

Port v

Implantação dos Marcadores de DNA para Produzir DEPs Genomicamente Avançados em Gado Nelore

Raysildo Barbosa Lôbo¹, Donald Nkrumah², Daniela do Amaral Grossi³, Priscila Sales de Barros⁴ Pablo Paiva⁵, Luiz Antônio Framatino Bezerra⁶, Henrique Nunes de Oliveira⁷ & Marcos Vinicius Barbosa da Silva⁸

¹Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP e Associação Nacional de Criadores e Pesquisadores (ANCP). ²Pfizer Animal Genetics – Kalamazoo, MI, USA, donald.nkrumah@pfizer.com. ³Associação Nacional de Criadores e Pesquisadores (ANCP) – Ribeirão Preto, SP, BR pesquisa@ancp.org.br. ⁴Pfizer Animal Genetics, São Paulo, SP, BR, priscila.barros@pfizer.com. ⁵Pfizer Saúde Animal, São Paulo, SP, BR, pablo.paiva@pfizer.com. ⁶Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, BR, lafheber@genbov.fmrp.usp.br. ⁷Universidade Estadual Paulista (UNESP), Jaboticabal, SP, BR, hnunes@fcav.unesp.br. ⁸Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), Juiz de Fora, MG, BR, marcos@cnpq.embrapa.br. CORRESPONDÊNCIA: R.B. LÔBO [raysildo@ancp.org.br - TEL: +55 (16) 9796-5715 - FAX: +55 (16) 3877-3260], Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP e Associação Nacional de Criadores e Pesquisadores (ANCP), Rua João Godoy, 463 - Jardim América - Ribeirão Preto, SP, BR, CEP: 14020-230.

RESUMO

Histórico: O sequenciamento e publicação do genoma do gado e a identificação dos marcadores moleculares de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) forneceram novas ferramentas para avaliação genética de animais e seleção genômica avançada. Essas novas ferramentas visam aumentar a precisão e o escopo da seleção, reduzindo o intervalo de geração. O objetivo desse estudo foi avaliar o melhoramento da precisão causada pelo uso de informações genômicas (Clarifide® - Pfizer) na avaliação genética de gado Nelore brasileiro.

Revisão: A aplicação de estudos de associação no âmbito dos genomas (GWAS) é reconhecida como um dos métodos mais práticos para o melhoramento genético [4, 9]. A seleção genômica é talvez mais adequada para o melhoramento dos traços com baixa herdabilidade no gado zebu. O principal interesse na genômica pecuária é avaliar os efeitos de todos os marcadores no chip, executar a validação cruzada para determinar a precisão, e aplicar as informações resultantes em GWAS individualmente [9] ou em combinação com o teste do touro e dados de avaliação genética com base na linhagem [8, 14]. O custo de genotipagem de SNP50K limita a aplicação comercial do GWAS baseada em todos os SNPs no chip. Contudo, a previsibilidade e precisão pertinentes podem ser obtidas em GWAS usando um teste que contém um subconjunto prognosticador de marcadores idealmente selecionados, em oposição a todos os SNPs no chip. A melhor forma de integrar as informações genômicas em programas de melhoramento genético é inclui-las nas avaliações genéticas tradicionais. Este método combina diferenças de progenitura tradicionais esperadas com base no fenótipo e linhagem com os valores de criação genômica baseados nos marcadores. Incluindo as diferentes fontes de informações para um modelo de avaliação genética de traços múltiplos [10], para seleção de gado leiteiro da criação interna, está funcionando com excelentes resultados. Contudo, devido à ampla diversidade genética das raças zebu, o painel de alta densidade usado para seleção genômica no gado leiteiro (disposição [array] Illumina Bovine SNP50) parece insuficiente para previsões genômicas entre raças e seleção no gado de corte [10]. Hoje existe apenas uma painel SNP específico para a raça e prognósticos genômicos desenvolvidos usando animais entre toda a população da raça Nelore (www.pfizersaudeanimal.com), que possibilita seleção genomicamente avançada. Os perfis genômicos são uma forma de reforçar nossas atuais ferramentas de seleção para obter prognósticos mais precisos para animais mais jovens [11].

Material e Métodos: Analisamos a idade na primeira cria (AFC), produtividade acumulada (ACP), estabilidade (STAY) e gestação de novilhas em 30 meses (HP30) no gado Nelore ajustando dois diferentes modelos de animais: 1) um modelo tradicional de traço único e 2) um modelo de dois traços onde o valor genômico de criação ou prognóstico do valor molecular (MVP) foi incluído como um traço correlato. Todas as análises do modelo misto foram executadas usando o software estatístico ASREML 3.0 [3].

Resultados: A correlação genética avalia entre AFC, ACP, STAY, HP30 e os respectivos MVPs na faixa de 0.29 a 0.46. os resultados também mostraram um aumento de 56%, 36%, 62% e 19% na precisão avaliada de AFC, ACP, STAY e HP30 onde as informações MVP foram incluídas no modelo animal.

Conclusão: Dependendo do traço, a integração das informações MVP em avaliação genética resultou em uma maior precisão de 19 a 62% comparado com a precisão da avaliação genética tradicional. GE-EPD será uma ferramenta efetiva para possibilitar aprimoramento genético mais rápido através da seleção mais segura de animais jovens.

Palavras-chave: Marcadores de DNA, EDPDs de genômica avançada, Avaliação Genética, Seleção Genômica, Gado Nelore, SNP

SP 5427
P. 172

I. INTRODUÇÃO
II. MATERIAL E MÉTODOS
III. RESULTADOS
IV. DISCUSSÃO
V. CONCLUSÕES

I. INTRODUÇÃO

Programas de avaliação genética têm aumentado consideravelmente a produtividade de animais e a qualidade, bem como os produtos de corte em todo o mundo. No Brasil, houve uma considerável tendência genética positiva nos traços de interesse em gado de corte [10]. Contudo, este processo genético pode ser maximizado se os melhores animais forem identificados no início da vida e propagado de forma mais agressiva.

Depois da descoberta dos marcadores moleculares de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) e publicação de genomas do gado, novos métodos foram propostos para avaliação genética a fim de aumentar a precisão dos valores estimados da criação e reduzir o tempo necessário para avaliação segura dos animais (isto é, diminuir o intervalo de geração e aumentar o progresso genético). O processo de usar informações genômicas para assistir na seleção animal é denominado seleção genômica avançada.

A seleção genômica avançada no gado de corte está funcionando com excelentes resultados. Contudo, devido à ampla diversidade genética das raças Zebus, e considerando a influência das raças Taurus, o painel usado para seleção genômica no gado de corte (ordenamento [array] Illumina Bovine SNP50) parece insuficiente para previsões genômicas entre raças e seleção no gado de zebu [10]. Apesar de ser menos informativos para as raças zebus, recentes esforços têm provado que é possível usar o SNP50K para previsões e seleção efetivas de genômica avançada. Portanto, um painel SNP específico da raça e prognósticos genômicos foram desenvolvidos pela Pfizer, e que possibilita seleção genomicamente avançada sobre o gado Nellore.

No presente estudo, propomos um método para avaliar o melhoramento na precisão da integração das informações genômicas (Clarifide® - Pfizer) na avaliação genética do gado Nellore.

II. MATERIAL E MÉTODOS

Os dados fenotípicos foram coletados de animais Nellore pertencentes às fazendas que participam do Programa de Avaliação Genética Nellore coordenado pela Associação Nacional dos Criadores e Pesquisadores – ANCP). Os traços incluídos nessas análises foram: idade na primeira cria (AFC), produtividade acumulada (ACP), estabilidade (STAY) e gestação de novilhas em 30 meses (HP30). Os prognósticos de valor molecular (MVP) para cada traço (MVP_{AFC}, MVP_{ACP}, MVP_{STAY}, MVP_{HP30}) foram determinados das equações de previsão de Clarifide (Clarifide é marca registrada da Pfizer Animal Health) desenvolvida especificamente para o gado Nellore.

A AFC é uma medida da idade de entrada das novilhas no sistema de produção de gado de corte. Esse é um traço facilmente medido e que pode ser usado como critério de seleção para desempenho reprodutivo expresso mais cedo. ACP é um índice que avalia a produtividade das fêmeas, considerando o peso da prole no desmame e o número de prole produzida. O ACP depende diretamente da idade na primeira cria, os intervalos entre crias e duração da hora em que a vaca permanece no rebanho. A ACP expressa a habilidade de conceber e dar cria regularmente, começar a produção no início da vida, e desmamar crias mais pesadas [6]. STAY é um traço que tem grande impacto sobre os custos da produção de gado corte porque está diretamente relacionado à habilidade da vaca para produzir um número de crias sobre um determinado período de tempo [1], e a necessidade de recursos a serem usados para produzir fêmeas de reposição. HP30 quantifica a probabilidade de concepção bem sucedida e cria por volta dos 30 meses de idade.

A melhor forma de implementar as informações genômicas em programas de criação é simplesmente integrar as previsões genômicas na avaliação genética tradicional. Usando esse método, as diferenças tradicionais esperadas da progenitura baseadas nas informações fenotípicas e de linhagem são combinadas com as previsões genômicas baseada em marcadores. Outro método é incluir as duas fontes de informação em um modelo de avaliação genética de traço múltiplo [10].

Analizamos os traços reprodutivos no gado Nellore com dois modelos diferentes de animais. O modelo tradicional de traço único e o modelo de dois traços onde o MVP foi ajustado como um traço correlato foram analisados. O modelo linear misto usado para avaliar as variações e covariações genéticas do MVP, valores de criação e respectiva precisão é descrito em [8]. Todos os modelos mistos foram executados usando o software estatístico ASREML 3.0 [3] ajustando um modelo animal similar à base usada na Avaliação Genética Brasil Nellore para todos os traços analisados. Os modelos do MVP incluíram apenas a média global. Analizamos 813 animais com MVP para todos os traços avaliados. Os dados disponíveis para cada traço são descritos na Tabela 1.

As precisões avaliadas de DEP a partir das análises com e sem informações MVP foram comparadas para calcular o aumento na precisão causada pela inclusão do MVP na avaliação genética de animais para esses traços.

Tabela 1. Descrição dos dados usados para avaliar os componentes da variação e diferença esperada da progenitura de genômica avançada para idade na primeira cria (AFC), produtividade acumulada (ACP) estabilidade (STAY) e gestação de novilhas em 30 meses (HP30)

Traço	N	Fenótipo	MVP
AFC	18462	18457	813
ACP	10325	9837	813
STAY	17218	16694	813
HP30	4014	3760	813

III. RESULTADOS

Valores médios, desvios padrões, mínimos e máximos para AFC, ACP, STAY, HP30 e respectivos MVPs são fornecidos na Tabela 2.

Tabela 2. Médias, desvios padrões (SD) e valores mínimo (Mín) e máximo (Máx) para idade na primeira cria (AFC), produtividade acumulada (ACP), estabilidade (STAY) e gestação de novilhas em 30 meses (HP30) e respectivas previsões moleculares (MVP)

Traço	N	Mín	Máx	Média±SD
AFC _(meses)	18457	21.00	49.00	35.80±5.59
MVP _{AFC(months)}	813	-2.21	1.28	-0.33±0.55
ACP _(quilogramas)	9837	55.00	264.00	150.99±29.87
MVP _{ACP(kilogramas)}	813	-5.48	12.01	1.51±3.03
STAY _(probabilidade)	16694	0.00	1.00	0.43±0.50
MVP _{STAY(probabilidade)}	813	46.96	63.74	53.40±3.00
HP30 _(probabilidade)	3760	0.00	1.00	0.26±0.44
MVP _{HP30(probabilidade)}	813	43.81	58.68	49.42±2.59

As herdabilidades estimadas para AFC, ACP, STAY e HP30 foram 0.11, 0.20, 0.12 e 0.24, respectivamente e para MVP_{AFC}, MVP_{ACP}, MVP_{STAY} e MVP_{HP30} as herdabilidades na faixa de 0.95 a 0.98. A correlação genética estimada entre AFC, ACP, STAY, HP30 e respectivo MVPs ficou na faixa de 0.29 a 0.46.

A diferença entre a média de GE-EPD e a média do EPD tradicional ficou na faixa de 1 a 11%. Essa variação ocorre porque MVP é a nova informação que pode deslocar para cima ou para baixo a EPD tradicional. Contudo, as estimativas de GE-EPD são em média mais precisas do que a EPD tradicional (Tabela 3).

A Tabela 3. mostra o aumento de precisão para todos os traços quando as informações MVP foram incluídas na avaliação genética.

Tabela 3. Precisão média da diferença de progenitura esperada, avaliada na análise sem usar previsões Clarifide (sem MVP) e considerando as previsões do valor (com MVP) no modelo para idade na primeira cria (AFC), produtividade acumulada (ACP), estabilidade (STAY) e gestação de novilhas em 30 meses (HP30)

Traço	Precisão média ^a		Aumento	
	Sem MVP	Com MVP	Diferença	(%) ^b
AFC	0.16	0.25	0.09	56
ACP	0.14	0.19	0.05	36
STAY	0.13	0.21	0.08	62
HP30	0.16	0.19	0.03	19

^a Precisão da Beef Improvement Federation (BIF); ^b Aumento observado pela inclusão do valor molecular previsto (MVP) em avaliação genética de animais.

IV. DISCUSSÃO

As médias observadas são similares às relatadas para a raça Nellore [7], mostrando que o arquivo de dados analisado é representativo da raça no Brasil.

As herdabilidades avaliadas são consistentes com as anteriormente relatadas para o gado Nellore [5, 14], exceto para HP30 onde [2, 12] relatou grandes herdabilidades. Contudo, os dados usados foram menores do que os considerados por [2, 12]. Apesar das grandes estimativas de herdabilidade MVP, esses dados eram esperados, uma vez que os MVPs são a soma dos efeitos genéticos aditivos presentes no painel Clarifide® e devem ter um menor componente de variação ambiental.

Considerando que as herdabilidades representam a correlação entre os valores de raça estimados e os fenótipos e que a correlação genética MVP com o fenótipo (de 0.29 a 0.46) são maiores do que as herdabilidades estimadas (de 0.11 a 0.24), podemos resumir que GE-EPD são mais correlatos com o fenótipo do que o EPD tradicional. Isso resultará em maior resposta para seleção e conseqüentemente maior ganho genético por geração quando usado GE-EPD como um critério de seleção.

O aumento da precisão observado nessa pesquisa (Tabela 3) é similar aos aumentos relatados por [8] em traços de marmoreio da carcaça do gado Angus que encontraram um aumento de precisão na faixa dos 36 a 85%. Deve-se reconhecer desses resultados que o uso das Clarifide® pode fornecer EPDs mais precisos para esses traços.

V. CONCLUSÕES

Dependendo do traço, a integração das informações MVP na avaliação genética resultou em maior precisão de 19 a 62% comparado com a precisão da avaliação genética tradicional. O GE-EPD será uma ferramenta efetiva para possibilitar melhoramento genético mais rápido através de seleção mais segura de animais jovens.

Agradecimentos: O projeto para descoberta e validação dos marcadores moleculares (Clarifide®) foi desenvolvido por pesquisadores brasileiros e estrangeiros e a Pfizer Animal Genetics usando gado Nelore de criadores brasileiros. Queremos agradecer À Associação Nacional de Criadores e Pesquisadores (ANCP), a Pfizer e criadores pelo fornecimento dos dados usados nesse estudo, bem como a CTAG pelo apoio à análise.

REFERÊNCIAS

- 1 Buzanskas M.E., Grossi D.A., Baldi F., Barrozo D., Silva L.O.C., Torres Júnior R.A.A., Munari D.P. & Alencar M.M. 2010. Genetic associations between stayability and reproductive and growth traits in Canchim beef cattle. *Livestock Science*. 132: 107-112.
- 2 Eler J.P., Silva J.A., Ferraz J.B., Dias F., Oliveira H.N., Evans J.L. & Golden B.L. 2002. Genetic evaluation of the probability at 14 months for Nelore heifers. *Journal of Animal Science*. 80(4): 951-954.
- 3 Gilmour A.R., Gogel B.J., Cullis B.R. & Thompson R. 2009. ASReml User Guide Release 3.0 VSN International Ltd, Hemel Hempstead, HP1 1ES, UK. [Available at: <<http://www.vsn.co.uk>>].
- 4 Goddard M.E., & Hayes B.J. 2007. Genomic selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*. 124(6): 323-330.
- 5 Grossi D.A., Frizzas O.G., Paz C.C.P., Bezerra L.A.F., Lôbo R.B., Oliveira J.A. & Munari D.P. 2008. Genetic associations between accumulated productivity, and reproductive and growth traits in Nelore cattle. *Livestock Science*. 117: 139-146.
- 6 Lôbo R.B., Bezerra L.A.F., Oliveira H.N., Garnerio A.V., Schwengber E.B. & Marcondes C.R. 2000. Avaliação genética de animais jovens, touros e matrizes: *Sumário ANCP*. Ribeirão Preto, SP, Brasil. p.90.
- 7 Lôbo R.B., Bezerra L.A.F., Vozzi P.A., Magnabosco C.U., Albuquerque L.G., Sainz R.D., Bergamann J.A.G., Faria C.U. & Oliveira H.N. 2011. Avaliação genética de touros das raças Nelore, Guzerá, Brahman e Tabapuá: *Sumário ANCP* (Ribeirão Preto, Brasil) p.136.
- 8 MacNeil, M.D., Nkrumah J.D., Woodward B.W. & Northcutt S.L. 2010. Genetic evaluation of Angus cattle for carcass marbling using ultrasound and genomic indicators. *Journal of Animal Science*. 88 (2):517-22.
- 9 Meuwissen T.H., Hayes B.J. & Goddard M. E. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*. 157(4): 1819-1829.
- 10 Miller S. 2010. Genetic improvement of beef cattle through opportunities in genomics. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 39 (Suppl 1): 247-255.
- 11 Northcutt S.L. 2010. Implementation and deployment of genomically enhanced EPDS: challenges and opportunities. In: *Proceedings of the Beef improvement federation: Research Symposium & Annual Meeting* (Columbia, Missouri). [Fonte: <http://www.bifconference.com/bif2010/documents/07_northcutt_sally.pdf>].
- 12 Shiotsuki L., Silva J.A. II V. & Albuquerque L.G. 2009. Associação genética da prenhez aos 16 meses com o peso à desmama e o ganho de peso em animais da raça Nelore. *Revista Brasileira de Zootecnia*. 38: 1211-1217.
- 13 Van Mellis M.H., Eler J.P., Oliveira H.N., Rosa G.J.M., Silva J.A. II V., Ferraz J.B.S. & Pereira E. 2007. Study of stayability in Nelore cows using a threshold model. *Journal of Animal Science*. 85(7): 1780-1786.
- 14 VanRaden P.M., Van Tassel C.P., Wiggans G.R., Sonstegard T.S., Schnabel R.D., Taylor J.F. & Schenkel F.S. 2009. Invited Review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *Journal of Dairy Science*. 92(1): 16-24.