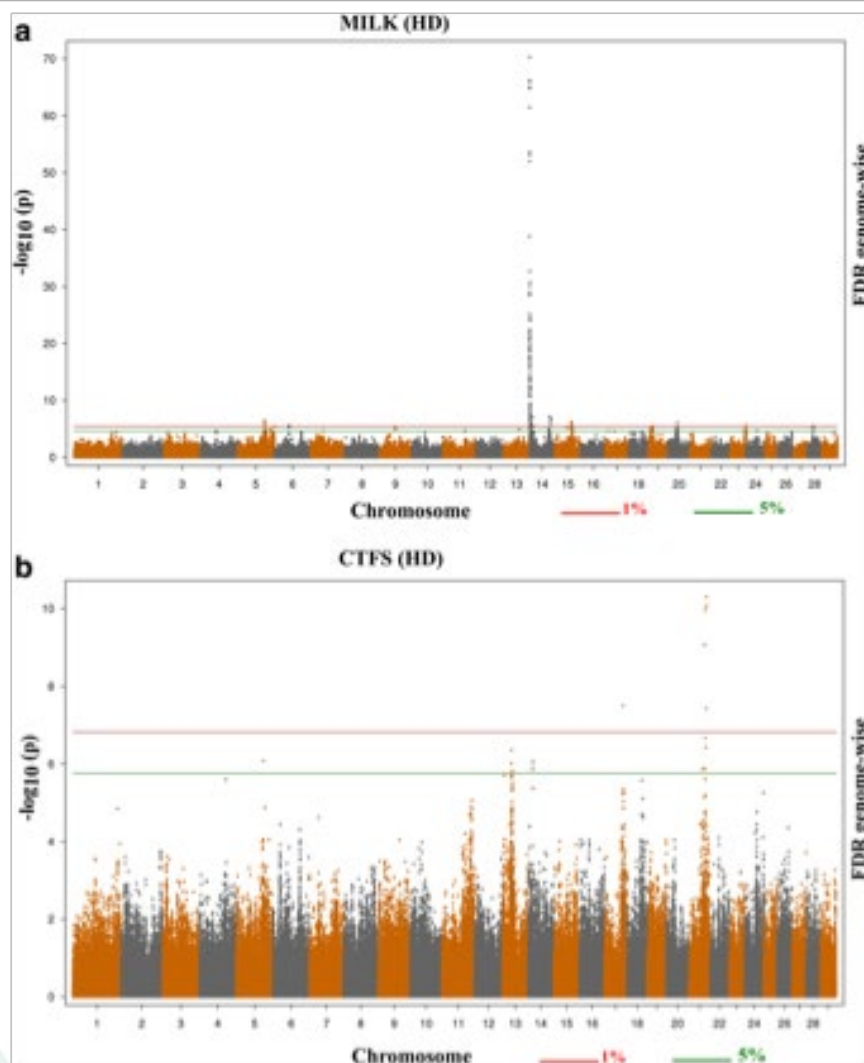


Fig. 1 The $-\log_{10}$ of the P-values for association with SNPs is plotted for **a.** milk production (MILK) and **b.** calving to first service intervals (CTFS) in Holstein dairy cattle. Chromosome number is indicated on the horizontal axis. The red line is the threshold for significant SNPs at 1 % FDR. The green line is the threshold for significant SNPs at 5 % FDR

Enriquecimento da Ontologia*

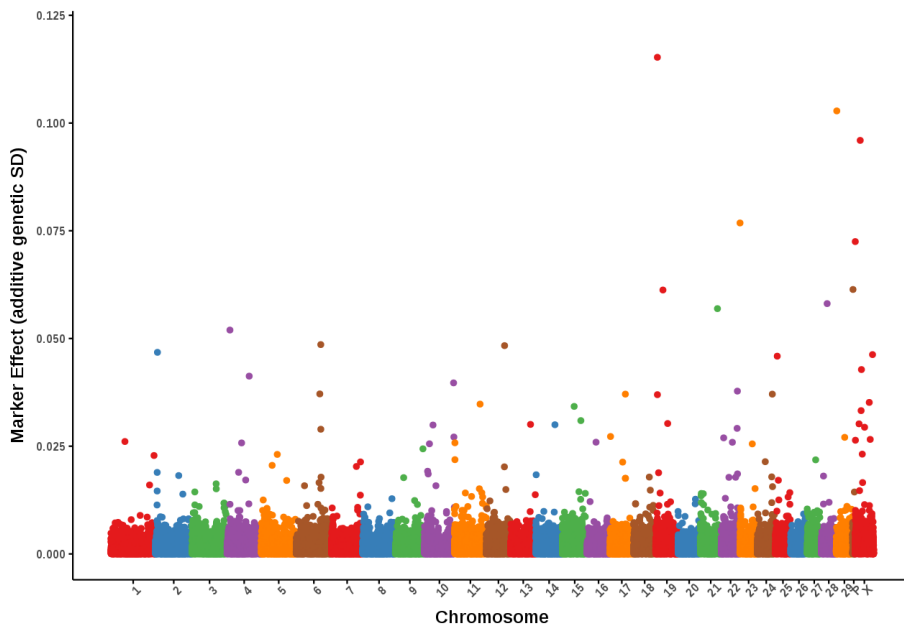
GO	P	GO.def	GO_name
GO:0000075	1,43E-06	A cell cycle process that controls cell cycle progression by monitoring the integrity of specific cell cycle events. A cell cycle checkpoint begins with detection of deficiencies or defects and ends with signal transduction.	cell cycle checkpoint
GO:0000082	7,85E-08	The mitotic cell cycle transition by which a cell in G1 commits to S phase. The process begins with the build up of G1 cyclin-dependent kinase (G1 CDK), resulting in the activation of transcription of G1 cyclins. The process ends with the positive feedback of the G1 cyclins on the G1 CDK which commits the cell to S phase, in which DNA replication is initiated.	G1/S transition of mitotic cell cycle
GO:0000159	0,0002087 321283404 11	A protein complex that has protein serine/threonine phosphatase activity that is polycation-stimulated (PCS), being directly stimulated by protamine, polylysine, or histone H1; it constitutes a subclass of several enzymes activated by different histones and polylysine, and consists of catalytic, scaffolding, and regulatory subunits. The catalytic and scaffolding subunits form the core enzyme, and the holoenzyme also includes the regulatory subunit.	protein phosphatase type 2A complex
GO:0000226	2,80E-10	A process that is carried out at the cellular level which results in the assembly, arrangement of constituent parts, or disassembly of cytoskeletal structures comprising microtubules and their associated proteins.	microtubule cytoskeleton organization
GO:0000228	2,68E-06	A chromosome found in the nucleus of a eukaryotic cell.	nuclear chromosome
		Progression through the phases of the mitotic cell cycle, the most common eukaryotic cell cycle, which canonically	

Adaptado de Nayeri et al. (2016)

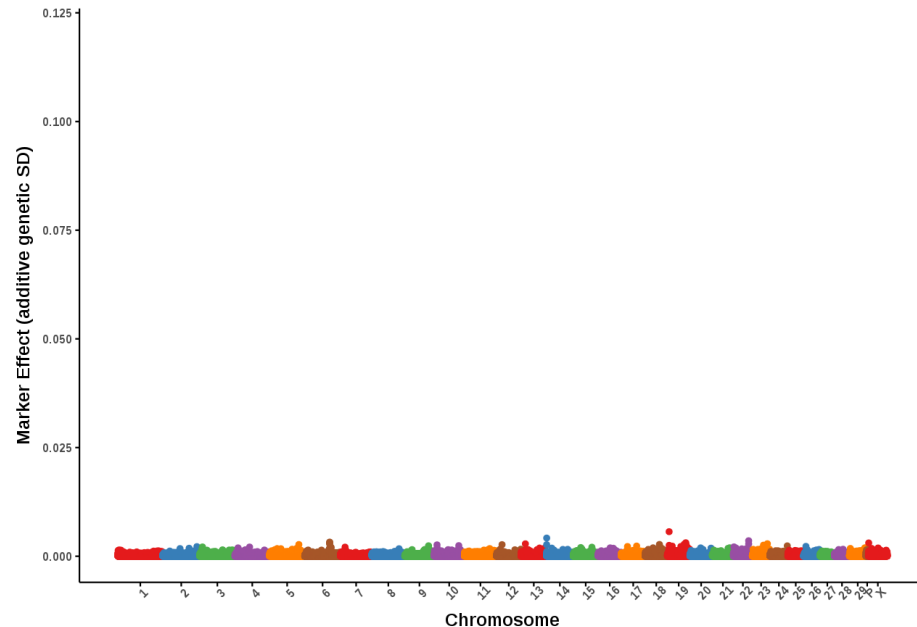
*Ontologia é o mecanismo para representação de conhecimento do domínio e referência para anotação de dados

MAST comparado com SCS

Distribution of marker effects for HO MAST (1803 run)

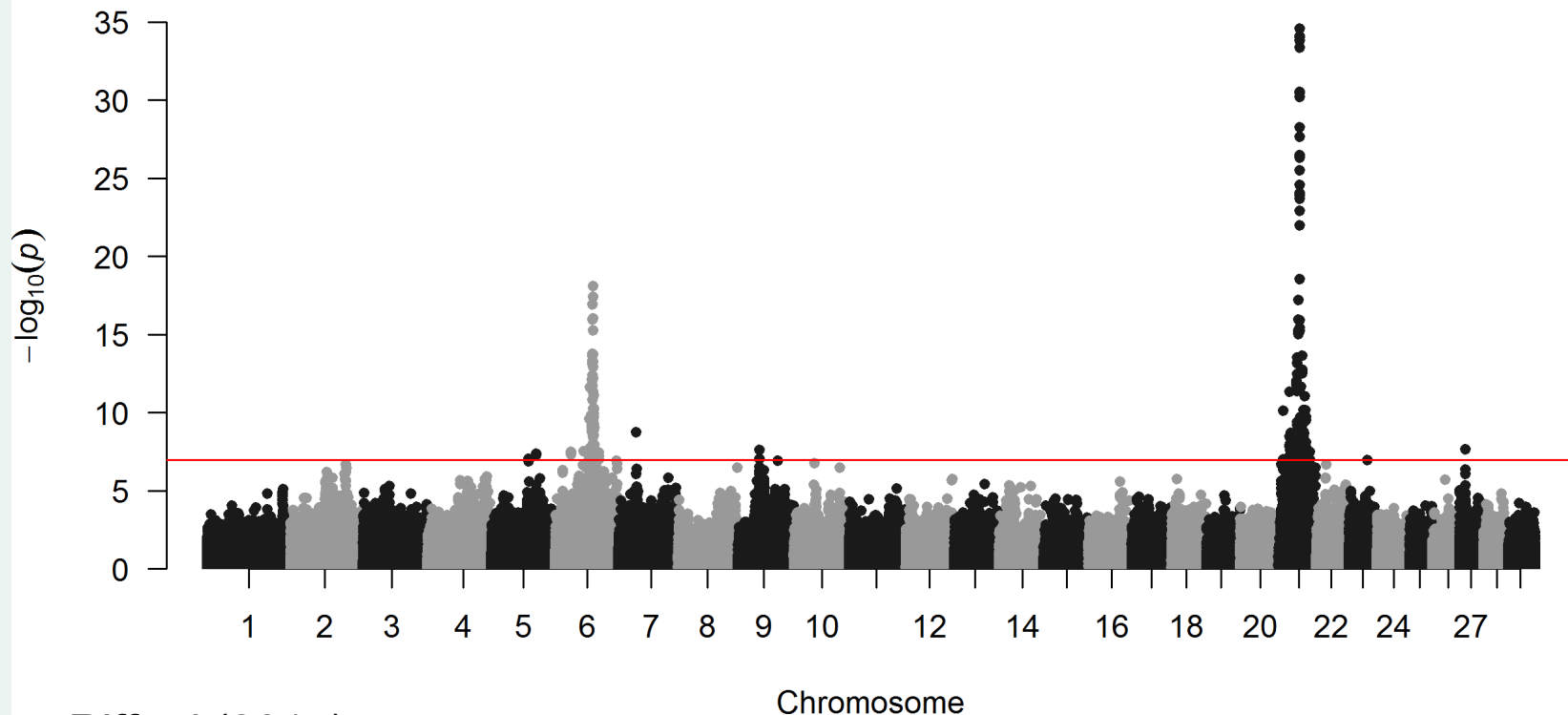


Distribution of marker effects for HO SCS (1803 run)



- Resultados da Aval. Genômica de Abril 2018 US
- Nenhum dos top 10 SNP foram compartilhados entre mastite clínica e SCS

Identificação de Genes Ligados à Pelagem



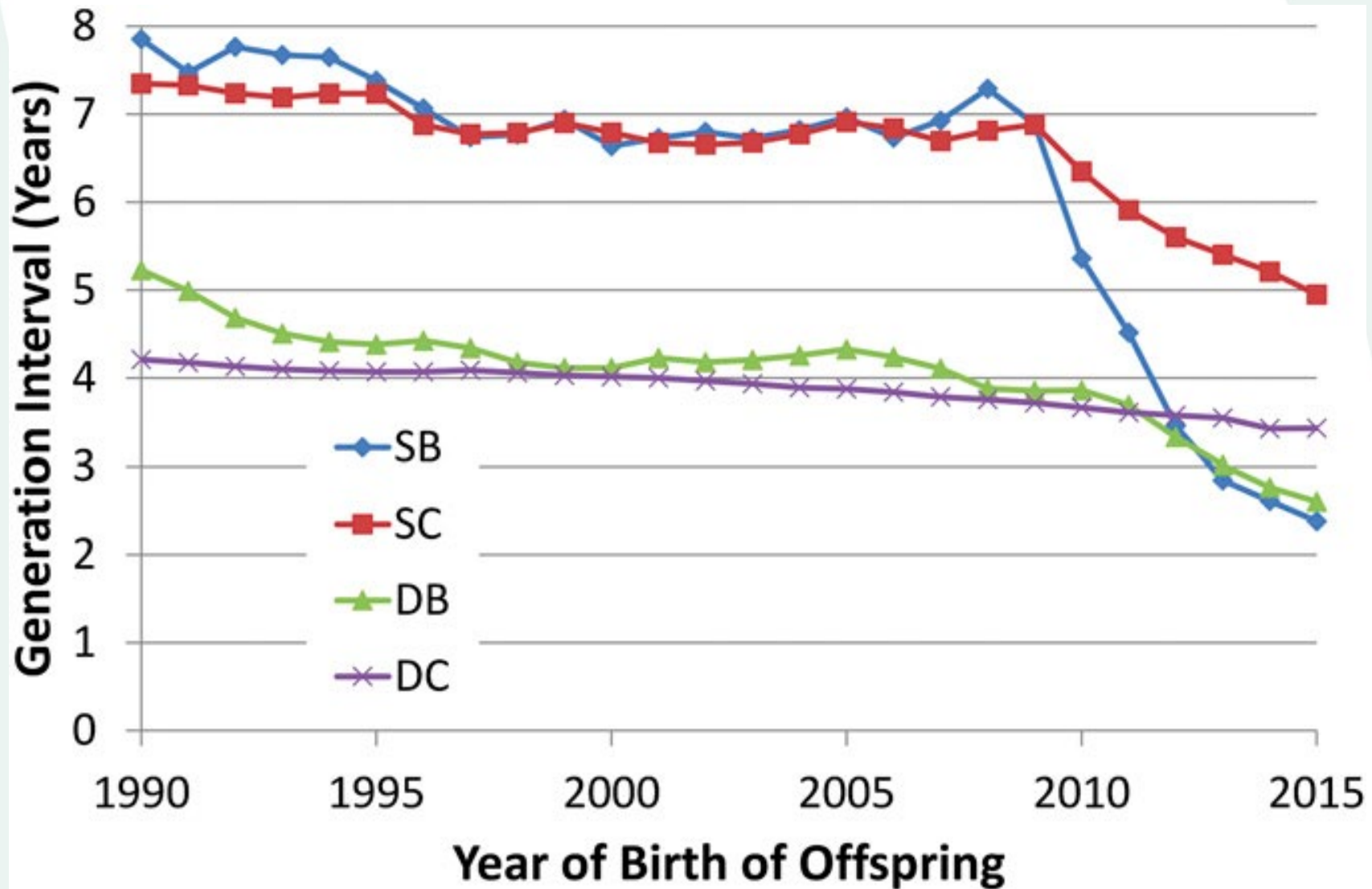
Beta-caseína (Leite A2)

Diferença na posição 67 da cadeia de aminoácidos

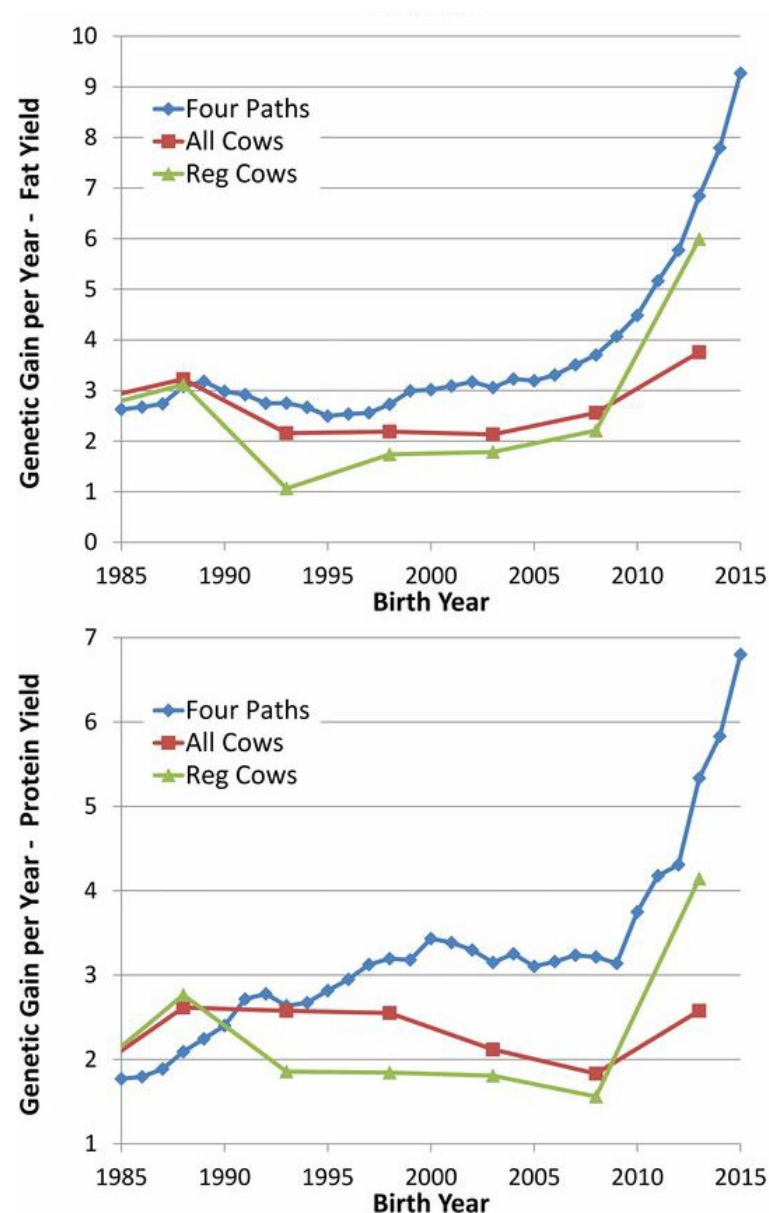


Seleção Genômica

Redução no Intervalo de Gerações na Raça Holandesa

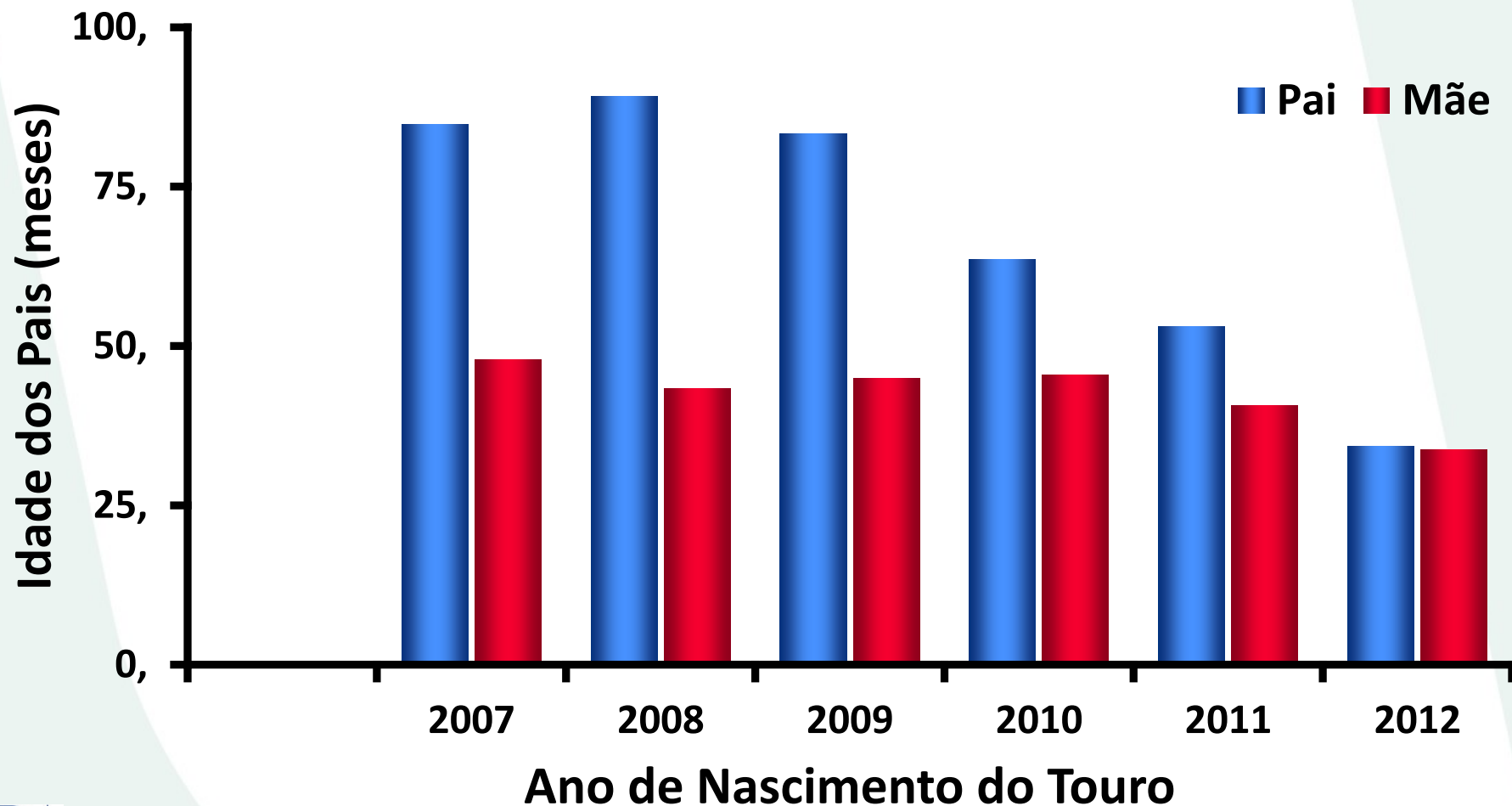


Ganhos Genéticos nas Produção de Gordura e de Proteína na Raça Holandesa nos EUA



Garcia-Ruiz et al., 2017

Idade dos pais de touros da raça Holandesa nos EUA



EMBRYO

Reg: HOUSA00023EVA5390
RHA: %

DOB: 01/26/2018



Charl x Jedi x Kingboy

08/2018	CDCB SUMMARY - GENOMICCOW				NM\$ +1116
Milk	+1417	74%R	Fluid Merit \$		+1025
Fat	+118	+0.23%	Cheese Merit \$		+1161
Protein	+65	+0.08%	Grazing Merit \$		+1086
SCS	2.62	%R	F Effic. +241	Fert. Index +4.2	
PL	+8.4	%R	Livability +2.9	63% Rel	
DPR	+4.1	%R	EFI %	gEFI 9.4%	
HCR	+2.8				
CCR	+5.9				
0 Dtrs 0 Herds % US					

08/2018	CALVING SUMMARY			SCE 6.8 %
Sire Calving Ease	6.8%	%R		Obs
Daughter Calving Ease	3.3%	%R		N/A Obs
Sire Stillbirth	6.6%	%R		Obs
Daughter Stillbirth	3.7%	%R		N/A Obs

08/2018	GHA TYPE SUMMARY				TPI +3013
PTAT +1.93	72%R	UDC+1.99	FLC+0.93	BSC +1.07	0 D / 0 H
Stature	+1.14	Tall			
Strength	+0.99	Strong			
Body Depth	+0.73	Deep			
Dairy Form	+0.91	Open Rib			
Rump Angle	+0.21	Sloped			
Thurl Width	+1.40	Wide			
Rear Legs-Side View	-0.78	Posty			
Rear Legs-Rear View	+0.97	Straight			
Foot Angle	+1.08	Steep			
Feet & Legs Score	+1.09	High			
Fore Udder Attachment	+2.62	Strong			
Rear Udder Height	+2.57	High			
Rear Udder Width	+2.36	Wide			
Udder Cleft	+0.72	Strong			
Udder Depth	+1.84	Shallow			
Front Teat Placement	+1.43	Close			
Rear Teat Placement	+1.15	Close			
Teat Length	-0.39	Short			



Sire: Hurtgenlea Richard Charl-ET
Dam: St Gen 76492-ET

MGS: S-S-I Montross Jedi-ET
MGD: Morsan Kingboy Amanda 2486-ET VG-85

MGGs: Morningview Mcc Kingboy-ET
MGGD: Ms Farneartr Uno Amanda-ET



Holsteins are the genomic selection poster cows

Jeremy F. Taylor^{a,1}, Kristen H. Taylor^b, and Jared E. Decker^a

By 2011, GEBV reliabilities for yield traits had reached 75%, only slightly less than for 7-y-old progeny tested bulls, allowing the semen of 2-y-old bulls to be marketed (7). This finding changed the structure of the national breeding program. Once breeders began to trust the GEBV reliabilities, progeny testing began to phase out and generation intervals on the sire of bull and sire of cow pathways began to decrease (3). The reliability of GEBVs for young females was the same as for young males but was substantially increased over their pedigree-based estimates, allowing reductions in generation interval, particularly on the dam of bull pathway. Moreover, selection differentials increased by simply genotyping more young animals. Reducing the cost of progeny testing allowed investments in genotyping larger numbers of young bulls, but the key to improving the selection differential in the dams of sons was to reduce the cost of genotyping. This was accomplished using low-density genotyping chips, initially with 2,900 variants, to allow the widespread genotyping of females (7). By correcting paternity errors, which can be as high as 10% (8), and by generating GEBVs for young cows, it became possible for a cow to mother a bull destined to become an AI sire before she ever lactated. Although young bulls must reach 9–12 mo of age before they produce fertile sperm, young females are born with all of their oocytes, and the biological boundaries to generation interval are currently being explored.

Holstein calves have already been born from oocytes aspirated from 8-mo-old females that were fertilized in vitro by the sperm of 10-mo-old bulls. This process is known as velogenetics, first described in 1991 (9), but it too had to await the development of

Número de Animais Genotipados nos EUA até Agosto de 2017

Raça	<u>População de referência</u>		Total de genótipos
	Touros	Vacas	
Holandesa	36.933	409.593	1.656.430
Jersey	5.260	77.714	200.070
Pardo-Suiça	6.729	2.633	31.488
Ayrshire	796	295	7.692
Guernsey	470	748	3.235
Animais Cruzados			59.905

Amostras de DNA de uma fazenda, em um dia!



Por que a genômica funciona tão bem para as raças leiteiras de modo geral?

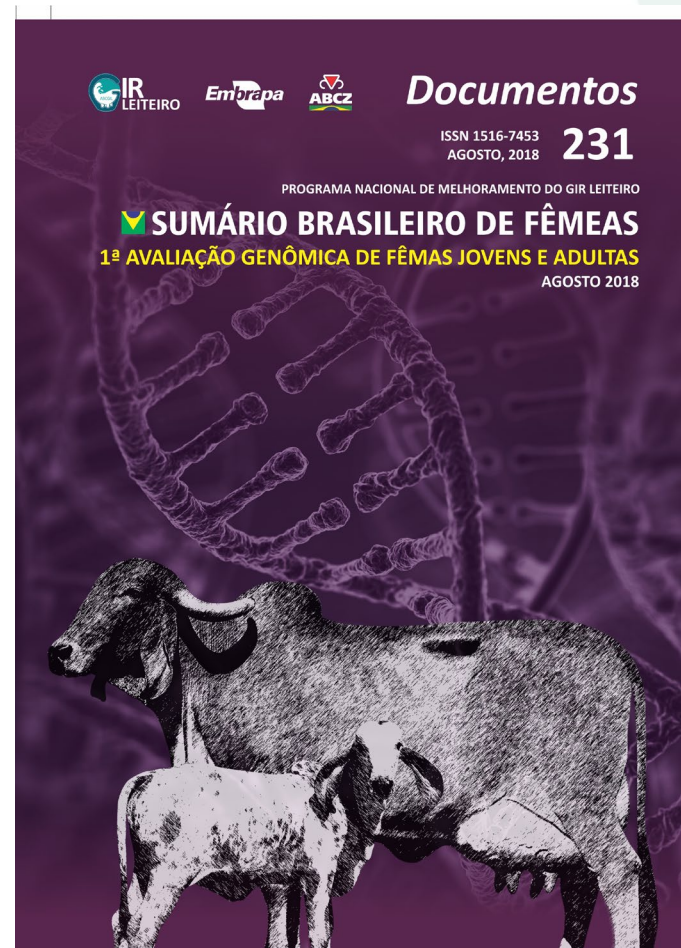
- ✓ Grande quantidade de dados controle leiteiro e de pedigree em países europeus e norte-americanos
- ✓ Programas de avaliação genética robustos e bem conduzidos
- ✓ Uso intenso de touros por meio de IA
- ✓ Programas de teste de progênies bem estruturados
- ✓ Valor dos animais compensa o custo de genotipagem
- ✓ O longo IG pode ser substancialmente reduzido com a genômica

Seleção Genômica em Raças Leiteiras no Brasil



Seleção Genômica no Gir Leiteiro

- ☀ Sumários genômicos (**machos** e **fêmeas**) lançados para 2018, com cerca de 7.815 animais genotipados!



Confiabilidades comparando predição genômica e método tradicional



Característica	Confiabilidade		
	Tradicional	Genômica	
	PA	Realizado	Ganho
Leite	38	63	25
Gordura	35	57	22
Proteína	35	55	20
IPP	38	62	24



J. Dairy Sci. TBC:1–12
<https://doi.org/10.3168/jds.2016-11811>
© American Dairy Science Association®, TBC.

JDS11811

Accuracy of genomic predictions in Gyr (*Bos indicus*) dairy cattle

**S. A. Boison,* A. T. H. Utsunomiya,† D. J. A. Santos,† H. H. R. Neves,†‡ R. Carneiro,† G. Mészáros,*
Y. T. Utsunomiya,† A. S. do Carmo,§ R. S. Verneque,§ M. A. Machado,§ J. C. C. Panetto,§ J. F. Garcia,#
J. Sölkner,* and M. V. G. B. da Silva§¹**

*Department of Sustainable Agricultural Systems, University of Natural Resources and Life Sciences, 1180, Vienna, Austria

†Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal, SP, 14884-900, Brazil

‡GenSys Consultores Associados S/C Ltda, Porto Alegre, Brazil

§Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, Embrapa Gado de Leite, Juiz de Fora, MG, 360381330, Brazil

#Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, SP, 16015-050, Brazil



J. Dairy Sci. 98:4969–4989
<http://dx.doi.org/10.3168/jds.2014-9213>

© 2015, THE AUTHORS. Published by FASS and Elsevier Inc. on behalf
of the American Dairy Science Association®. Open access under [CC BY-NC-ND license](#).

Strategies for single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping to enhance genotype imputation in Gyr (*Bos indicus*) dairy cattle: Comparison of commercially available SNP chips

**S. A. Boison,*¹ D. J. A. Santos,† A. H. T. Utsunomiya,† R. Carneiro,† H. H. R. Neves,† A. M. Perez O'Brien,*
J. F. Garcia,‡ J. Sölkner,* and M. V. G. B. da Silva§**

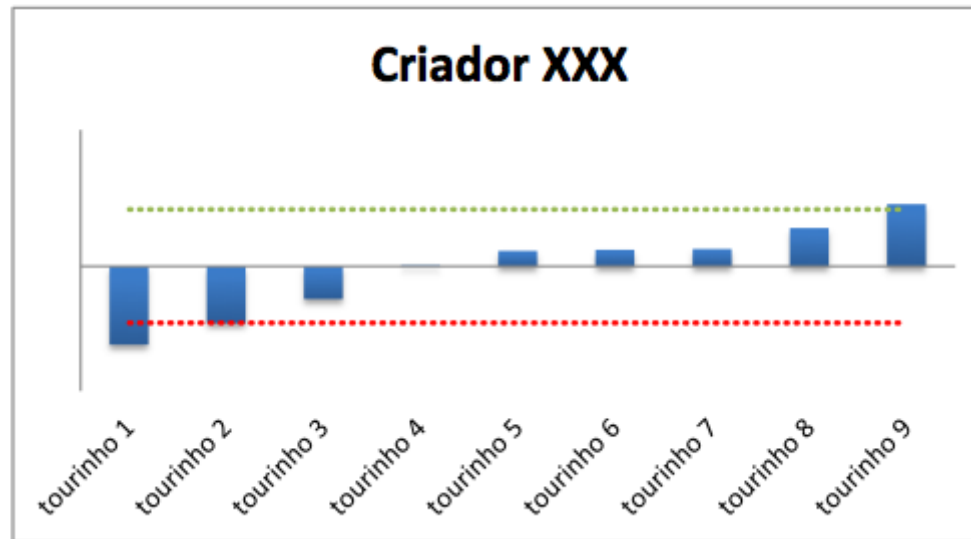
*University of Natural Resources and Life Sciences, Department of Sustainable Agricultural Systems, Gregor-Mendel 33, A-1180, Vienna, Austria

†Faculdade de Ciências Agrária e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista (UNESP), SP, 148841900, Brazil

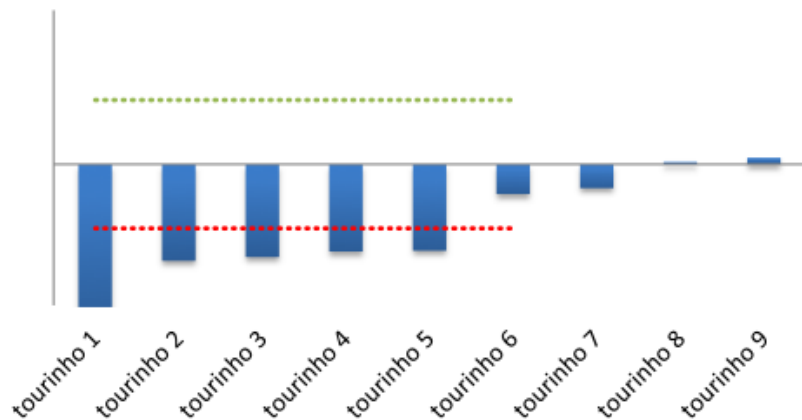
‡Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, SP, 16015-050, Brazil

§Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, Embrapa Gado de Leite, Juiz de Fora, MG, 36038-330, Brazil

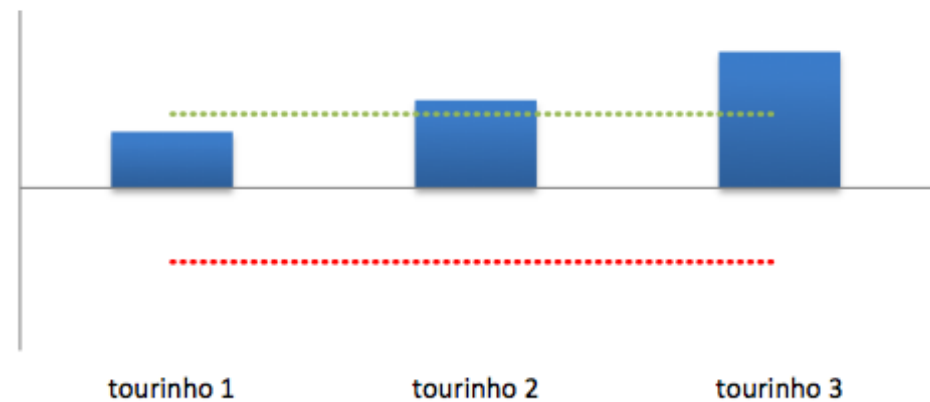
Seleção de Touros para o Teste de Progenie



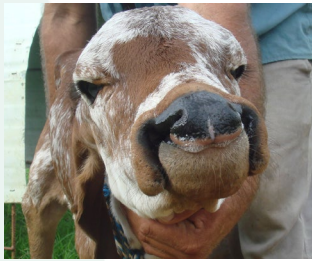
Criador YYY



Criador ZZZ



Identificação de famílias e de indivíduos portadores de anomalias



Lábio leporino



Anoftalmia e exoftalmia



Ausência de cauda



Hipo/Hiperplasia gonadal



Hérnias umbilical e inguinal



Agnatismo e prognatismo



Encurtamento de tendão

Aplicação da Seleção Genômica na Raça Girolando - Resultados

Embrapa



 **CRV Lagoa**

Embrapa
Gado de Leite

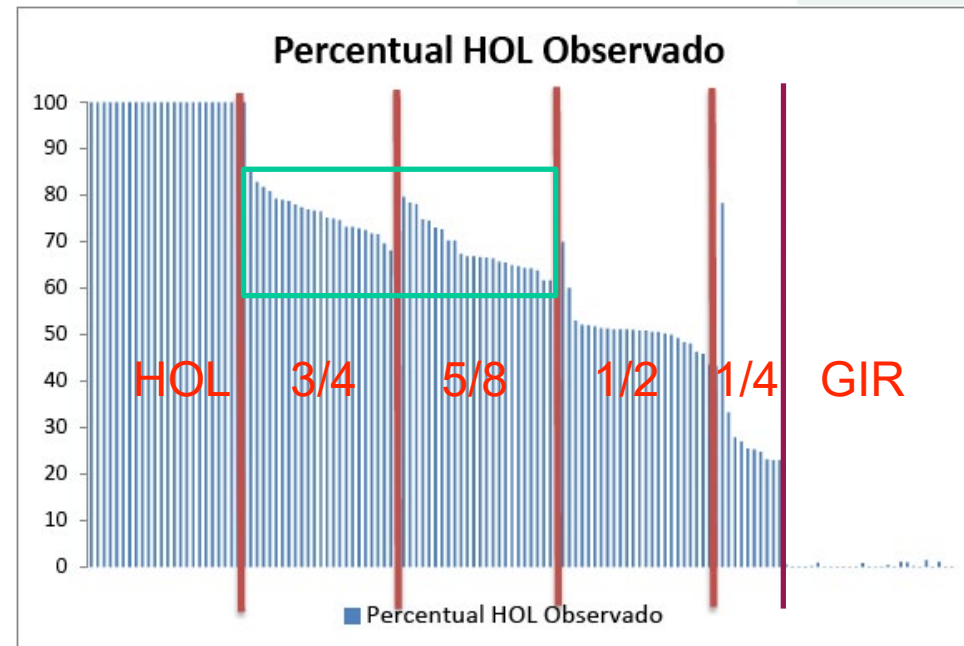
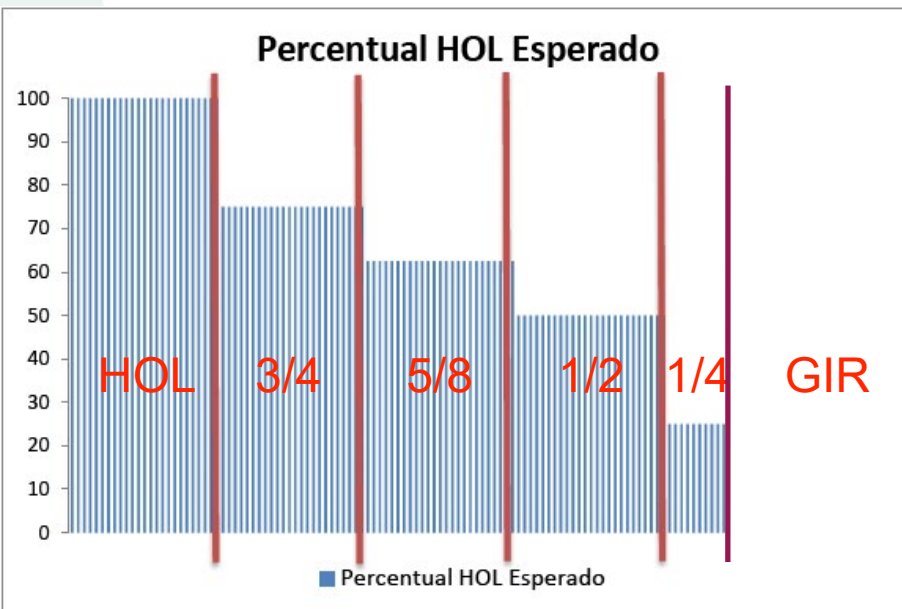
G
GIROLANDO
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS CRIADORES DE GIROLANDO

zoetis

Composição racial

Esperado a partir do pedigree

Observado a partir da genômica



EBVs e acurácia das avaliações genômicas e tradicional

Característica	gEBV	Rel	EBV	REL
PL305	715.00	.77	457.48	.70
IPP	-39.02	.78	-30.32	.68
IDP	5.34	.49	4.50	.34

Todas as fêmeas



Característica	gEBV	Rel	EBV	REL
PL305	710.42	.77	470.43	.69
IPP	-39.92	.81	-33.89	.75
IDP	5.35	.52	4.64	.40

Vacas com genótipo e fenótipo



Característica	gEBV	Rel	EBV	REL
PL305	749.91	.67	358.86	.40
IPP	-36.35	.68	-20.50	.56
IDP	5.33	.47	4.38	.28

Novilhas



Sumários de Touros

Documentos

ISSN 1516-7453
Maio, 2018

219

Programa de Melhoramento
Genético da Raça Girolando /
6ª Prova de Pré-Seleção de
Touros / Maio 2018



Documentos

ISSN 1516-7453
Junho, 2018

220

Programa de Melhoramento
Genético da Raça Girolando /
Sumário de Touros / Resultado
do Teste de Progenie /
Junho 2018



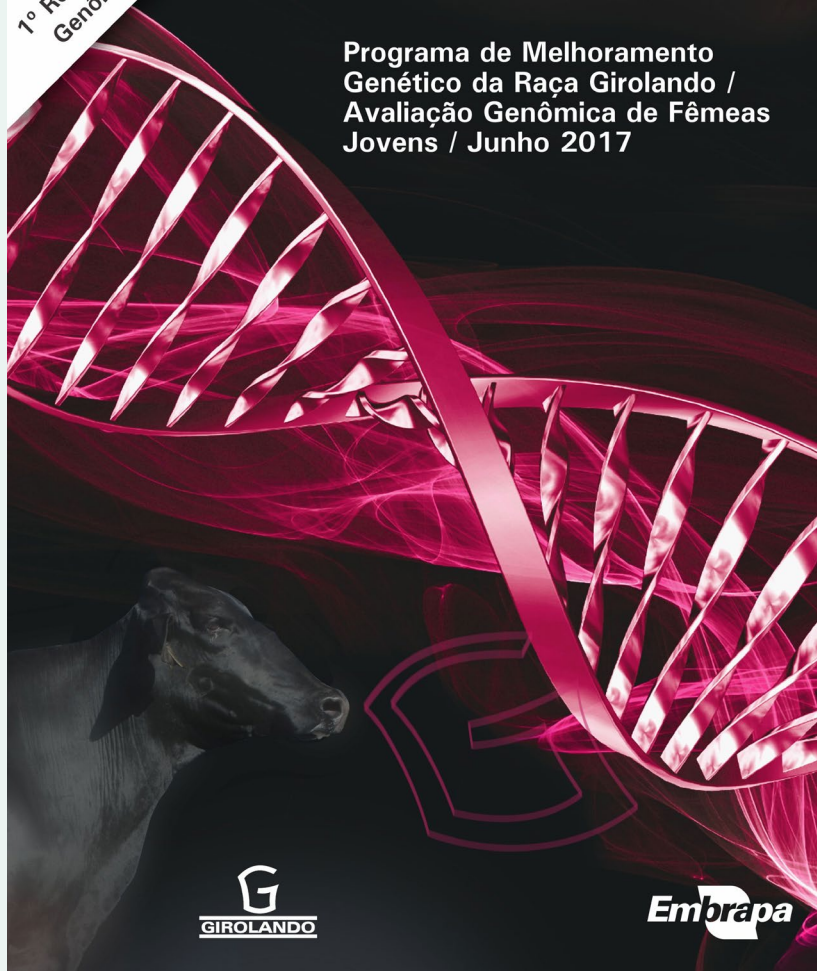
Avaliação de Fêmeas

NOVO
1º Resultado de Análise
Genômica Girolando

Documentos

ISSN 1516-7453
Junho, 2017 **205**

Programa de Melhoramento
Genético da Raça Girolando /
Avaliação Genômica de Fêmeas
Jovens / Junho 2017



Documentos

ISSN 1516-7453
Junho, 2018 **223**

Programa de Melhoramento
Genético da Raça Girolando /
Avaliação Genética de Vacas /
Junho 2018





J. Dairy Sci. 100:9623–9634

<https://doi.org/10.3168/jds.2017-12732>

© American Dairy Science Association®, 2017.

Genotype imputation in a tropical crossbred dairy cattle population

**Gerson A. Oliveira Júnior,* Tatiane C. S. Chud,† Ricardo V. Ventura,‡§ Dorian J. Garrick,# John B. Cole,||
Danísio P. Munari,† José B. S. Ferraz,* Erik Mullart,¶ Sue DeNise,** Shannon Smith,**
and Marcos Vinícius G. B. da Silva††¹**

*Departamento de Medicina Veterinária, Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Pirassununga, SP, 13635-900, Brazil

†Departamento de Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, SP, 14884-900, Brazil

‡Beef Improvement Opportunities, Guelph, ON N1K1E5, Canada

§Centre for Genetic Improvement of Livestock, University of Guelph, Guelph, ON N1G2W1, Canada

#Department of Animal Science, Iowa State University, Ames 50011-3150

||Animal Genomics and Improvement Laboratory, Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture, Beltsville, MD, 20705-2350

¶CRV Holding B.V., Arnhem, 454, the Netherlands

**Zoetis, Kalamazoo, MI 49007

††Embrapa Dairy Cattle, Brazilian Corporation of Agricultural Research, Juiz de Fora, MG, 36038-330, Brazil

Agora você vai conhecer o **FUTURO** da produção e reprodução do seu rebanho, com **MAIOR CONFIABILIDADE**.



CLARIFIDE
girolando

CLARIFIDE
girolando

Está chegando o serviço de avaliação genética mais esperado do mercado.

Ele vai permitir que você faça, **FACILMENTE**, a seleção de seus melhores animais, com um índice de confiabilidade muito superior aos dos métodos tradicionais, baseados somente em fenótipo e/ou pedigree.

CONHEÇA O POTENCIAL GENÉTICO DE SEUS ANIMAIS EM RELAÇÃO À:



Produção de Leite;



Idade ao 1º parto;



Intervalo entre os partos.

ALÉM DE:



- Paternidade
- Avô Materno
- Beta Caseína A2*
- Beta Lactoglobulina
- Kappa Caseína I e II



Teste para as seguintes Doenças Genéticas:

- BLAD
- DUMPS
- CVM*
- Brachyspina*

* Disponível como teste complementar por uma taxa adicional.

DIVERSAS INFORMAÇÕES apresentadas com **ALTA CONFIABILIDADE**.

Desenvolvido no Brasil pela equipe de pesquisadores da EMBRAPA Gado de Leite, utilizando informações coletadas pela Associação Brasileira dos Criadores de Girolando e com apoio da Zoetis e CRV Lagoa.

CLARIFIDE
girolando

a maneira mais **FÁCIL, RÁPIDA** e **CONFIÁVEL** para você selecionar:

- Doadoras;
- Novilhas de reposição;
- Animais para descarte.

Enfim, a ferramenta que faltava para criar a estratégia correta, para aumentar a rentabilidade de sua atividade.



GIROLANDO

Embrapa

CRV

zoetis



- Estudo da viabilidade da técnica de biópsia embrionária e genotipagem visando a seleção genômica e diagnóstico de anomalias cromossômicas em sistemas de produção in vitro de embriões bovinos

Projeto SEG/EMBRAPA

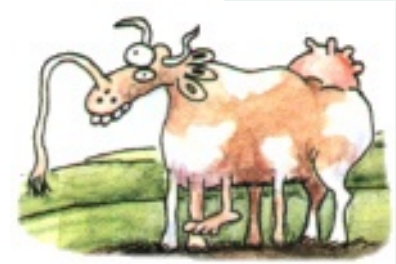
03.13.05.004.00.00

Coordenador: Luiz Sérgio Camargo

Impacto da genômica sobre os produtores

✓ Geral

- ☐ Redução no intervalo de gerações
- ☐ Aumento das taxas de ganho genético
- ☐ Endogamia/homozigosidade?



✓ Touros

- ☐ Maiores médias de mérito genético dos touros disponíveis
- ☐ Maior rapidez no aumento do mérito genético para quer carcaz.
- ☐ Mais opções de touros e preços de sêmen
- ☐ Uso mais intenso de touros jovens

Sequenciamento de Nova Geração

Sequenciamento de Nova Geração

- ✓ Avanços no uso da NGS tem sido possíveis em virtude da redução dos custos;
- ✓ Sequenciamento possibilita a identificação de formas mais complexas de variação genética (CNVs, INDELs etc) e de mutações causais;
- ✓ Espera-se, por exemplo, que o uso do NGS na seleção genômica torne possível a obtenção de maiores acurácia (em relação aos dados de genotipagem), além de possibilitar o melhor entendimento biológico do genoma (**uso intenso de imputação**);
- ✓ Genomas de referência:
 - ✓ UMD3.1, Btau 6.0
 - ✓ ARS-UCD1.2 (2018)

Sequenciamento de Nova Geração

- ✓ É útil para a identificação de alelos importantes!



J. Dairy Sci. 97:5508–5520

<http://dx.doi.org/10.3168/jds.2014-8087>

© American Dairy Science Association®, 2014. Open access under [CC BY-NC-ND license](#).

The *SLICK* hair locus derived from Senepol cattle confers thermotolerance to intensively managed lactating Holstein cows

S. Dikmen,* F. A. Khan,†¹ H. J. Huson,‡² T. S. Sonstegard,‡ J. I. Moss,† G. E. Dahl,† and P. J. Hansent†³

*University of Uludag, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Animal Science, Bursa 16059, Turkey

†University of Florida, Department of Animal Sciences, Gainesville 32611-0910

‡USDA, Agricultural Research Service, Animal Genomics and Improvement Laboratory, Beltsville, MD 20705-2350

- Slick hair gene (ou gene do pelo liso - Chr 20), descrito pela primeira vez em gado Senepol,

- Na Venezuela, vacas 3/4 Holandês 1/4 Carora (com pelagem slick hair) apresentaram temperaturas corporais inferiores em condições de estresse calórico em comparação às vacas com pelagem do tipo selvagem (**38,58°C < 39,09°C**) e produziram mais leite (**6389 kg > 5579 kg**, 305-d Olson et al., 2003);
- Aparentemente, a maior capacidade termorregulatória associada ao fenótipo slick resulta da m

TABLE 2 | Observed variants on the bovine chromosome 20 at the *PRLR* gene.

Position	A1	A2	Consequence		Reference
39136497 ^a	T	A	Stop gained, nonsense	p.C440*	rs468544332, dbSNP (release 150)
39136518	C	A	Synonymous coding	p.A447	rs110971500, dbSNP (release 150)
39136558	GC	G	Frameshift	p.A461L	rs517047387, dbSNP (release 150)
39136571 ^b	C	A	Stop gained, nonsense	p.S465*	This article
39136666 ^b	C	T	Stop gained, nonsense	p.R497*	This article

^aSNP monomorphic in the validation sample. ^bPolymorphic SNP in the validation samples, and used on further analyses.

Sequenciamento de Nova Geração

- Dados de Caracu mostraram a presença de mutação no PRLR –
 - Alguns animais com o fenotipo slick hair phenotype

GLTCR1: T/T

GLTCR2: C/T

GLTCR3: T/T

GLTCR4: C/T

GLTCR5: C/T

GLTCR10: T/T

GLTCR15: C/C

GLTCR19: T/T

GLTCR33: T/T

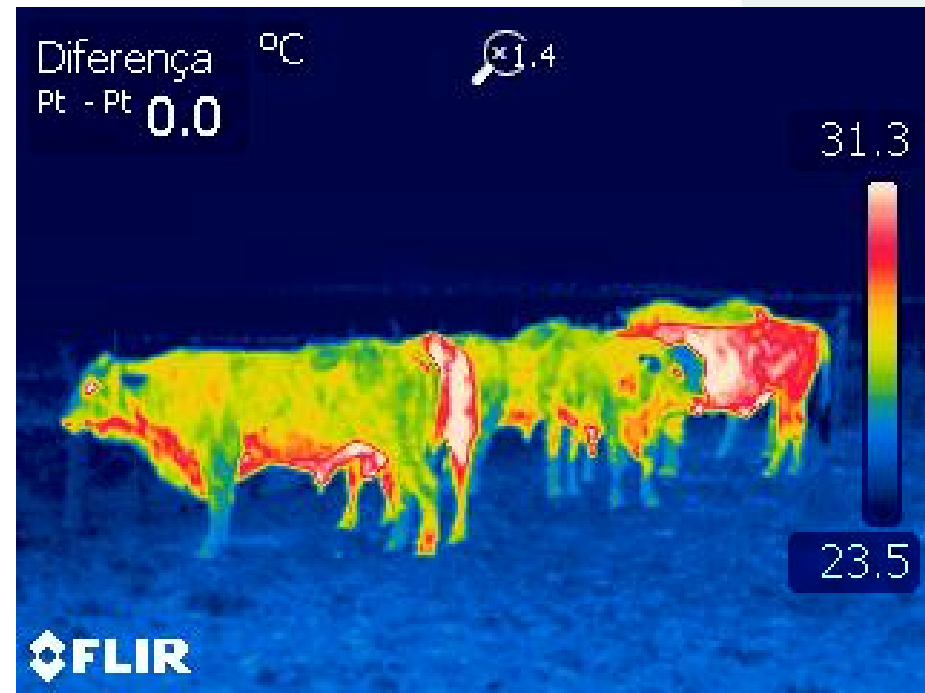
GLTCR46: T/T

T: Slick variant, frequency= 0.75

C: Reference, frequency = 0.25



Estudos de Termo-tolerância na Raça Caracu



Outras raças localmente adaptadas nas quais foram identificadas o alelo do slick hair:

Pantaneiro



Variante Slick
41%

Crioulo Lageano



Variante Slick
16%

Mocho Nacional



Variante Slick
57%

Assinaturas de Seleção usando Sequenciamento de Todo o Genoma

12 animais/raça (12 x 14 = 168 animais) => **292 animais**

Recursos:US\$ 300,000.00

	Leite	Duplo Propósito	Carne
Taurinas	Holandesa	Fleckvieh	Angus / Hereford
Zebuínas	Gir	Sindi	Nelore
Zebuínas Asiáticas	Gir	Sindi	Nelore
Bras. Local. Adapt.	Caracu Caldeano	Crioulo Lageano	Pantaneiro
Africanas	N'Dama	Ankole	South African Nguni

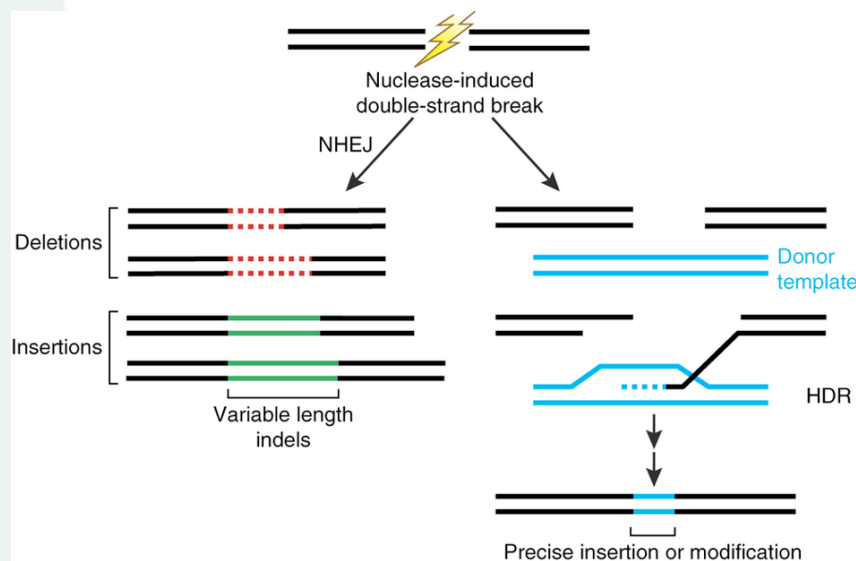
Assinaturas de Seleção usando Sequenciamento de Todo o Genoma

Objetivos:

1. Identificar SNPs raça-específicos usando NGS;
2. Validar metodologias para detectar assinaturas de seleção usando NGS;
3. Identificar assinaturas de seleção entre tipos biológicos (leite x carne x duplo propósito) and subspecies (*Bos primigenius taurus* X *Bos primigenius indicus*).

Edição do genoma (Genome editing)

- Maior precisão para modificar o genome
 - Nuclease quebra a fita dupla de DNA em lugar pré-determinado (direcionado por um RNA guia)
 - Quebra pode ser reparada por homologia direta (HDR) onde uma parte da fita de DNA é substituída por uma sequência desejada (pode ser mudança em um único nucleotídeo)



nature
biotechnology

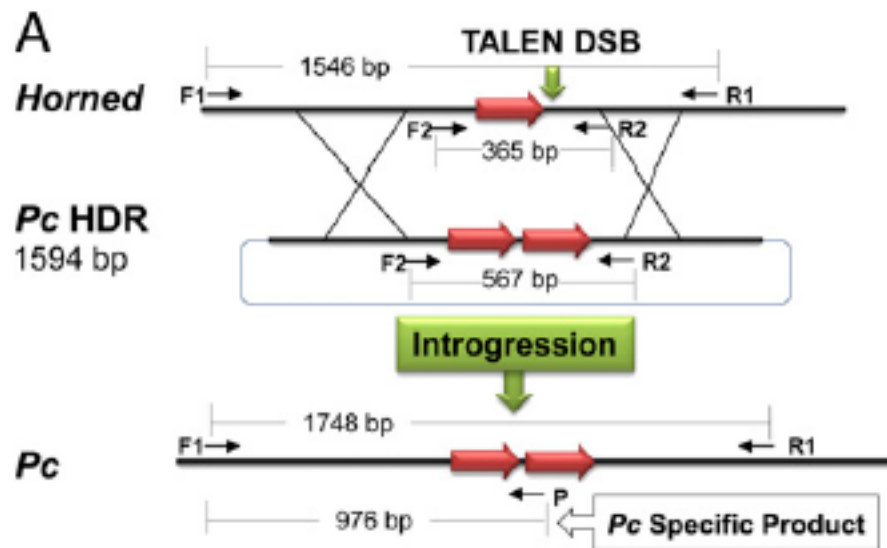
REVIEW

CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes

Jeffrey D Sander^{1,2} & J Keith Joung^{1,2}

Edição do genoma para ausência do chifres em gado de leite

- Sequência do gene mocho (Polled) de raças de corte mochas para raças de leite



Efficient nonmeiotic allele introgression in livestock using custom endonucleases

Wenfeng Tan^{a,b,1}, Daniel F. Carlson^{a,1}, Cheryl A. Lancto^c, John R. Garbe^d, Dennis A. Webster^c, Perry B. Hackett^{b,c,e}, and Scott C. Fahnenkrug^{a,b,c,2}

^aDepartment of Animal Science, University of Minnesota, Saint Paul, MN 55108; ^bCenter for Genome Engineering, ^cResearch Information Support Systems Program, Minnesota Supercomputing Institute, and ^dDepartment of Genetics, Cell Biology and Development, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455; and ^eRecombinetics, Inc., Saint Paul, MN 55114

Edited by R. Michael Roberts, University of Missouri-Columbia, Columbia, MO, and approved August 13, 2013 (received for review June 3, 2013)

Edição do genoma para melhoria da qualidade do leite

- Cis-9, trans-11 Ácido Linoléico Conjugado (CLA) - anticarcinogênico e antiteratogênico
 - Variação entre raças
 - Polimorfismo no gene SCD1 - C > T no exon 5 resultando em Alanina > Valina
 - Variante V = aumenta proporção de Cis-9, trans-11 na gordura do leite

Metilação (Epigenética)

- A metilação (adição de um grupo metil no carbono 5 da citosina) leva à modificações do DNA de muitas espécies;
- Metilação do DNA é uma dos principais fenômenos epigenéticos;
- Mecanismos epigenéticos, como a metilação, influenciam a expressão dos genes, sem alterar a sequência de DNA, com papel importante na saúde e em características de importância econômica;

Do little embryos make big decisions? How maternal dietary protein restriction can permanently change an embryo's potential, affecting adult health

Tom P. Fleming^{A,F}, Adam J. Watkins^{A,E}, Congshan Sun^{A,C},
Miguel A. Velazquez^{A,D}, Neil R. Smyth^A and Judith J. Eckert^B

Embryos, DOHaD and David Barker

T. P. Fleming^{1*}, M. A. Velazquez^{1,†} and J. J. Eckert²

BIOLOGY OF REPRODUCTION **71**, 1046–1054 (2004)
Published online before print 23 June 2004.
DOI 10.1095/biolreprod.104.030957



healthcare



Commentary

From Embryos to Adults: A DOHaD Perspective on In Vitro Fertilization and Other Assisted Reproductive Technologies

Sky Feuer and Paolo Rinaudo *

Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California at San Francisco,

Minireview

The Embryo and Its Future¹

Diabetes Volume 63, October 2014

Miaoxin Chen,^{1,2,3} Linda Wu,¹ Junli Zhao,^{1,4} Fang Wu,^{3,5} Michael J. Davies,¹ Gary A. Wittert,³
Robert J. Norman,¹ Rebecca L. Robker,¹ and Leonie K. Heilbronn^{1,3}

Altered Glucose Metabolism in Mouse and Humans Conceived by IVF

Diabetes 2014;63:3189–3198 | DOI: 10.2337/db14-0103

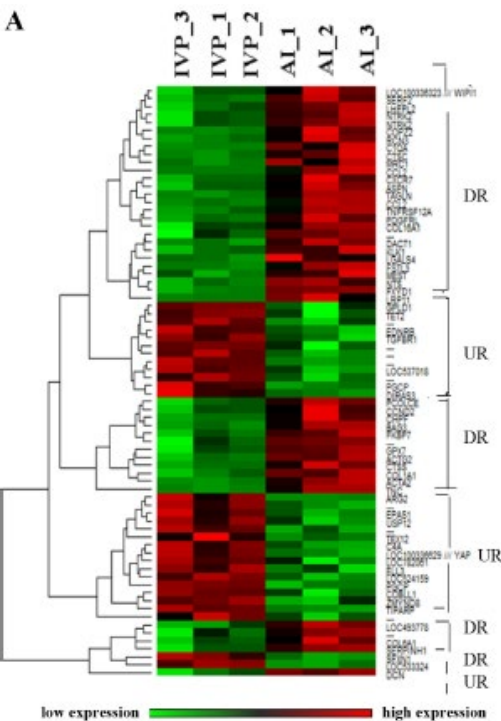
SEMINARS IN REPRODUCTIVE MEDICINE/VOLUME 27, NUMBER 5 2009

Assisted Reproductive Technology, Epigenetics, and Long-Term Health: A Developmental Time Bomb Still Ticking

Kristen S. Grace, M.D., Ph.D.,¹ and Kevin D. Sinclair, Ph.D.²

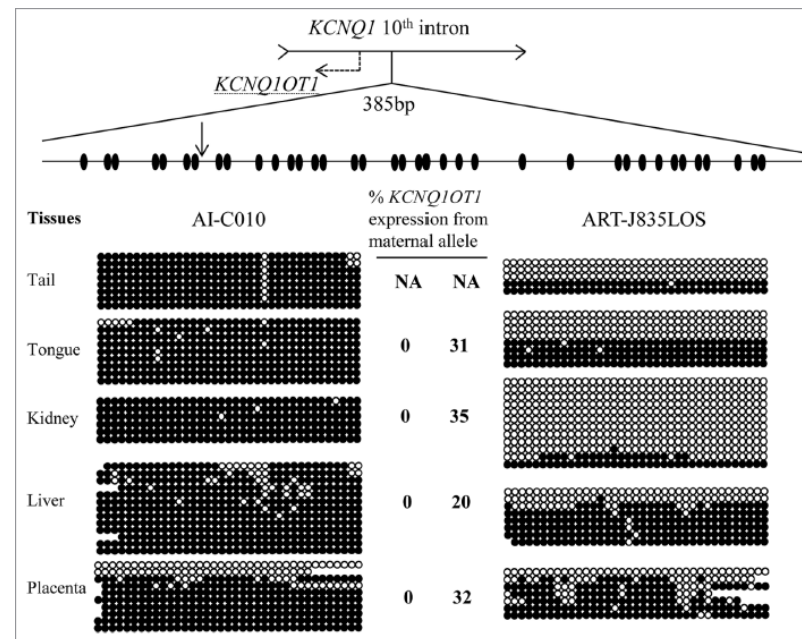
FIV está associada à desordens epigenéticas

- Modificações epigenéticas em fetos FIV in
 - Expressão anormal de imprinted e non-imprinted genes
 - Perda de metilação/ padrões de imprinting (humanos e bovinos)

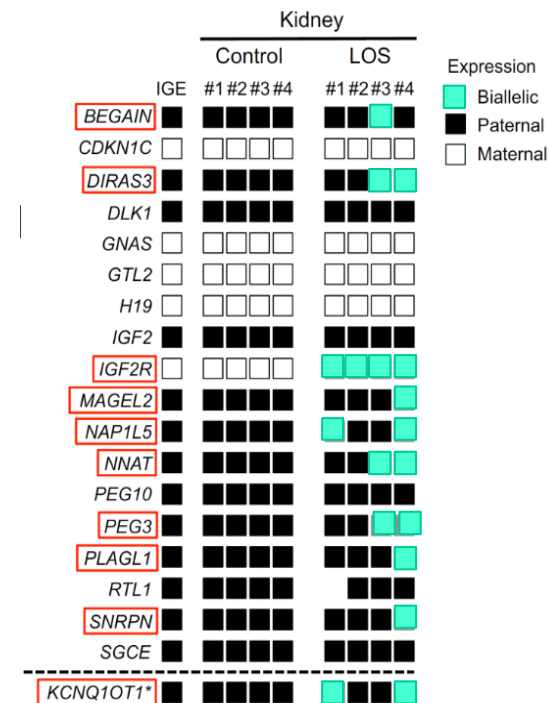


Placental transcriptome
(IVP vs AI)

Salilew-Wondim et al, Physiol
Genomics 2013



Loss of methylation of KvDMR1 on the maternal allele
Chen et al, Epigenetics 2013



Allele specific expression analysis of
imprinted genes in fetal kidney Chen
et al, PNAS 2015



J. Dairy Sci. 100:5899–5908

<https://doi.org/10.3168/jds.2016-12539>

© American Dairy Science Association®, 2017.

Postnatal phenotype of dairy cows is altered by in vitro embryo production using reverse X-sorted semen

Luiz G. B. Siqueira,*† Serdal Dikmen,‡ M. Sofia Ortega,* and Peter J. Hansen*¹

*Department of Animal Sciences, D.H. Barron Reproductive and Perinatal Biology Research Program, and Genetics Institute, University of Florida, Gainesville 32611-0910

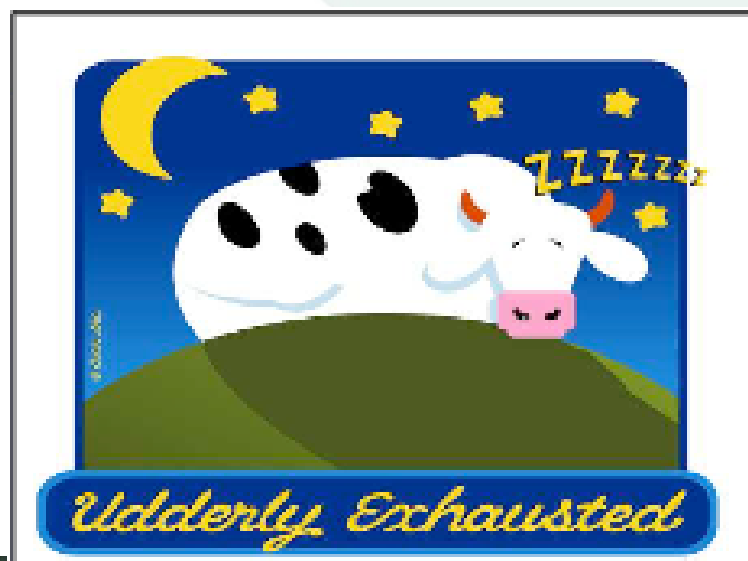
†Embrapa Gado de Leite, Juiz de Fora, MG, Brazil 36038-330

‡Department of Animal Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Uludag University, Bursa, 16059, Turkey



Conclusões

- Tecnologias reprodutivas e genômicas high-throughput têm, e terão, efeitos impactantes nas práticas de seleção de animais domésticos;
- Avanços nas tecnologias reprodutivas, nas "ômicas" e modificações genéticas estão sendo obtidos rapidamente e a implementação dessas tecnologias afetarão a diversidade genética dos animais e os ganhos econômicos por meio do melhoramento genético;
- No entanto, o uso de certas tecnologias deve ser considerado com cuidado, não somente pelas implicações na diversidade genética, mas também na aceitação do seu uso pela sociedade.



Marcos Vinicius Barbosa da Silva
marcos.vb.silva@embrapa.br