

Plodnost mléčných plemen skotu po 12 letech genomické selekce:

Zkušenosti, aktuální postupy a vývoj do budoucna

John B. Cole

**Animal Genomics and
Improvement Laboratory
USDA, ARS
Beltsville, MD 20705-235**

Peter J. Hansen

**Department of Animal Sciences
University of Florida
Gainesville, FL 32611-0920**

Upraveno z originálu:

- volný překlad:

Ing. Mirek Novotný, Ph.D.

- odborný konzultant:

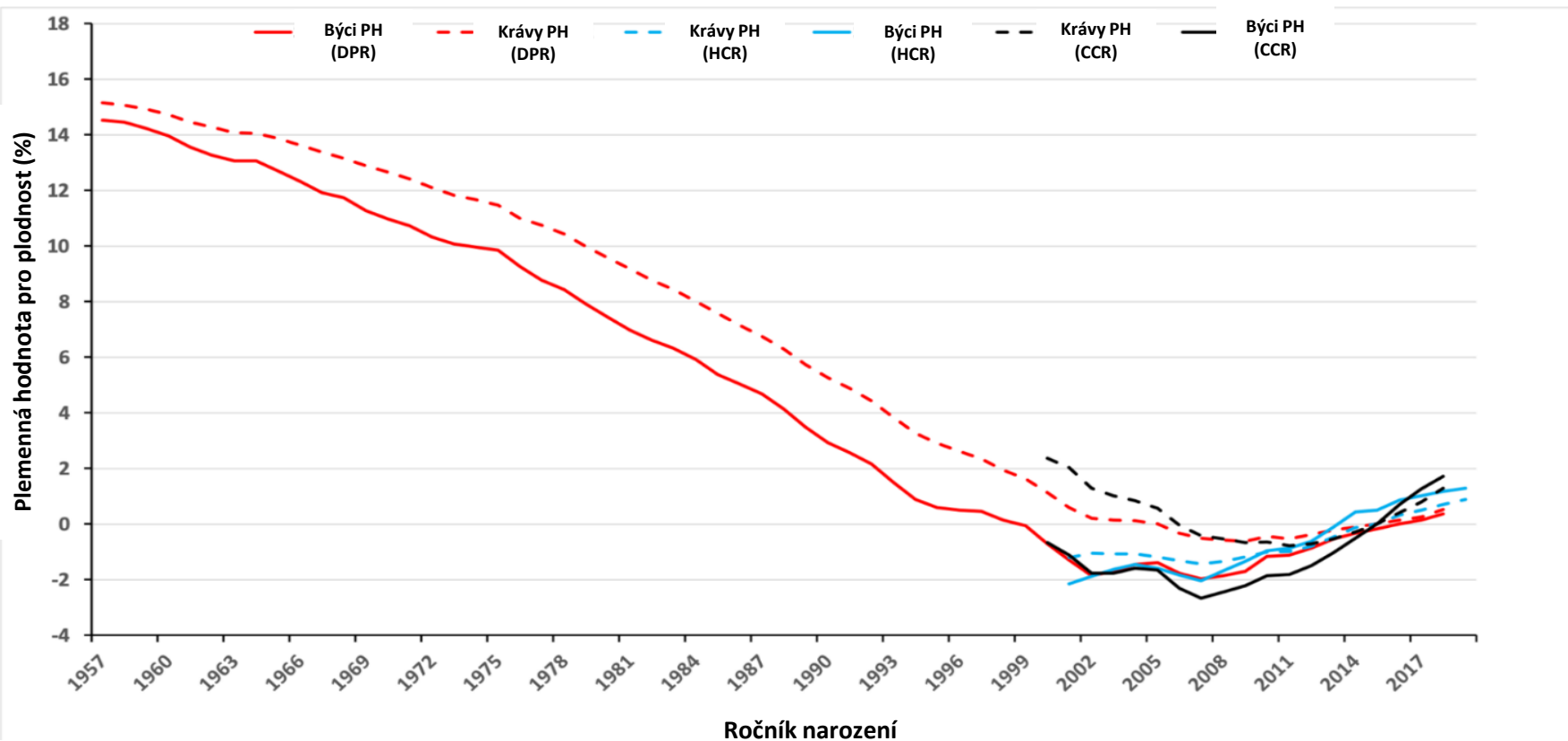
doc. Ing. Jan Nevorál, Ph.D.



Nejpodstatnější poznatky k zopakování úvodem:

- Genomická selekce se stala klíčovým postupem k obrácení negativního trendu plodnosti u holštýnských krav. Ta se v posledních letech pomalu ale stabilně zlepšuje.
- Na úrovni vašeho stáda můžete zlepšovat plodnost krav používáním nejlepších genomických býků pro vlastnosti plodnosti a pozitivní změny dosáhnete již za jednu generaci.
- Stále lepší cenová dostupnost genotypování high-density čipem a znalost celé sekvence genomu pomohly identifikovat geny s významným vlivem na plodnost a umožnily novou diskusi o biologii geneze gamet, plodnosti a budoucích trendech.
- Pokračující rozvoj reprodukčních technologií jako jsou sexované sperma, OPU (aspirace oocytů) a ET poskytly chovatelům nové postupy k zvýšení genetického zisku ve stádě.
- Z druhé strany se na zlepšení podílejí stále širěji používané systémy pro moderní management reprodukce – metody načasování inseminace, stále širší uplatnění technických pomůcek sensorového typu. Vše v součtu přispívá k zlepšujícím se parametrům plodnosti stád a zlepšuje ekonomickou rentabilitu

Trendy u vlastností plodnosti u HF plemene v USA



Aktuální způsoby hodnocení plodnosti dcer?



PH DPR (Daughter Pregnancy Rate):

Procento krav, které zabřezly za období posledních 21 dní ze všech plemenic, které byly za téže dobu inseminovány či byly vhodné k inseminaci.

Ranost otelení jalovic:

- Věk při prvním otelení

Zabřezávání jalovic (HCR):

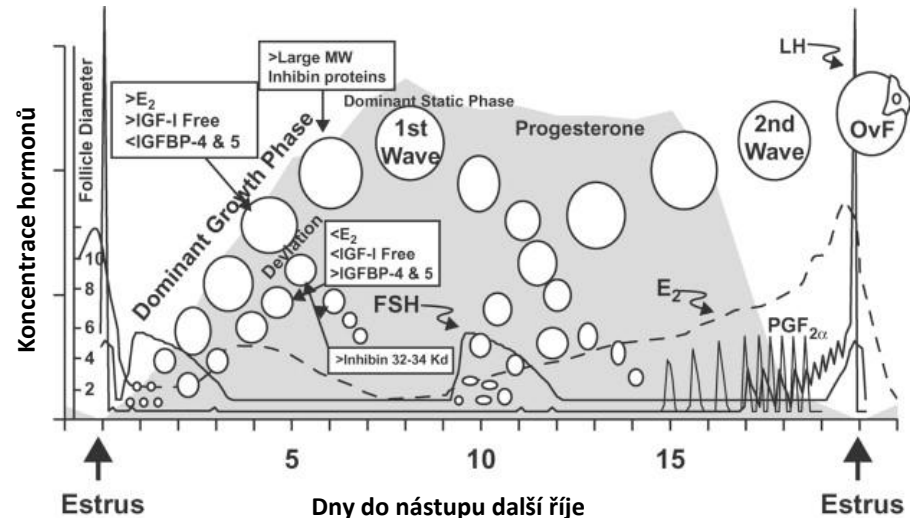
- Schopnost jalovic zabřeznout – procento březích z inseminovaných, podle pořadí inseminace.

Zabřezávání krav (CCR):

- Schopnost krav zabřeznout – procento březích z inseminovaných, podle pořadí inseminace.

Je současné hodnocení plodnosti dostatečně přesné?

- Existují další snadno měřitelné vlastnosti...
- Ale pro jejich nízkou dědivost nejsou vhodné pro hodnocení biologické stránky plodnosti
- Alternativní varianty?
 - Hladina progesteronu v mléce
 - Detekce PAG* (glykoproteiny spojené s březostí)
 - Anti-Müllerian hormon



Zdroj: Moore and Thatcher (2006; PMID: 16537958)

** Pozn. překladatele: Vrchol přichází až s dozráváním placenty (produkce placentou), takže lze použít jako pozdní marker pro potvrzení březosti, ne však jako časný marker, detekce s odpovídající jistotou přichází se zpožděním (plemenice se přeběhne dříve, než by to chovatel poznal podle PAG).*

Schéma genetické selekce se nezměnilo...

$$\Delta G_{\text{year}} = \frac{\sqrt{\text{reliability}} \times \text{selection intensity} \times \sqrt{\text{genetic variance}}}{\text{generation interval}}$$

- ΔG = roční genetický zisk
- Reliability = spolehlivost - jaká je výše jistoty konkrétní plemenné hodnoty (s genomikou ↑)
- Selection Intensity = jako moc selektivní jsme při volbě připářované dvojice (možný vliv managementu ↑)
- Genetic Variance = míra genetické variace v populaci, ze které selektujeme (v zásadě bez našeho vlivu)
- Generation Interval = časový úsek mezi 2 generacemi v reprodukci (s genomikou ↓)

Faktorů s vlivem na měřený fenotypový projev je u plodnosti mnoho..

$$P = G + E$$

Genetika (G)

- Additivní efekty
- Efekty dominance
- Efekt epistáze

Vnější prostředí (E)

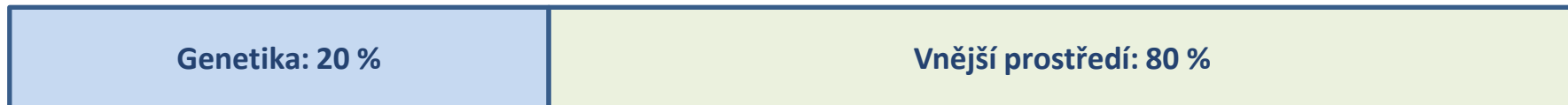
- Ustájení
- Klima
- Další (i neznámé)

Co ještě víme o interakci G×E?

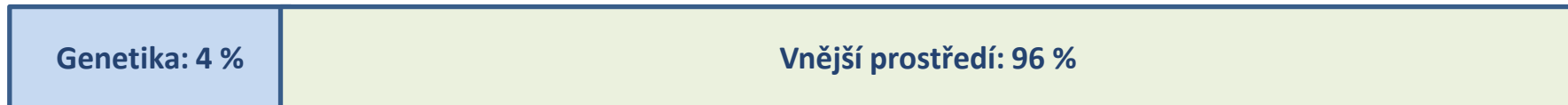
Vliv jednotlivých efektů na plodnost je obecně malý (e.g., Wright and VanRaden, 2015), ale Tiezzi et al. (2017, PMID: 28109596) předpokládají že v součtu mají vliv na přesnost našeho hodnocení.

Příklady fenotypické variance:

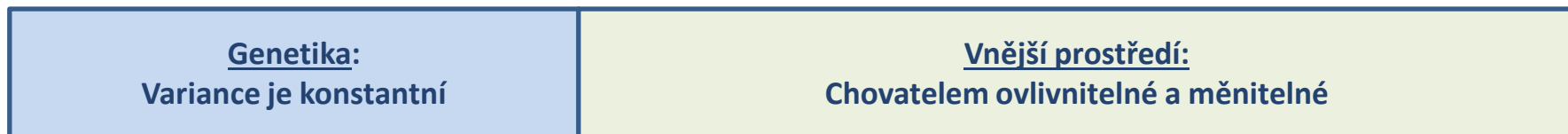
PH pro kg tuku ($h^2 = 0.20$)



DPR (zabřezávání dcer v úseku 21 dní) ($h^2 = 0.04$)



Kdo má na co vliv?



Jak náš letitý pohled na toto změnila genomika?

Jak funguje genomika?

- Učili nás, že máme selektovat na vlastnosti s vyšší dědivostí a ty s nízkou se máme snažit řešit managementem stáda...
- Genomika ale umožnila efektivní selekci i pro vlastnosti s nízkou dědivostí a navíc rychleji a v rannějším věku.
 - Např. vlastnosti plodnosti získaly díky genomickému hodnocení v průměru o ~20 % vyšší hodnoty h^2
- A nyní máme již v USA cca ~3.5 milionu genotypovaných krav v národní databázi!



Zdroj: Zoetis.

Přínos genotypizace jedince (SNP) je u různých vlastností různý...



Informace z původu jedince jsou v systému OPH v průměru ekvivalentní cca **-7** dcerám, od kterých již máme výsledky z v KU.



Přínos SNP např. u vlastnosti PH pro kg bílkoviny ($h^2=0.30$) je jako bychom získali informace z KU od cca **-32** dalších dcer.

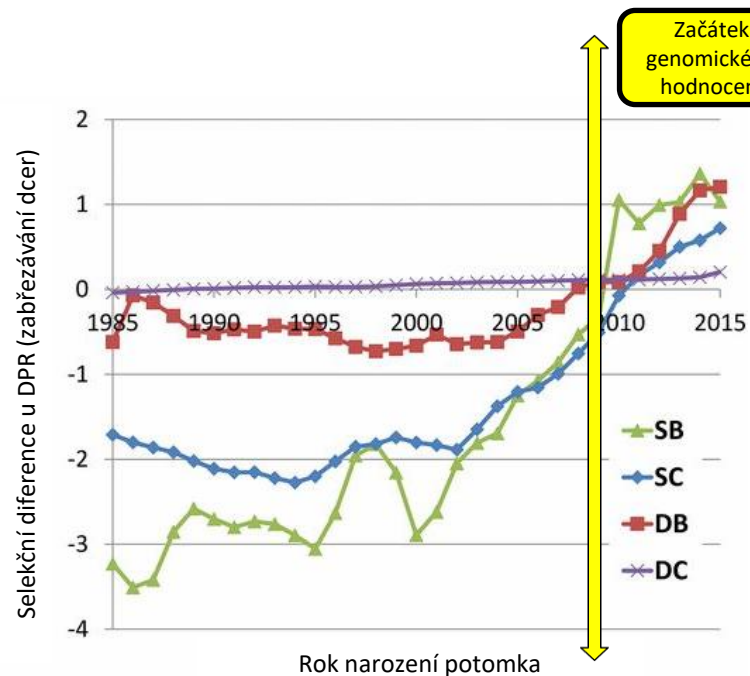
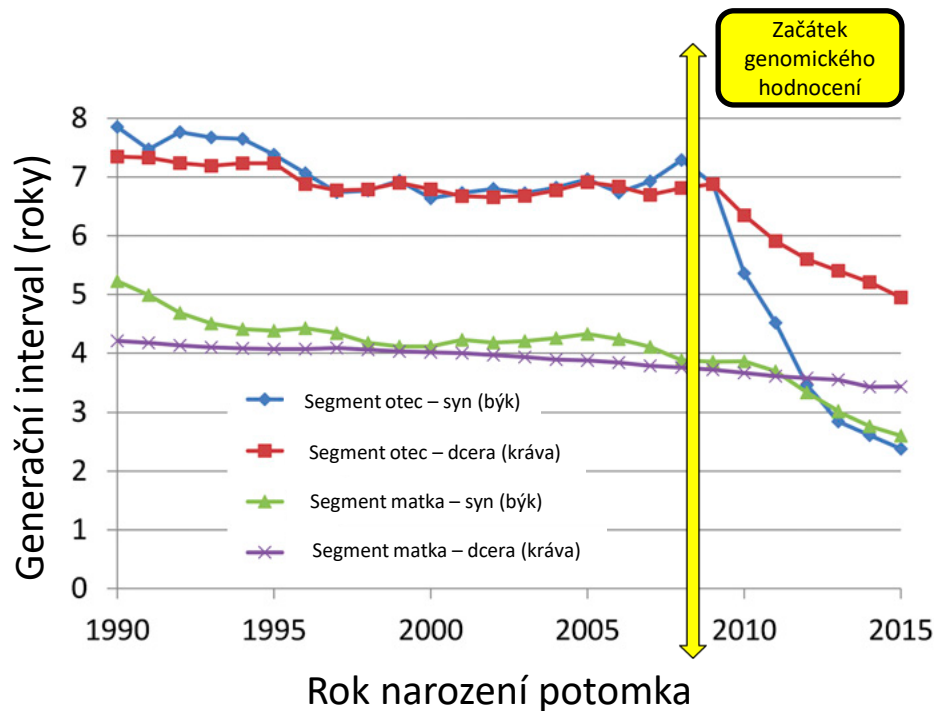


Přínos genotypizace jedince (SNP) je u různých vlastností různý...



U vlastnosti s nízkou dědivostí, jako je např. DPR (zabřezávání dcer) ($h^2=0.04$), je to ale ekvivalent cca **~181** dalších dcer v KU.

Víme, že genomická selekce nese ovoce!



Zdroj: García-Ruiz et al. (2016; PMID: 27354521)

Jdeme správným směrem?



J. Dairy Sci. 100:3725–3734
<https://doi.org/10.3168/jds.2016-12260>
© American Dairy Science Association®, 2017.

Association of single nucleotide polymorphisms in candidate genes previously related to genetic variation in fertility with phenotypic measurements of reproductive function in Holstein cows

M. Sofia Ortega,* Anna C. Denicol,*¹ John B. Cole,† Daniel J. Null,‡ Jeremy F. Taylor,‡ Robert D. Schnabel,‡§ and Peter J. Hansen*²

Krávy s PH pro DPR > 1 (n = 1,285) mají vyšší březost po 1. inseminaci, méně inseminací na zabřezlou a lepší SP, než vrstevnice s DPR < -1.



J. Dairy Sci. 103:3312–3324
<https://doi.org/10.3168/jds.2019-17488>

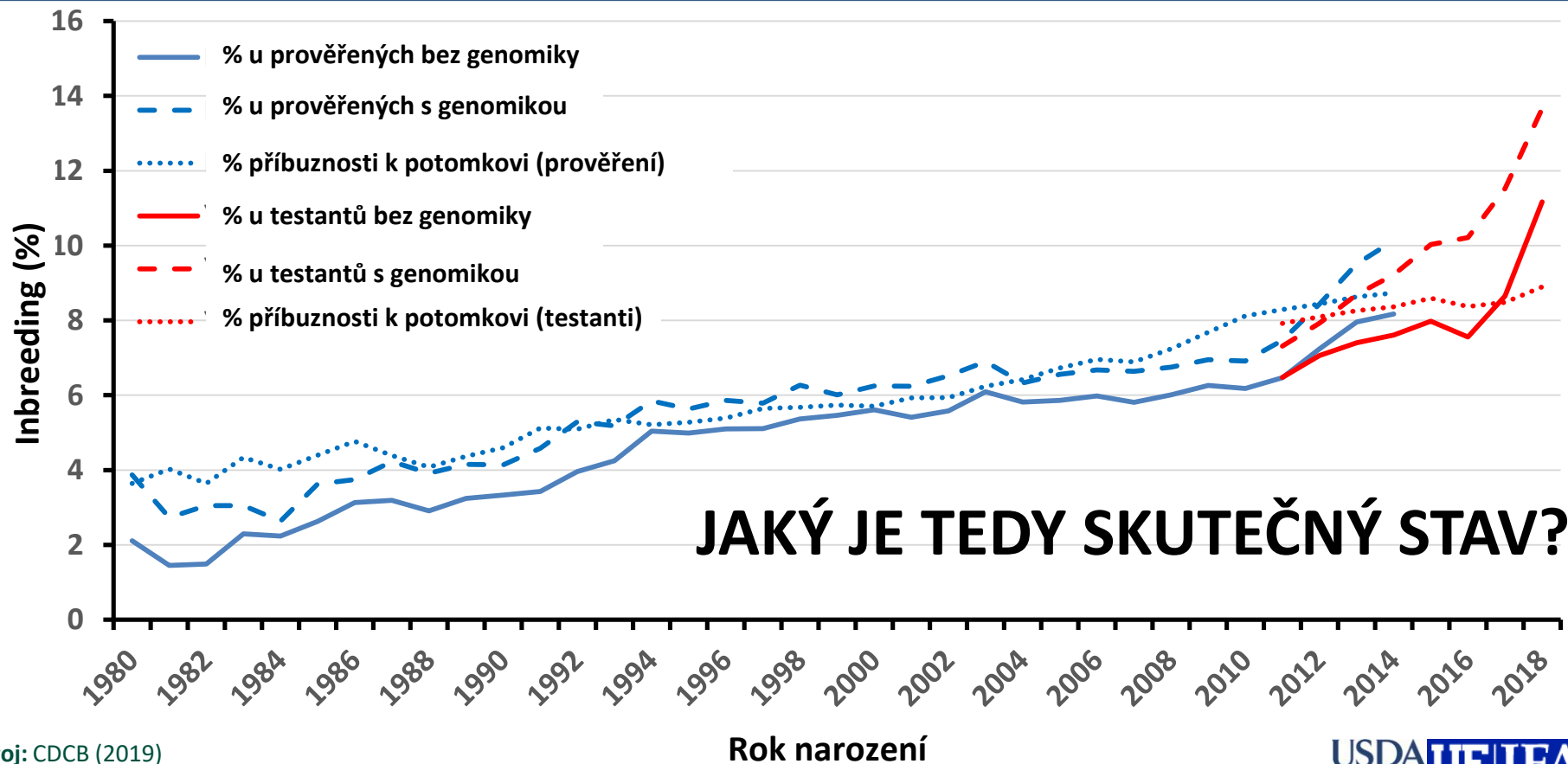
© 2020, The Authors. Published by FASS Inc. and Elsevier Inc. on behalf of the American Dairy Science Association®. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Early genomic prediction of daughter pregnancy rate is associated with improved reproductive performance in Holstein dairy cows

F. S. Lima,¹*† F. T. Silvestre,² F. Peñaricano,^{3,4}* and W. W. Thatcher³*

Holštýnské krávy (n = 4,445) s genomickou PH pro DPR v nejvyšší čtvrtině populace mají lepší parametry zabřezávání, lepší SP a méně inseminací na zabřezlou, než krávy s PH pro DPR ze spodní čtvrtiny populace

Jdeme. Ale současně nám roste i koeficient příbuzenské plemenitby v populaci...



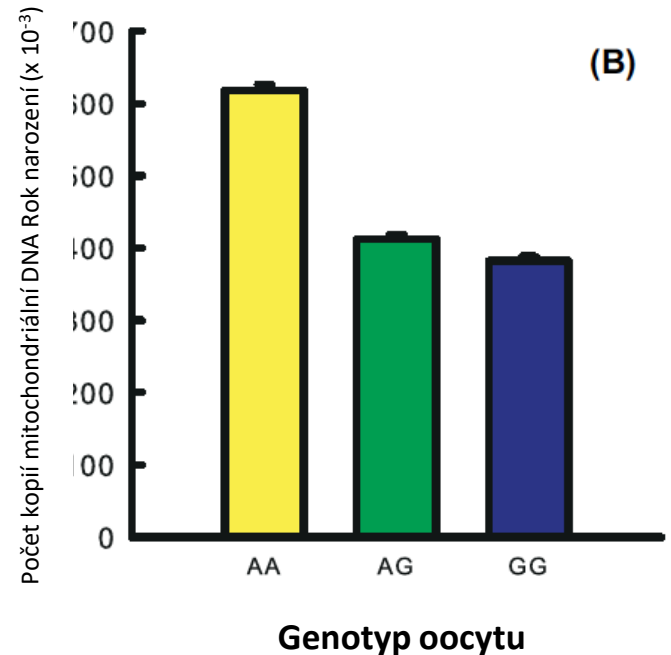
JAKÝ JE TEDY SKUTEČNÝ STAV?

Výzkum v oblasti reprodukční biologie postupuje rychle..

- Kandidátní geny* mohou zvýšit přesnost hodnocení
(Ortega et al., 2016, PMID: 26923315) - 39 markers **+0.20 %**
versus **+0.40 %** from 727,000 SNP
- Jednoduchá změna u koenzymu *COQ9*** má příznivý efekt na metabolismus buněčného kyslíku, změny tělesné hmotnosti a funkci vaječnicků (Ortega et al., 2017, PMID: 28339599)

* *Pozn. překladatele: zmapování funkce kandidátních genů by umožnilo zkoumat genetickou varianci mezi předem specifikovanou skupinou zájmových genů a fenotypem plodnosti či onemocněními. Jsou to ale jen geny suspektní, jejich úloha se předpokládá a dosud není potvrzena příčinnost.*

** *Pozn. překladatele: jeden z mnoha proteinů, které regulují metabolismus mitochondrií.*



Zdroj: Ortega et al. (2017, PMID: 28339599)

Výzkum v oblasti reprodukční biologie postupuje rychle..

- Různé testovací sady vedou k různým výsledkům ohledně efektu QTL (lokusy kvantitativních znaků)

(Parker Gaddis et al., 2016, PMID: 27209127)

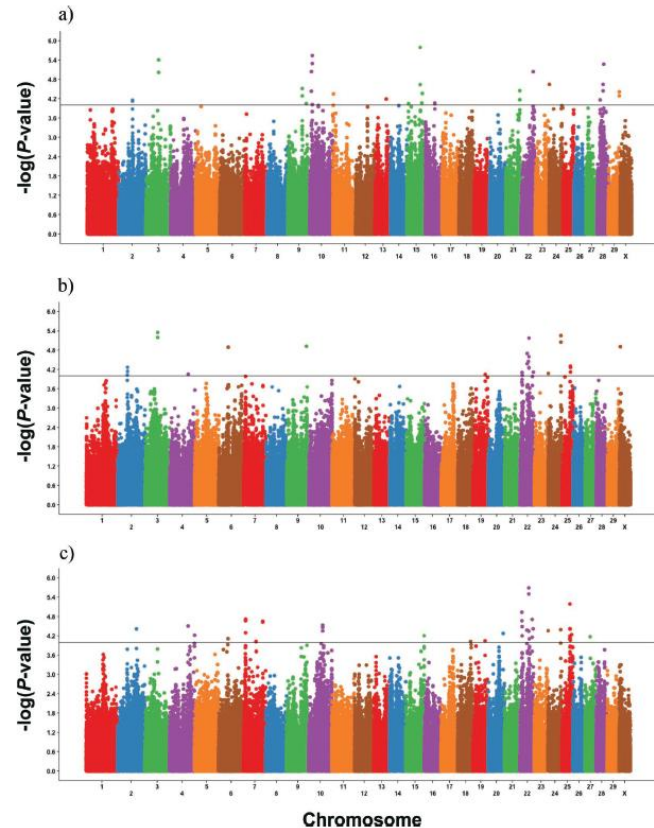
– Které výsledky jsou nejpřesnější?

- Úspěšnost embryotransferu podléhá určité kontrole genů

(Jaton et al., 2016, PMID: 27522410; Parker

Gaddis et al., 2017, PMID: 28131573)

– Tzn. že i zde můžeme šlechtit selekcí...



Zdroj: Parker Gaddis et al. (2016, PMID: 27209127).

Obnovený význam andrologického výzkumu....

- Použití sexovaného semene již je rutinní (e.g., Burnell, 2019).

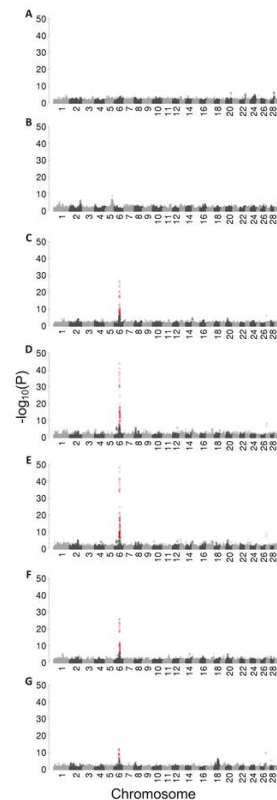
X

- U sexovaného semene je o něco nižší motilita a míra vývoje embryí (Steele et al., 2020).

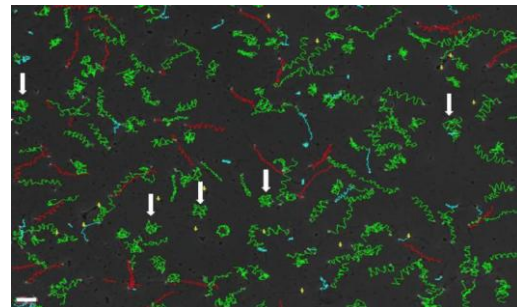
- V souladu se zjištěním Ortegy et al. (2018), že po býcích s lepší hodnotou SCR (březost), je více oplozených oocytů a méně degenerativních změn u embryí, než u býků s horší hodnotou SCR.
- Klíčovým faktorem pro úspěch jsou zákonitosti interakce mezi spermii a prostředím pohlavních cest plemence (Pollard et al., 1991; Kumaresan et al., 2019).

Obnovený význam andrologického výzkumu...

- Genotypy býků, kteří mají být plemeníky, jsou analyzovány na genetické vlastnosti plodnosti a zjišťovány předpoklady individuálních odchylek mezi býky (Hiltpold et al., 2020).
- Stále výkonnější technika (průtokový cytometr) a počítače pomáhají zvýšit přesnost hodnocení plodnosti býků (Bucher et al., 2019).



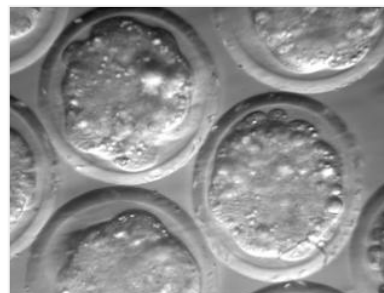
Zdroj: Hiltpold et al. (2020)



Zdroj: van der Horst and du Plessis (2017)

Chovatelé investují do nových opatření ve prospěch plodnosti

- Sexované sperma je běžně používáno u jalovic a stoupá i míra použití u krav.
 - Rozdíly v březosti se postupně snižují.
- Produkce masa přes mléčné farmy by nebyla možná bez souběžného efektivního využívání sexovaného semene.
- Postupně dostupné pro stále více farem.



KAM SMĚŘUJEME?

Víme o stále více recesivních genetických vadách.. (k únoru 2020)

Haplo- typy	Funkce / Název <i> genu</i>	BTA chromozom	Umístění (Mbp)	Frekvence v populaci (%)	Faktor času ¹
HBR	Black/red coat color/ <i>MC1R(MSHR)</i>	18	14.8	0.75	—
HCD	Cholesterol deficiency/ <i>APOB</i>	11	78.0	2.28	W
HDR	Dominant red color/ <i>MC1R(MSHR)</i>	3	9.5	0.03	—
HH0	Brachyspina/ <i>FANCI</i>	21	21.2	1.65	E,B
HH1	<i>APAF1</i>	5	63.2	1.28	E
HH2	—	1	94.9–96.6	1.21	E
HH3	<i>SMC2</i>	8	95.4	2.64	E
HH4	<i>GART</i>	1	1.3	0.23	E
HH5	<i>TFB1M</i>	9	93.2–93.4	2.39	E
HH6	<i>SDE2</i>	16	29.0–29.1	0.44	W
HHB	BLAD/ <i>ITGB2</i>	1	145.1	0.21	W
HHC	CVM/ <i>SLC35A3</i>	3	43.4	1.10	E,B
HHD	DUMPS/ <i>UMPS</i>	1	69.8	0.01	E
HHM	Mule foot/ <i>LRP4</i>	15	77.7	0.05	B
HHP	Polledness (dominant)/ <i>POLLED</i>	1	1.7–2.0	0.88	—
HHR	Red coat color/ <i>MC1R(MSHR)</i>	18	14.8	3.29	—

¹Faktor čas – načasování embryonické odúmrti/úmrtí telete (homozygot):

B = smrt telete krátce po narození, *E* = embryonická odúmrtí/potrat, *W* = smrt telete v řádu týdnů/měsíců po narození

(Cole et al., 2018; <https://bit.ly/2utjPbT>).

Faktor času ztráty plodu či telete u recesivních genetických vad

- Čím je ztráta plodu či telete později, tím větší finanční ztráta (Cole et al., 2016; PMID: 27394947)
 - Jenko et al. (2019; PMID: 30836944) – došel k obdobným výsledkům
- Defekt (vada) může zapříčinit úmrtí opakovaně – tzn. ve více letech či měsících

Embryonální odúmrtí či potrat	Smrt okolo porodu	Úhyn se zpožděním od porodu
BH1, HH0, HH1, HH2, HH3, HH4, HH5, CVM, JH1, JH2	BH2, HH0, CVM, syndactyly (mulefoot)	AH1, BH2, HH6, BLAD, cholesterol deficiency, spinal dysmyelination, spinal muscular atrophy, weaver syndrome

Lze řešit standardními šlechtitelskými postupy?

- Tradiční postupy (selekce) fungují, ale efekt závisí na rychlosti selekčního procesu, frekvenci nežádoucích alel v populaci a jejich dostatečně přesné evidenci.
- Je-li frekvence nízká, je obtížné dosáhnout rychlého plošného posunu v populaci.

Viz. – totéž s např. žádoucími geny jako je bezrohost apod.

- Identifikovat býka, který je pro danou vlastnost homozygotní a současně je špičkovým zlepšovatelem je obtížné.



Slick-Gator Eliab-ET (Source: @ufpjhansen)

Nabízí se efektivní možnost využití techniky editace genů..

Research Article | [Open Access](#) | Published: 16 April 2018

The impact of genome editing on the introduction of monogenic traits in livestock

[John W. M. Bastiaansen](#) ¹, [Henk Bovenhuis](#)¹, [Martien A. M. Groenen](#)¹, [Hendrik-Jan Megens](#)¹ & [Han A. Mulder](#)¹

Genetics Selection Evolution 50, Article number: 18 (2018) | [Cite this article](#)

3122 Accesses | 7 Citations | 21 Altmetric | [Metrics](#)





Bastiaansen et al. (2019; PMID: 29661133)

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Removal of alleles by genome editing (RAGE) against deleterious load

[Martin Johnsson](#)^{1,2} , [R. Chris Gaynor](#)¹ , [Janez Jenko](#)¹ , [Gregor Gorjanc](#)¹ , [Dirk-Jan de Koning](#)² 
and [John M. Hickey](#)^{1*} 

Johnsson et al. (2019; PMID: 30995904)



J. Dairy Sci. 102:4215–4226

<https://doi.org/10.3168/jds.2018-15892>

© 2019, The Authors. Published by FASS Inc. and Elsevier Inc. on behalf of the American Dairy Science Association®.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Comparison of gene editing versus conventional breeding to introgress the *POLLED* allele into the US dairy cattle population

[M. L. Mueller](#)¹, [J. B. Cole](#)², [T. S. Sonstegard](#)³ and [A. L. Van Eenennaam](#)^{1*}

¹Department of Animal Science, University of California, Davis 95616

²USDA, Agricultural Research Service, Animal Genomics and Improvement Laboratory, Beltsville, MD 20705-2350

³Acceligen, St. Paul, MN 55104

Mueller et al. (2019; PMID: 30852022)

Na úrovni výzkumu již máme praktické výsledky a studie..

PHYS ORG Nanotechnology ▾ Physics ▾ Earth ▾ Astronomy & Space ▾ Technology ▾ Chemistry ▾ Biology ▾ Other Sciences ▾

f t r e m

Home ▸ Biology ▸ Biotechnology ▸ January 31, 2017

Tuberculosis-resistant cows developed for the first time using CRISPR technology

January 31, 2017

M News Bureau
University of Missouri

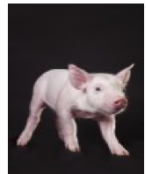
About the News Bureau

Home / News Releases / 2015 / 1208 Pigs That Are Resistant To Incurable Disease Developed At University Of Missouri

Pigs that are Resistant to Incurable Disease Developed at University of Missouri

Discovery about PRRS virus could save swine industry hundreds of millions of dollars; Exclusive deal signed with global leader in

Related Media



Porcine Reproductive Respiratory Virus can have devastating effects including mortality.

Photos (3):
[View all Photos](#)

recombinetics

Modern Gene Editing ▾ Our Team ▾ Newsroom ▾ Our Story

Available Traits:

By far, our most popular trait is the one for thermal adaptation (SLICK), which makes animals more tolerant to warm conditions and therefore more productive. Others include:

- Avian Influenza (poultry)
- Congenital Corrections (beef, dairy)
- Foot and Mouth Disease Resistance (beef, dairy, swine)
- Egg Composition (poultry)
- Genetic Castration (swine)
- Milk Composition & Production (dairy)
- Meat Quality (swine)
- Muscle Growth (beef)
- Polled (beef, dairy)
- Sex Selection (beef, dairy, swine, poultry)
- Shipping Fever (beef, dairy)
- Spotting (aquas)
- Tenderness (beef)

Our gene-edited double muscle cow is on the right

4430, BasiC@missouri.edu



ed by the disease.

UC DAVIS

ABOUT US ADMISSIONS ACADEMICS

Home ▸ News ▸ Meet Cosmo, a Bull Calf Designed to Produce 75% Male Offspring

Meet Cosmo, a Bull Calf Designed to Produce 75% Male Offspring

Scientists Use CRISPR Technology to Insert Sex-Determining Gene

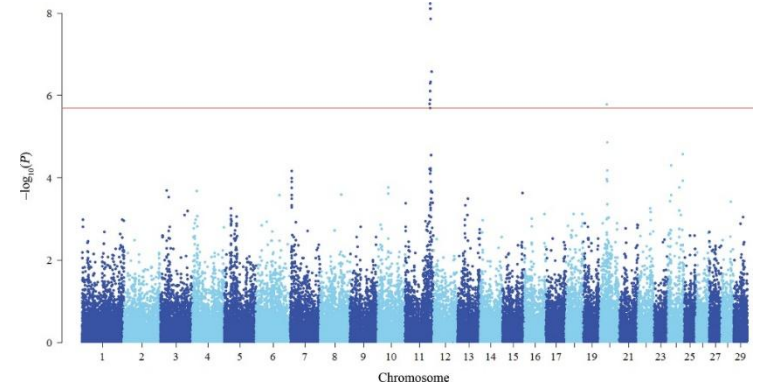
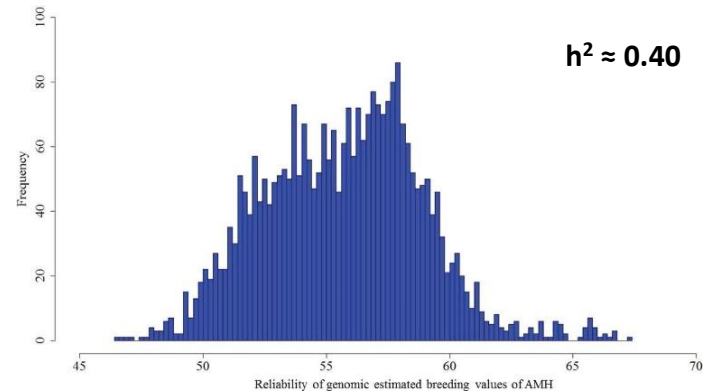
By Amy Quinton on July 23, 2020 in Food & Agriculture

Cosmo, a 10-month-old bull calf, was born in April of 2020 at UC Davis. Scientists successfully genome-edited him as an embryo to produce more male offspring. (Allison Vain Eriksen/UC Davis)

Nové vlastnosti reprodukce?

- Precizní využití technologií editace může vézt až k novým vlastnostem (Boichard and Brochard, 2012).
- Vlastnost „koncentrace anti-Müllerianského hormonu“* má solidní dědivost (Nawaz et al., 2018).
- Vlastnost „interval od otelení do první říje či do prvního vzestupu hladiny progesteronu mají střední dědivost (Ismael et al., 2015; Tarekegn et al., 2019).

**Anti-Müllerian hormon, také známý jako Müllerian-inhibující hormon, je glykoproteinový hormon strukturně příbuzný inhibinu a aktivinu z nadrodiny beta transformujícího růstového faktoru, jehož klíčové role jsou v diferenciaci růstu a folikulogenezi. Je to marker ovariální rezervy, tj. čím více hormonu v krvi, tím více folikulů na ováriu.*



Zdroj: Nawaz et al. (2018).

Stoupající využití embryotransferu?

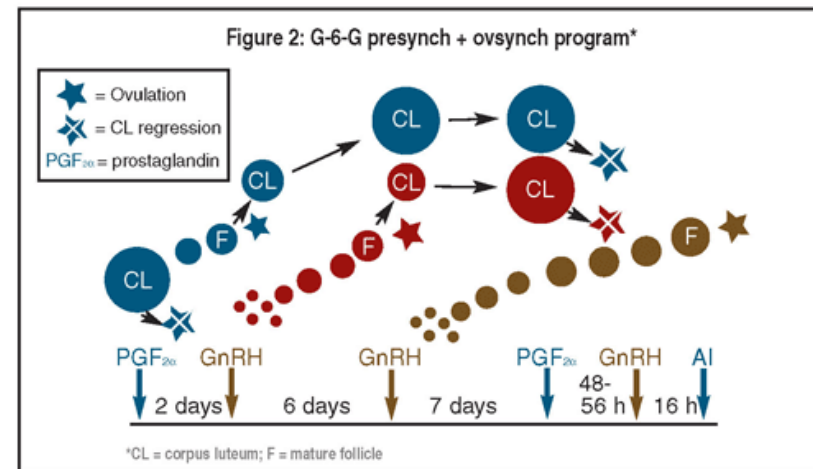
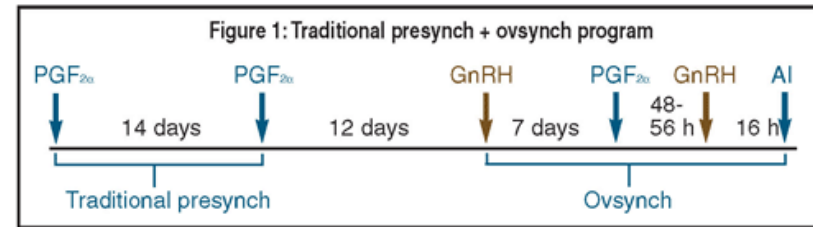
- ET zažívá renezanci a jeho využití na farmách výrazně roste.
- Hlavní příčinou je kombinace přesnějšího genetického hodnocení (genomika) a reprodukčních biotechnologií (OPU/IVF), díky nimž lze získávat od elitních jedinců více potomků a rychleji (e.g., Fleming et al., 2018).
- U obojího lze očekávat další růst a pokud cena za aspiraci, IVF, ET bude klesat, aniž by to bylo na úkor březosti, lze očekávat masové využití (Hansen, 2020).



Zdroj: Abby Wendle/Harvest Public Media.

Dotaz z dlouhodobějšího pohledu: a co udržitelnost hormonů?

- Současné postupy načasování inseminace pomocí synchronizace jsou postavené na využití uměle vyrobených hormonů.
- Efekt současné úspěšnosti může narazit na interakci s novými mutacemi genů, specifických pro vlastnosti plodnosti (Zolini et al., 2019).
- Současně jde proti dnes standardnímu postupu rostoucí vlna nevole části veřejnosti, která může vyústit až legislativními zákazy či omezeními (Ufer et al., 2019).



Zdroj: Hoard's Dairyman (2012).

Závěrem:

- Parametry plodnosti krav mléčných plemen od zavedení genomické selekce v roce 2008 se trvale zlepšují.
- Genomické hodnocení umožnilo prohloubit poznání o pohlavních buňkách i psychologii a fyziologii krav a motivovalo k zavedení sofistikovanějších strategií reprodukčního managementu.

Poznámka překladatele:

Genomika akcelerovala rutinní odzkoušení reprodukční metody (ET, sexace), přinesla do rutinní praxe nové postupy (OPU/IVF) a vede k postupnému využívání dalších dovedností (biopsie embryí, klonování) ve prospěch chovatelů. Stojíme před branami cíleného využití editace genů ve prospěch populace skotu (genetické vady, bezrohost, gen pro rezistenci vůči tepelnému stressu, rezistence proti nemocem, další kvalitativní vlastnosti, faktory konverze kmiva apod.).

Souběžně vedený tlak na zlepšení plodnosti krav a zajištění reprodukce (senzory, management odchovu mléčných telat, management jalovic a krav, welfare stájí atd. mohou přispět k vytvoření podmínek pro přesnější prověřování zvířat a tedy i k většímu genetickému pokroku, s pomocí postupů uvedených autory v této prezentaci.