

נקודת מבט ותחזית על סלקציה גנומית בבקר לחלב בעתיד



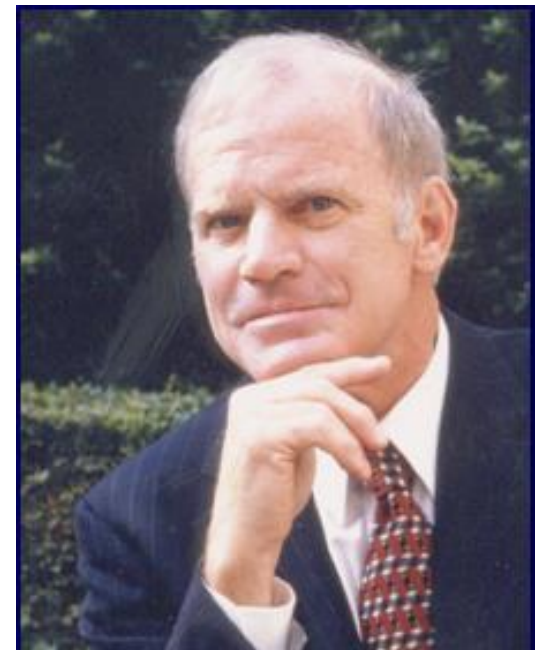
יהודה ולר, אפרים עזרא ומיכה רון

המחלקה לחקר בקר וצאן, המכון לחקר בעלי חיים, מנהל המחקר החקלאי
התאחדות מגדלי בקר

מגריגורי מנדל (1822-1884) עד קארי מוליס (-1944)



Mendel



מבוא

- עם הכניסה של שבבי דנ"א הנושאים יותר מ-50,000 סמנים גנטיים בשנת 2008, סלקציה גנומית הפכה למציאות.
- טכנולוגיה זו הוטמעה בהצלחה בארה"ב, קנדה, ניו-זילנד, אוסטרליה, צרפת, הולנד, גרמניה והארצות הסקנדינביות.
- אימוץ תכניות סלקציה גנומית בארצות טיפוח מובילות הביא לשינויים משמעותיים בתעשיית בקר לחלב.
- בסקירה זו נתאר מה למדנו מיישום סלקציה גנומית במהלך של כמעט 2 דורות, השינויים שקרו, ואלו הצפויים בעתיד הקרוב, וכיצד הם ישפיעו על העתיד של תעשיית הבקר לחלב בעולם.

המהפכה הגנומית בטיפוח בקר לחלב



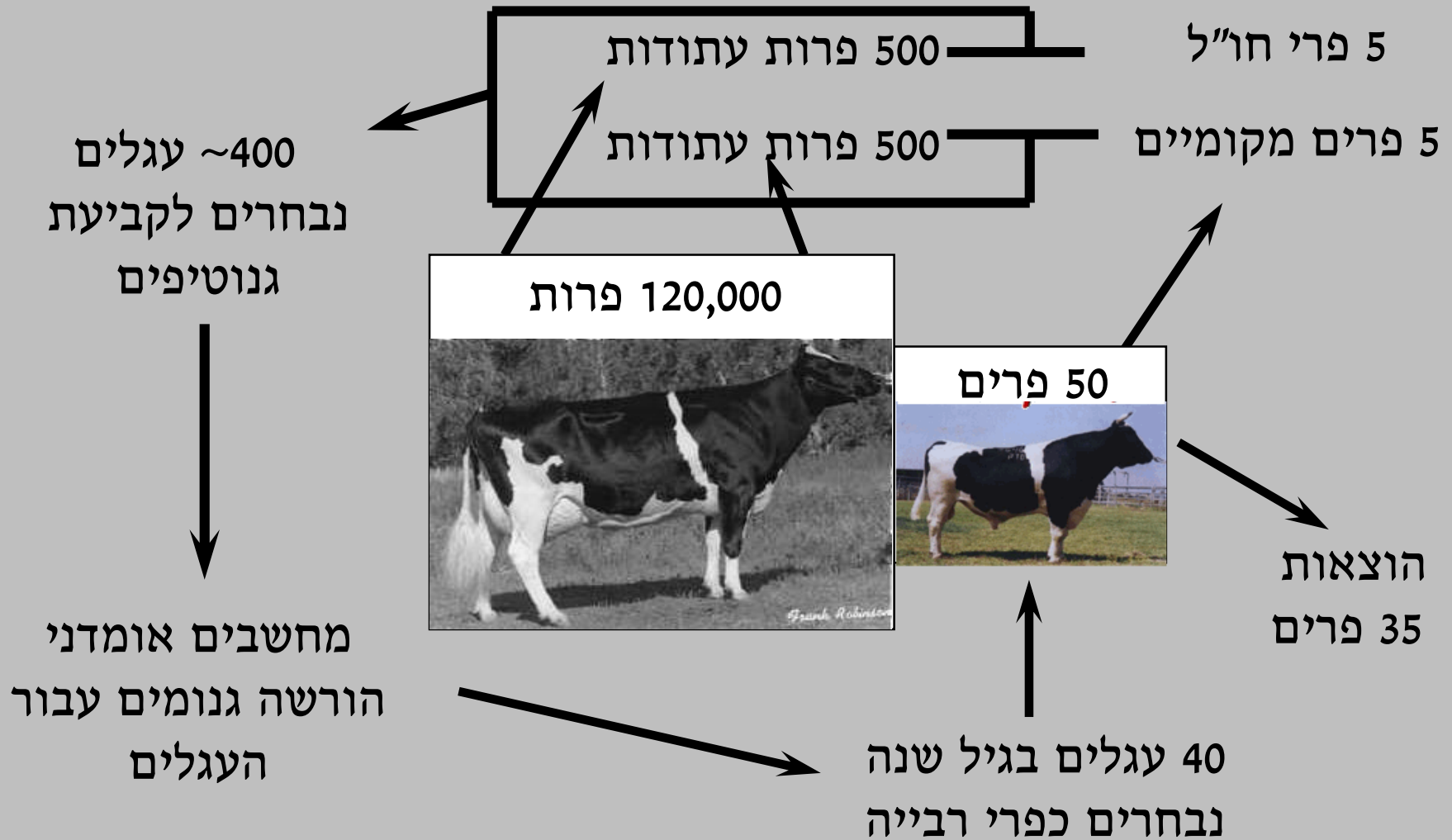
טיפוח
קלאסי



סלקציה
גנומית



תכנית הטיפוח הגנומי של עדר הבקר הישראלי: החל מ-2014



חישוב חד- או דו-שלבי של אומדני הורשה גנומים

- רב המדינות מחשבות אומדני הורשה (א"ה) גנומים ע"י אלגוריתם "דו-שלבי". בשלב ראשון מחשבים א"ה לפרים על בסיס רישומי הבנות ובשלב שני מחשבים את השפעות הסמנים הגנטיים על א"ה של פרים.
- ניצול מידע גנומי של פרות הינו בעייתי בשיטה ה"דו-שלבית".
- באלגוריתם חד-שלבי מחשבים את השפעות הסמנים באופן ישיר מהרשומות הגולמיות.
- יישום השיטה החד-שלבית דורש פתרון של מערכת משוואות גדולה במיוחד ולכן קשה ליישום.
- היתרון של השיטה הוא ניצול נכון יותר של גנוטיפים של פרות.

השינויים העיקריים עקב יישום סלקציה גנומית

- הקמת בסיסי נתונים סגורים הכוללים מידע גנטי על אלפי פרים ופרות.
- פיתוח שיטות סטטיסטיות חדשות לקביעת אומדני הורשה גנומים.
- ירידה מתמדת בעלות קביעת הגנוטיפ המביאה לעליה חדה במספר החיות הנבדקות.
- השקת פרויקט ריצוף הגנום המלא של 1000 פרים.



The 1000 bull genomes project

Ben Hayes, Hans Daetwyler, Ruedi Fries, Paul Stothard, Hubert Pausch, Rianne van Binsbergen, Roel Veerkamp, Aurélien Capitan, Sebastien Fritz, Mogens Lund, Didier Boichard,, Curt Van Tassell, Bernt Guldbbrandtsen, Xiaoping Liao, and the 1000 bull genomes consortium

השינויים העיקריים עקב יישום סלקציה גנומית, המשך

- הקמת שני תאגידים בינלאומיים (באירופה וצפון אמריקה) לריכוז מידע גנומי ולחישוב אומדני הורשה.
- ירידה משמעותית באורך הדור בעיקר בנתיבי הטיפוח אב-לבן ואב-לבת.
- ירידה בשיעור הטעות בקביעת הורות הודות לאימות ואיתור הורות על בסיס מידע גנומי.
- ירידה במספר הפרים ובפרק זמן השימוש בפר להזרעה.
- שילוב תכונות נוספות באינדקס הסלקציה, כולל פוריות ותכונות בריאות.

ארגונים החברים ב-EuroGenomics



מסקנות לאחר הפעלת סלקציה גנומית בבקר לחלב בארה"ב במשך 8 שנים

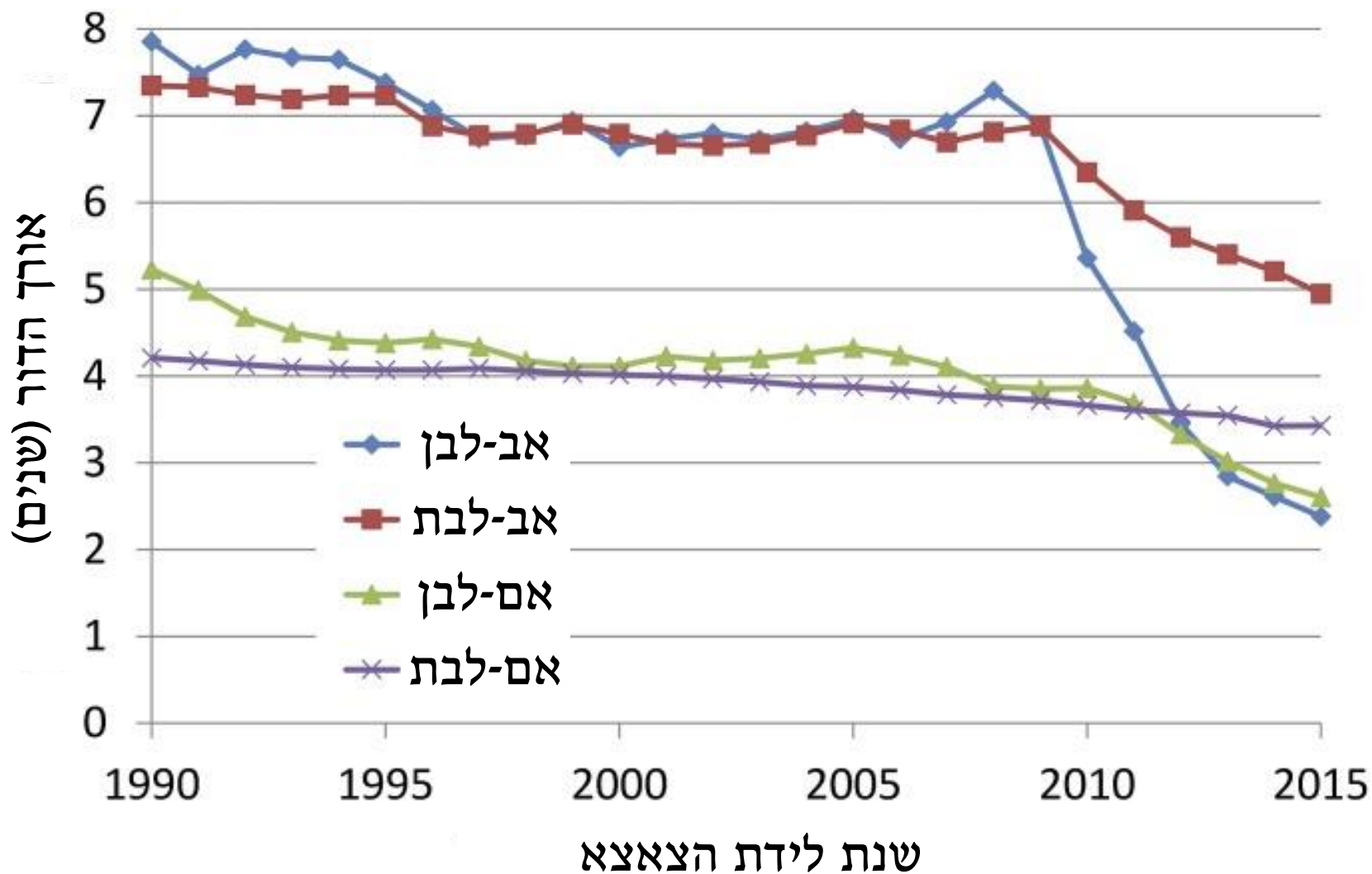
➤ נטיות גנטיות עלו בין 50 ל- 100 אחוז עבור תכונות יבול חלב ופי 3-4 עבור תכונות עם תורשתיות נמוכה יותר כולל פוריות, הישרדות וריכוז תאים סומאטים.

➤ אורך הדור מאב לבן התקצר מ-7 שנים בשנת 2008 ל-2.5 בשנת 2015, ואורך הדור מאב לבת התקצר מ-7 ל-5 שנים.

➤ למרות החשש מעליה בריבוי בשארות עקב קיצור אורך הדור, לסלקציה גנומית בארה"ב הייתה השפעה שולית על שיעור העלייה ברמת השארות.



אורך הדור לפי 4 מסלולי הורשה (אב-בן, אב-בת, אם-בן ואם-בת) עבור אוכלוסיית ההולשטין של ארה"ב לפי שנת לידת הצאצא (García-Ruiz et al. 2016, Proc. Nat. Acad. Sci. 113: E3995–E4004.)



מספר פרי הולשטין עם נתוני בנות לפי שנת לידה, סיכום 6 ארצות: ארה"ב. הונדה. גרמניה. צרפת. הולנד וישראל



מספר פרי הולשטין עם נתוני בנות לפי שנת לידה בגרמניה.



בעיות בחישוב השפעות הסמנים בעתיד

- מספר הפרים עם נתוני ייצור בנות ירד מ-4500 בשנה ב-1995 ל-2500 ב-2010, שזאת שנת הלידה האחרונה עם מידע מלא.
- בגרמניה הייתה ירידה מאלף ל-300 פרים בשנה.
- היות ופרים אלה הם ה"חומר גלם" לקביעת השפעות של סמנים גנטיים, לתופעה זאת עלול להיות השפעה שלילית על הדיוק של אומדני הורשה גנומים בעתיד.
- לסמנים עצמם אין השפעות על התכונות הכלכליות, אך הם נמצאים בתאחיזה חזקה עם הגנים הקובעים הסמוכים להם.
- השפעות הסמנים משתנות עם הזמן בגלל שינוי בתדירות אללים, מוטציות חדשות ושיחלוף בין הסמנים והגנים הכמותיים.
- לכן, דרוש מאגר גדול של פרטים צעירים עם גנוטיפים ורשומות כדי לאמוד את השפעות הסמנים.

בעיות בהפרדה בין השפעת העדר-עונה והשפעה הגנטית

- רב הפרים משמשים להזרעה במשך שנה או פחות, ורק קבוצה מצומצמת של פרים מצטיינים מייצרים גל שני של בנות.
- קביעת השפעת העדר-עונה מבוסס על פרים עם בנות בעדרים שונים.
- כמו כן, הפרדה בין הנטייה הגנטית ושיפורים בממשק נקבעת ע"י פרים עם בנות בגילאים שונים.
- היעדר ייצוג בנות של פרים בגילאים שונים באותם עדרים צפוי ליצור קושי בקבלת הערכות גנטיות מדויקות של פרים מדורות שונים.

ומה עם טכנולוגיות רבייה חדשות?

- מספר מחקרים צפו שלטכנולוגיות רבייה חדשות כמו שאיבת ביציות והשתלת עוברים יהיו השפעות על סלקציה גנומית.
- פרט לשימוש בתאי זרע ממוינים, לטכניקות רבייה אחרות הייתה עד כה השפעה מזערית על תכניות טיפוח כלכליות, למרות תחזית חיובית לגבי ערכן הכלכלי לטיפוח.



ומה עם הגנים?



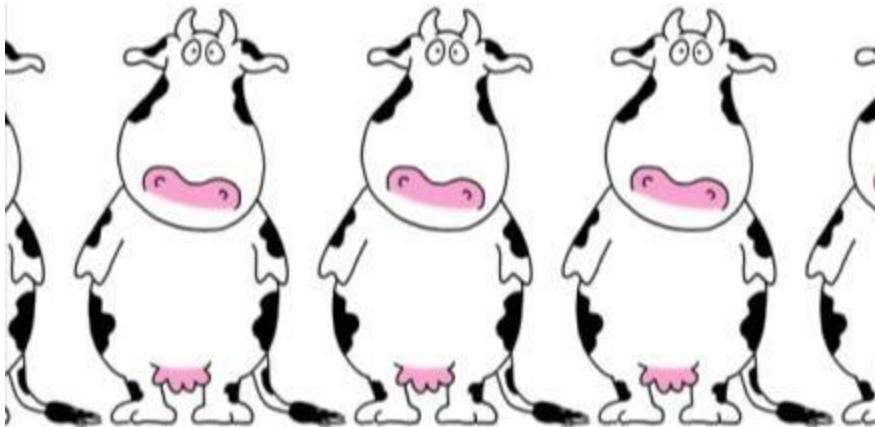
- לפני סלקציה גנומית, רב המחקרים שניסו לדמות את הגנים המשפיעים הניחו התפלגות של מספר גנים עיקריים והרבה גנים עם השפעה קטנה.
- עד כה נמצאו בוודאות רק 2 גנים המשפיעים על תכונות ייצור.
- התברר שכל תכונה שנחקרה מבוקרת על ידי אלפי אתרים פולימורפים המסבירים את השונות הגנטית.
- לפיכך המודל האינפיטיסימאלי של תכונות כמותיות, המושפעות על ידי מספר רב של גנים עם השפעה קטנה ומצטברת, הוא בבסיסו נכון.

גנוטיפים הכלולים במבחן ארה"ב לזן ההולשטין
 בנובמבר 2017 לפי מספר הסמנים בשבב, מין הפרט
 וקיום או היעדר פנוטיפ (זקן לעומת צעיר)

צעירים		זקנים		מס' סמנים בשבב
נקבות	זכרים	נקבות	זכרים	
57,073	73,775	38,681	36,954	>40K
1,037,528	120,811	370,102	368	<40K
1995		4122		משוחזרים
1,741,409				סה"כ

שילוב פרות בקביעת אומדני הורשה גנומים

- הזדמנות עיקרית לשיפור הערכות גנומיות היא ניצול פרות עם גנוטיפים ורשומות לתכונות הכלכליות.
- כאמור, מעל מיליון פרות הולשטיין המשתתפות במבחן הגנטי של ארה"ב נבדקו על ידי אחד משבבי דנ"א לקביעת גנוטיפים.
- מספר מחקרים הציעו לבסס הערכות גנומיות לאוכלוסיות קטנות, כמו בישראל, על בסיס גנוטיפים של פרות.
- ניתן להעלות את שיעור ההישנות של הערכות גנומיות עד 7% על ידי שילוב גנוטיפים של 10,000 פרות עם גנוטיפים של 3000 פרים.
- לתכונה עם תורשתיות של 0.3 ופרות עם תחלובה בודדת, גנוטיפים של כ-10 פרות שקולים למבחן צאצאים של פר עם הישנות של 0.8.



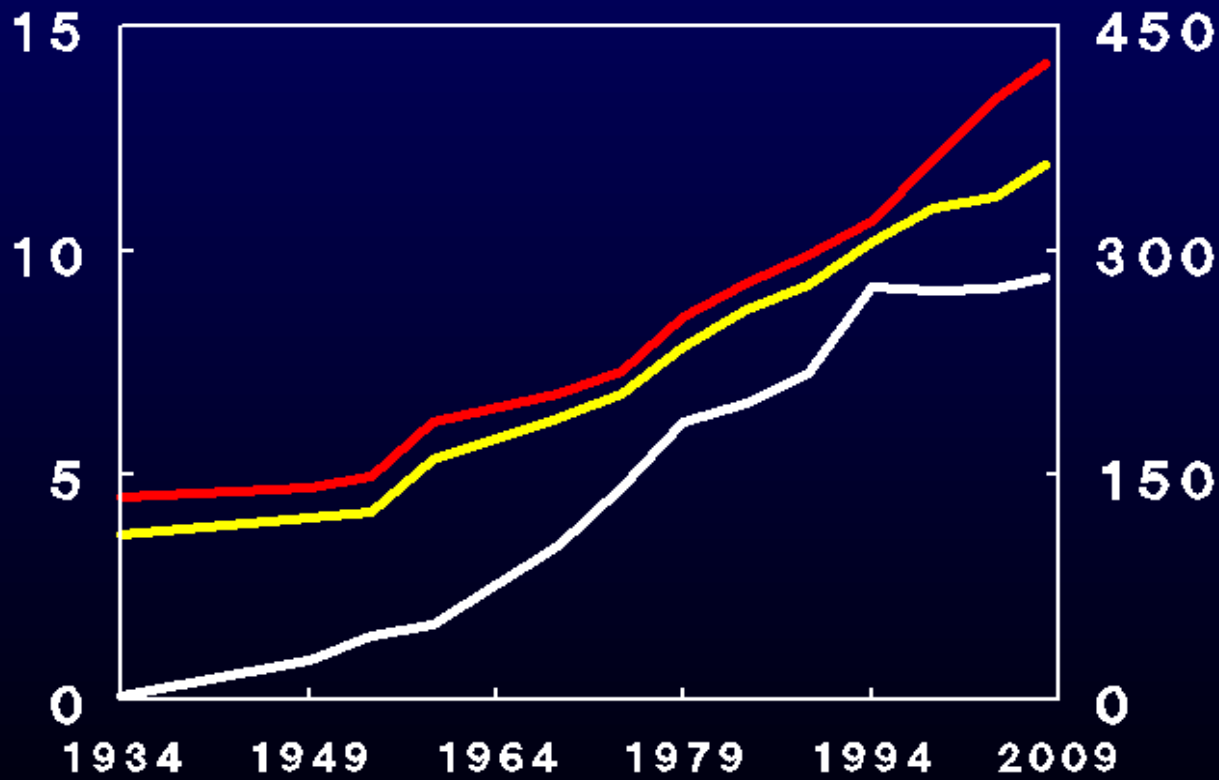
האם צפויה ישורת (plateau)
סלקציה באופק?

ייצור חלב, שומן וחלבון ומספר פרות רשומות

1934-2009

פרות — שומן — חלב

טונות חלב ופרות * 10,000



ק"ג שומן

שנה

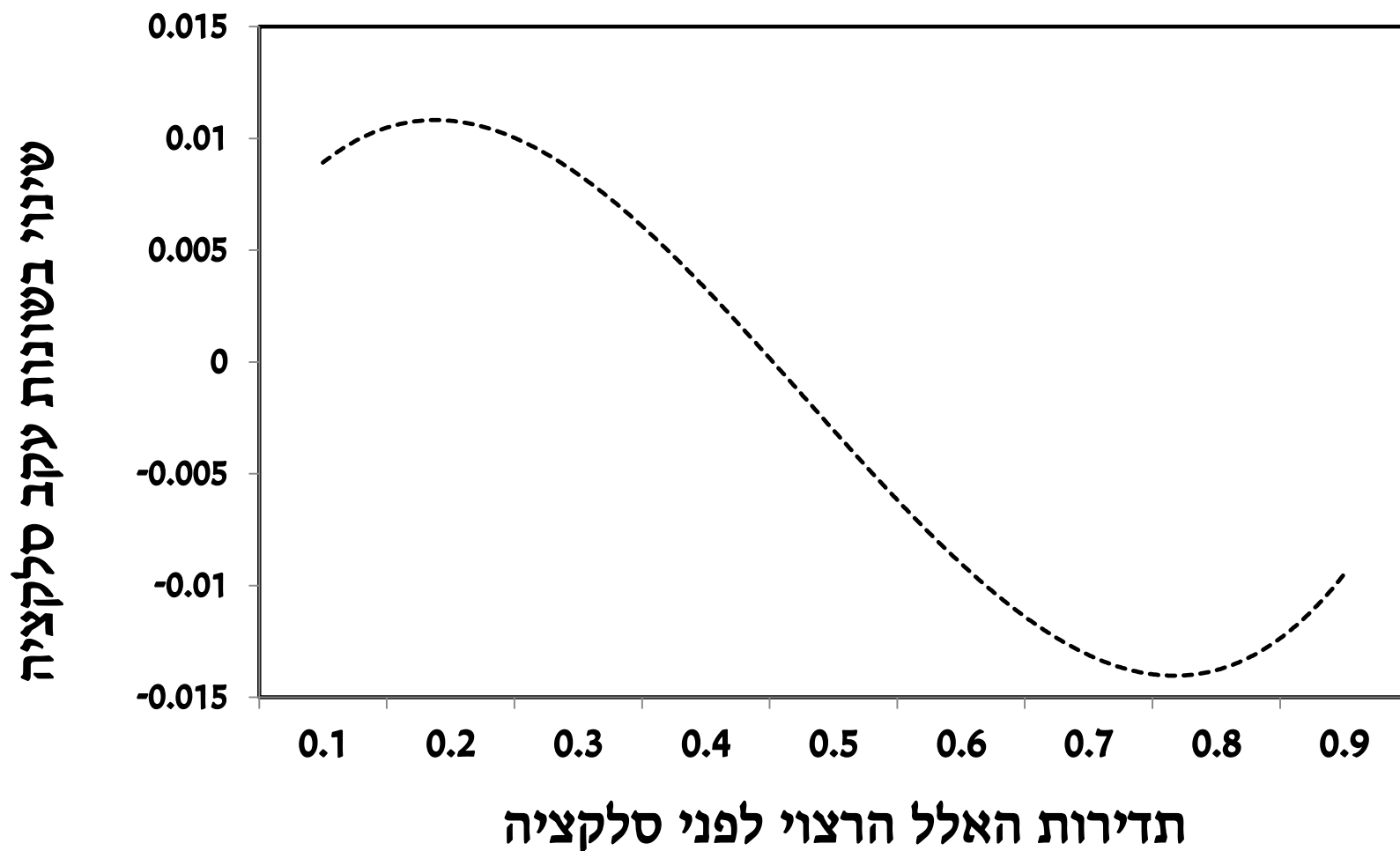
הטענות בעד ישורת סלקציה בעתיד הקרוב

- משנת 1970 ממוצע ייצור חלב בישראל כמעט הכפיל עצמו מ-7,000 ל-13,000 ליטר. שינויים דומים אירעו בארצות מפותחות אחרות.
- התיאוריה הגנטית מניחה שבשלב מסוים התקדמות גנטית תגיע לישורת בגלל ניצול השונות הגנטית או קיום קשרים גנטיים מנוגדים בין מטרת הטיפוח והתאמה התרבותית.
- בנוסף, העיקרון של תוספת כלכלית שולית פוחתת עלול להביא לישורת בתוספת ערך כלכלי.

למרות שיקולים אלו, ערך התורשתיות של ייצור חלב בבקר לחלב עלה מכ-25% בשנות ה-50 של המאה הקודמת לכ-35% כיום. הסברים:

- חלק מהעלייה נובע משיפור בממשק ובמחשוב.
- שונות גנטית מעטה אבדה, וכנראה נוצרה שונות גנטית חדשה.
- סלקציה יכולה גם להגדיל את השונות הגנטית אם שכיחות האלל הרצוי כלכלית בגן מסוים היא נמוכה.
- ה"עלייה או דעיכה" של גנים המשפיעים על תכונות כלכליות היא אחד המנגנונים הסמויים באמצעותה נשמרת השונות הגנטית.
- לכן, שיעור ההתקדמות הגנטית צפוי להיות יציב בעתיד.

השינוי הצפוי בשונות התכונה עקב סלקציה כפונקציה של תדירות האלים של גן כמותי



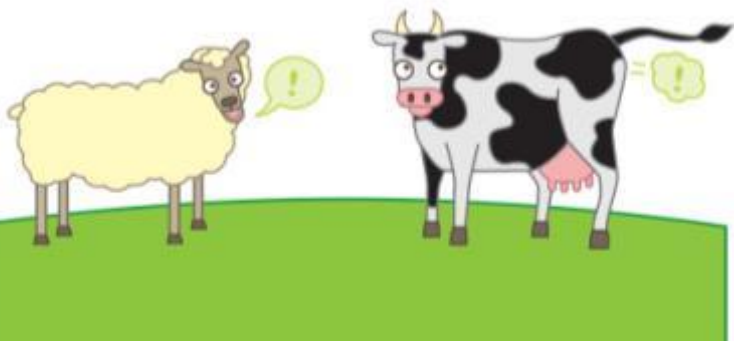
השפעת החלפת אלל אחד שווה ל-0.4 סטיות תקן פנוטיפיות

שילוב תכונות חדשות לאינדקס הטיפוח כולל נצילות מזון ופליטת מתאן.

➤ למרות החשיבות הכלכלית של תכונות אלו, הן לא הוכללו בתכניות טיפוח בגלל הקושי למדוד אותן על מספר גדול של פרות, ותורשתיות נמוכה.

➤ עבור תכונות עם תורשתיות הנמוכה מ-5%, נדרש מספר עצום של נתוני בנות וגנוטיפים לקבלת הישנות מעל 0.5, שהוא ערך הסף המזערי לפרסום הערכות גנומיות.

➤ יחד עם זאת, עם ערכי הישנות נמוכים מ-0.5 עדין ניתן להשיג התקדמות גנטית משמעותית, בתלות בגורמים נוספים כמו מתאם גנטי עם אינדקס הטיפוח, והערך הכלכלי של התכונה החדשה.



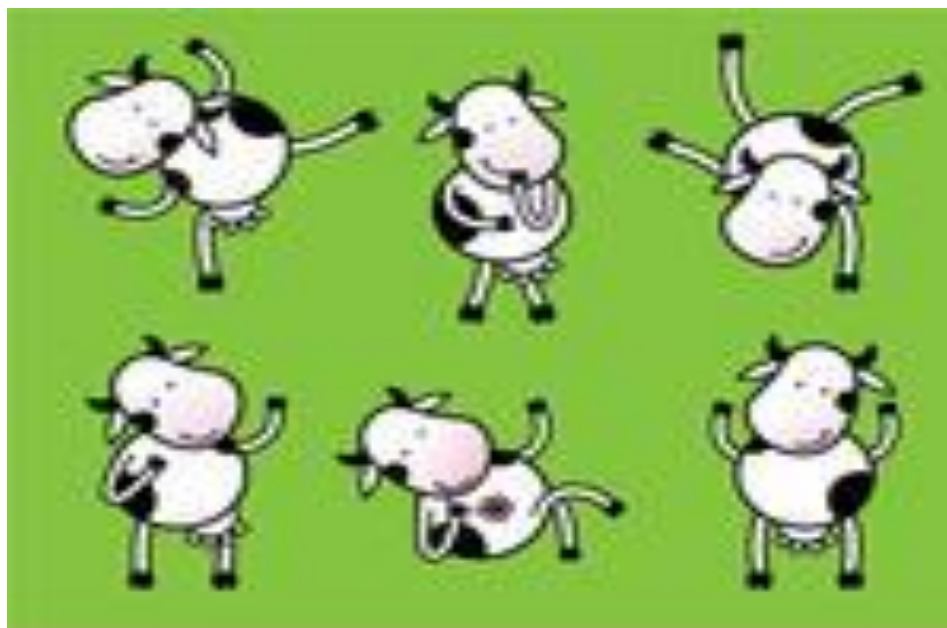
סיכום



- סלקציה גנטית הביאה להגברת קצב ההתקדמות הגנטית, קיצור אורך הדור, הקטנת מספר הפרים עם בנות, והקטנת הקשרים הגנטיים בין שנים.
- בעתיד יגדיל השימוש בגנוטיפים של פרות ויישום שיטות של "שלב אחד" לחישוב א"ה גנומיים.
- יהיה יותר דגש בטיפוח על תכונות בריאות, רבייה, יעילות ייצור, וייצור "ידידותי לסביבה" להפחתת פליטת מתאן.
- שונות גנטית נשמרת ע"י עלייה בתדירות של אללים נדירים רצויים, מוטציות חדשות, שינויים ביעדי הטיפוח וממשק.
- לכן לא צפויה ישורת סלקציה בעתיד הקרוב.
- ליישום החלוצי של סלקציה גנומית בבקר לחלב צפויה השפעה על חיות משק נוספות.



תודה על ההקשבה



shutterstock - 103544588