

## שימוש מושכל ומבוקר בסמנים גנטיים בסלקציה

מיכה רון ויהודה ולר – היחידה לגנטיקה, מינהל המחקר החקלאי

של סלקציה בשילוב סמנים הוא בעייתית. אם פר מסויים הוא הטרוזיגוט לגן האחוז לסמן גנטי, ניתן לבחור בין בניו את אלה שירשו את האלל הרצוי לסמן הגנטי. יחד עם זאת, כיון שהתאחזה אינה מלאה ומאפשרת קיום אירועי שיחלוף בין הסמן והגן, חלק מהבנים שנושאים את האלל הרצוי לסמן הגנטי לא יקבלו את האלל הרצוי לגן. ניתן להקטין את עוצמת הבעיה על ידי בידוד שני סמנים קרובים משני צדי הגן. במצב זה, פרטים שנושאים את האלל המסויים בשני הסמנים הגנטיים סביר שישאו גם את האלל המעלה בגן לתכונה הכלכלית. לצורך כך דרוש מיפוי עדין של הגן.

ניתן לפתור בעיות אלה, אם מאתרים את הגן עצמו, אך זאת משימה מורכבת וקשה הרבה יותר מאיתור תאחיזה גנטית. התהליך כולו החל מאיתור תאחיזה לגן בעזרת סמנים, ועד איפיון הגן עצמו ארך מעל חמש שנים במחקר של מחלות גנטיות באדם, כמו סיסטיק פיברוזיס וניוון שרירים. היתרון של בידוד הגן עצמו הוא ביכולת להפעיל סלקציה לאלל המעלה ברמת האוכלוסייה ללא תלות במבנה המשפחתי.

### תאחיזה אמיתית או שקרית

בכל מבחן סטטיסטי רגיל, שבוחן מספר טיפולים, מחושב ערך סטטיסטי  $p$  אשר נותן אומדן לסיכוי שההבדלים בין הטיפולים התקבלו באקראי. מקובל להניח, שאם הסיכוי הוא קטן מ-5% ניתן לדחות את השערת האפס שאין הבדל בין הטיפולים ברמת בטחון סבירה. יחד עם זאת, אם מבצעים 100 מבחנים סטטיסטיים סביר שב-5 מהם יתקבלו הבדלים בין הטיפולים כתוצאה אקראית. כך גם במבחן תאחיזה גנטית, צריכים להיות מודעים לאפשרות שיכולה להתקבל תוצאה של השפעה מובהקת לסמן על תכונה כמותית, ללא קשר גנטי אמיתי בין הסמן והגן הכמותי.

בשנים האחרונות קיימת תנופה של חיפוש גנים בבקר בארצות הטיפוח המובילות בעולם. שתי קבוצות מחקר, ברחובות ובירושלים, עוסקות בחיפוש גנים בבקר הישראלי. בפרסומים קודמים הצגנו את היתרונות של סמנים גנטיים מסוג מיקרוסַטְלִיטים, את התאמתם לחיפוש גנים, ואת היתרון הצפוי מתכנית סלקציה המשלבת סמנים (ראה 'חקר ומעש' 15, 16, 18). לאחרונה, עם דיווח על איתור גנים באמצעות סמנים, נשאלת השאלה, האם ניתן ליישם מיידית את המידע על הגנים החדשים בתכנית הטיפוח? כיון ששימוש לא נכון בטכנולוגיה זאת עלול להביא לנזק רב מהתועלת, בחרנו להציג את העקרונות המנחים לשימוש מושכל ומבוקר בסמנים גנטיים בסלקציה.

### תאחיזה מלאה או חלקית?

מקובל להניח, שלסמנים גנטיים אין השפעה על תכונות כלכליות. לכן, השפעה מובהקת של סמן מסויים מעידה על תאחיזה גנטית, כלומר הסמן והגן המשפיע על התכונה ממוקמים על אותו כרומוסום במרחק מסויים ביניהם. לכך יש מספר השלכות חשובות; כל האנליזות הסטטיסטיות מחושבות בתוך משפחות חצאיים אחים. השפעה מובהקת תימצא רק אם הפר (אב המשפחה) הוא הטרוזיגוט לגן ולסמן הגנטי. האוכלוסייה הכללית נמצאת בשיווי משקל, כלומר אין סיבה להניח שאָלֵל של סמן גנטי מסויים יהיה קשור לאלל מסויים של הגן הכמותי. לפי כך, השפעות מובהקות לסמן הגנטי במשפחות מסויימות יעידו רק על מצב התאחיזה בין הגן לסמן במשפחות אלה. במילים אחרות, הסלקציה אפשרית במבנה המשפחתי רק לאחר שנאתר איזה משני האללים של הסמן הגנטי נמצא ליד האלל הרצוי לגן הכלכלי באותה משפחה. במצב של תאחיזה חלקית, שימוש בגישה

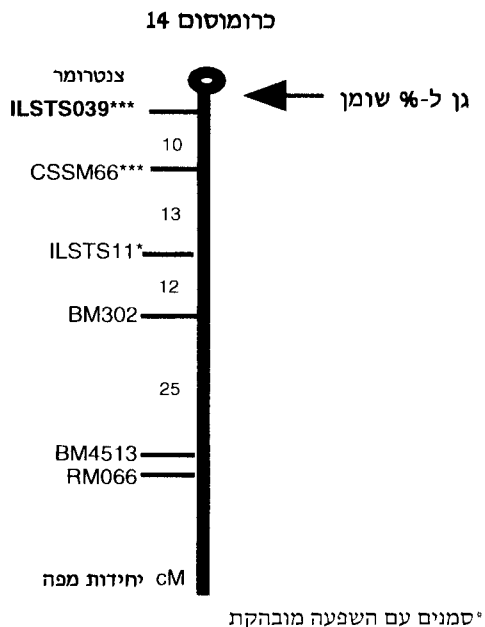
### דוגמה לאנליזה של גן כמותי על כרומוסום 14

נדגים חלק מהעקרונות הנ"ל בעזרת גן כמותי שנמצא במעבדתנו:

בסריקה של 120 סמנים גנטיים על אוכלוסיה אמריקאית נבדקו פרים במבנה משפחתי של הצאיי־אחים ונתוני הנכדות עברו אנליזה לתכונות הכלכליות. נמצאו 13 סמנים בתאחיזה לגנים בעלי ערך כלכלי. נתרכזו בסמן csm66 הנמצא בתאחיזה לגן מתפצל המשפיע על אחוז השומן והחלבון ב־3 משפחות מתוך 8. **אימות הגן:** לאימות הגן נבדק הסמן ב־7 משפחות ישראליות של צאיי־אחיות ונמצא מובהק במשפחה אחת של הפר נגדי. לפי כך, סביר ששכיחות האלל הרצוי נמוכה באוכלוסיה. אספנו מדגם נוסף של מאות בנות של הפר גנדי ובדקנו את הסמן csm66 ושוב הוא נמצא מובהק.

**מיפוי עדין של הגן:** למיפוי עדין של הגן בדקנו 5 סמנים גנטיים נוספים הממוקמים בשני צדיו של הסמן csm66 כפי שמוצג באיור 1.

איור 1. מיפוי עדין של הגן ל־%שומן באמצעות סמנים גנטיים.



אירוע סטטיסטי זה יהיה נדיר, אך ככל שנבחן יותר סמנים ותכונות נהיה חשופים לשגיאה סטטיסטית מהסוג הזה. פותחו שיטות הנותנות מענה חלקי לבעיה, אך אין פתרון מוחלט ודרושים אמצעים נוספים לאימות קיום גן אחוז לסמן גנטי.

כדי לבחון את הממצאים על תאחיזה גנטית בין גן לסמן במשפחה מסויימת, ניתן לערוך מדגם נוסף של צאצאים באותה משפחה, ולבצע מבחן סטטיסטי נוסף לתכונה שהראתה מובהקות. אישור על קיום תאחיזה בין הגן לסמן יעלה את הסבירות לתאחיזה אמיתית. בשלב נוסף, ניתן לבחון את הסמן באוכלוסיה גנטית אחרת. קיום משפחות עם גן מתפצל שוב יעלו את הסבירות לתאחיזה אמיתית.

### השפעות הגן על אינדקס הטיפוח

לגן יכולה להיות השפעה מובהקת על אחת התכונות המופיעות באינדקס הטיפוח, אך הוא לא יתאים לסלקציה בעזרת סמנים. מצב כזה אפשרי כאשר לגן השפעות חיוביות ושליליות על מספר תכונות הכלולות באינדקס הטיפוח. לפי כך, יש חשיבות לבחון את השפעות הגן על כל אחת מהתכונות המופיעות באינדקס הטיפוח לפני שהוא נכלל בתכנית הטיפוח.

גם במצב האידיאלי של גן בעל השפעה חיובית על אינדקס הטיפוח, יש לבחון את שכיחותו באוכלוסיה. אם האלל של הגן נמצא כבר בתדירות גבוהה באוכלוסיה, תרומתו לטיפוח תהיה נמוכה.

### סלקציה בעזרת סמנים

סלקציה לגנים בעלי השפעות מובהקות על תכונות בודדות, אך ללא השפעה על אינדקס הטיפוח, תביא להקטנה של ההתקדמות הגנטית. יחד עם זאת, גם לגנים בעלי השפעה חיובית על אינדקס הטיפוח יש להתאים אינדקס אופטימלי לשילוב המידע של סמנים ונתוני הייצור בפועל. העדפת אלל רצוי של הגן מעבר לערכו האמיתי בסלקציה עלולה להפחית מההתקדמות הגנטית, בהשוואה לתכנית הטיפוח הקיימת.

**השפעות הגן:** השפעות הגן, המוצגות בטבלה 1, נמצאו בהתאמה לתוצאות שנתקבלו על האוכלוסיה מארה"ב. אלל אחד של הגן מגדיל את כמות השומן ומוריד את כמות החלב והחלבון, כך שבפועל משפיע באופן מובהק על אחוז החלבון ובעיקר על אחוז השומן. היות ויתר הפרים לא הראו השפעה מובהקת, סביר להניח שאלל אחד נדיר באוכלוסיה, ורוב הפרים הם הומוזיגוטים לאלל הנפוץ יותר. מהנתונים הקיימים לא ניתן לקבוע, איזה משני האללים של הפר גנדי נדיר יותר באוכלוסיה הישראלית. לגן אין השפעה מובהקת על אינדקס הטיפוח

נמצא שהסמנים הרחוקים מהקצה הצנטרומרי של כרומוסום 14 אינם מובהקים, בעוד שככל שמתקרבים לקצה הצנטרומרי של הכרומוסום מובהקות הסמנים עולה. הסמן ILSTSO39 נמצא בקרבה הדוקה ביותר לגן. באיור 2 מוצגות שתי קבוצות בנות של הפר גנדי, אשר ירשו כל אחת אלל אחר של הסמן הגנטי cssm66 (מסומן כ-185 או 189), האחוז לגן כמותי מתפצל. האלל השני המסומן באות א מתקבל מהאמהות של הפרות והוא אקראי והשפעתו האפשרית מתקזזת בכל קבוצת בנות. התפלגות אומדני התורשה של שתי קבוצות הבנות מראה שתי תת-אוכלוסיות השונות בממוצע עם חפיפה חלקית בהתפלגות. מצב זה אופייני לתכונה המושפעת ממספר רב של גנים. בקצוות ההתפלגות ניתן להבחין בשכיחות גבוהה של בנות השייכות רק לאחת הקבוצות (מסומנות בשחור או לבן). התפלגות קבוצת הבנות המסומנת בלבן נוטה לצד ימין ולכן פרות אלה נושאות את האלל לגן המעלה לאחוז שומן.

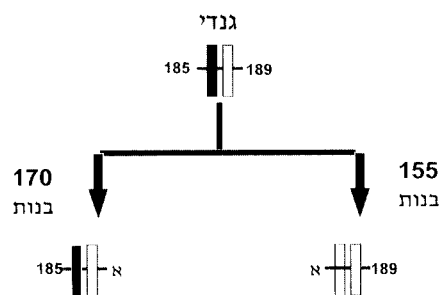
טבלה 1. השפעת CSSM66 על תכונות אינדקס הטיפוח הישראלי בבנות גנדי.

ההשפעה (אלל 185 – 189)	התכונה
-280 **	חלב, ק"ג
7.2 **	שומן, ק"ג
- 2.8	חלבון, ק"ג
0.16 ***	שומן, %
0.06 *	חלבון, %
- 0.05	רת"ס
52	PD 96

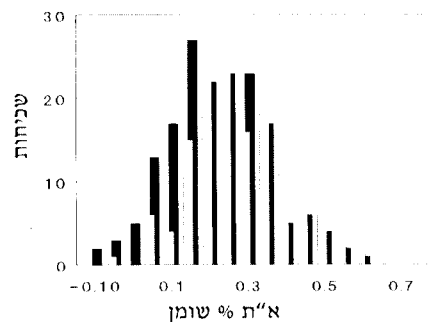
$$PD\ 96 = (-0.274) + (6.41) \times \text{שומן} + (34.85) \times \text{חלבון} - (300)$$

\*, \*\* p < 0.05; \*\*\*, \*\* p < 0.01; \*\*\*\* p < 0.001

איור 2. השפעת CSSM66 על אחוז השומן.



PD96 (ראה 'משק הבקר' 268) בגלל השפעות מנוגדות מבחינה כלכלית על תכונות המופיעות באינדקס. האלל שמעלה חלבון (רצוי), גם מעלה חלב (לא רצוי) ומוריד שומן (לא רצוי). בארץ ובעולם משנים את אינדקס הטיפוח מידי מספר שנים על פי דרישות השוק והרשויות. בכל שינוי כזה יש לבחון את השפעת הגן על האינדקס.



**סיכום**

איתור גנים המשפיעים על תכונה כלכלית הוא רק שלב ראשון ליישום סמנים גנטיים בטיפוח. דרוש גם מיפוי עדין של הגן על הכרומוסום בעזרת מספר סמנים גנטיים, וקביעה מהימנה של השפעת הגן על התכונות הכלכליות ואינדקס הטיפוח. שימוש מושכל ומבוקר במידע על סמנים גנטיים יבטיח שיפור ההתקדמות הגנטית.

המדר