

מהפכה בטיפוח בקר

לאחרונה נכנסה טכנולוגיה של סלקציה גנומית לפי מערך של 54,000 סמנים גנטיים, שמהווה פריצת דרך טכנולוגית ומאפשרת שינוי דרמטי - מהפכה של חמש - בטיפוח בקר בעולם ובישראל. צוות המחלקה לגנטיקה בשיתוף ספר העדר, מציעים לאמץ את הטכנולוגיה החדשה ובכך לחסוך מיליונים רבים ושיפור מואץ של התכונות הגנטיות

בוחרים את חמשת פרים הטובים ביותר לשימוש בכלל העדר הלאומי.

55 שנה אחרי - נוצרה תשתית מדעית וטכנולוגית המובילה למהפכה בטיפוח בקר, לביטול "תכנית ההמתנה" ולהשקת של מערך סלקציה לפי סמנים הנותנת מענה לרף הציפיות מסמנים גנטיים, שנולד עם גילויים לפני 28 שנה. סמן גנטי הוא אתר גנטי בר-מדידה העובר בתורשה וניתן

בשנת 1953 יזם משה היימן ז"ל את "תכנית ההמתנה" לטיפוח בקר לחלב ומאז מערך הטיפוח בארץ מבוסס על תכנית זו. כחמישים פרים צעירים נבחרים כל שנה על בסיס ביצועי הוריהם. זרמה מפרים אלה, בגיל שנה, משמשת להזרעה של כאלף פרות לכל פר. בהתאם לתכנית, פרים אלה נמצאים ב"המתנה" למשך ארבע שנים עד להגעת מבחני הבנות בתחלובה ראשונה, על פיהם



במקום 170 פרות יחזיקו רק 20



לחלב

מיכה רון ויהודה ולר

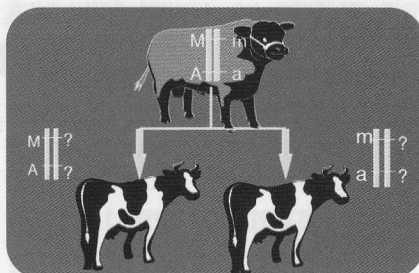
מנהל המחקר החקלאי, המחלקה לבקר ולגנטיקה
אפרים עזרא

התאחדות מגדלי בקר, ספר העדר

גנטי משפחתי. אותרו עשרות רבות של גנים כמותיים. אולם, רוחי האמינות למיקום הגנים הכמותיים בסריקות אלה, כוללים מיליוני בסיסים של דנא ועשרות יחידות מיפוי. לכן, לא ניתן בדרך כלל לאתר את הגנים הספציפיים המשפיעים על התכונות הכלכליות.

בנוסף, ניתן לגלות גנים מתפצלים רק במשפחות שנבדקו לפי מבנה של בתי אב. בסריקה בארץ נבדקו 11 משפחות.

עד עתה אותרה המוטציה הספציפית המשפיעה על תכונה כלכלית בבקר רק בשני מקרים: בגנים $ABC2$ ו- $DGAT1$ הנמצאים בכרומוזומים 14 ו-6, בהתאמה, ומשפיעים על תכולת החלב. הגן $DGAT1$ אותר בהולנד בשנת 2003, והגן $ABC2$ אותר במעבדתנו בשנת 2005. דרושים כ-5 עד 10 שנים כדי



איור 1: התפצלות שתי קבוצות צאצאים לפר משותף על פי אלל אבהי לסמן הגנטי

הנושאות אלל M לעומת m של הסמן, המורש מאביהם המשותף, יצביע על נוכחות גן כמותי מתפצל, A לעומת a , הנמצא בסמוך לסמן הנבדק.

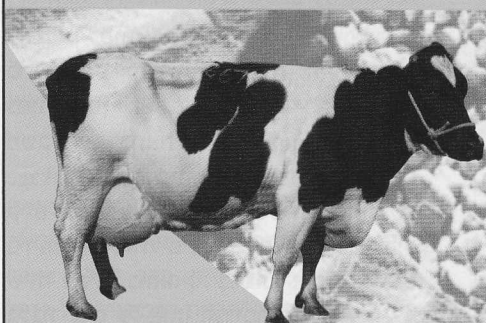
החל משנת 1995 התפרסמו תוצאות מחקרים על סריקת הגנום בעזרת סמנים גנטיים במבנה

לעקוב אחריו לאורך הדורות. בעזרת סמנים גנטיים ניתן לאתר גנים הנמצאים איתם בתאחיזה על הכרומוזומים. במטרה למצוא קשר בין סמן גנטי לאזור המכיל גן המשפיע על ייצור חלב ורכיביו, דרוש מבנה משפחתי. אחד ממבני הניסוי השכיחים הוא בית-אב (Daughter design) (איור 1).

כאשר האב הוא הטרוזיגוט לסמן (נניח Mm) וגם הטרוזיגוט לגן המשפיע על תכונה כמותית (נניח Aa), אז, פרט לרקומבינציות בין הסמן לגן, צאצאים שיקבלו אלל מסוים של הסמן M , יקבלו גם את האלל A , של הגן לתכונה הכמותית הנמצא בתאחיזה אליו.

מניחים שלכל צאצא אם אחרת, ולכן האללים של הגן הכמותי שהתקבלו מהאמהות יתפלגו אקראית בין שתי קבוצות הצאצאים. שוני מובהק בתכונה בין שתי קבוצות הצאצאים

הגשמים התחילו, המרבצים רטובים האפ"ש מייבש אותם!



אפר פצלי שמו
הוא הפתרון האידיאלי
כשהמרבץ יבש:

- ✓ העטינים נקיים והפרות נקיות
- ✓ פחות תאים סומטיים בחלב
- ✓ פחות דלקות עטין
- ✓ פחות זבל לפינוי

כפיר מילרליץ בל"ה



התקשרו לחנה ותקבלו את השרות המסור והמהיר
עומדים לשירותכם ומחכים להזמנה ראשונה או חוזרת
טל. 08-6234276/7 נייד: 057-7790381 פקס. 08-6209581 חנה

חליפיות באוכלוסייה לגבי בסיס במיקום מוגדר בגנום.

באיור 2 מוצג סכמטית מקטע דנא משני הכרומוזומים של פרט מסוים. הקוד הגנטי כולל 4 יחידות שונות (נוקלאוטידים) המסומנות ב-A, C, G, T. כאשר שני נוקלאוטידים שונים קיימים בפרט, באתר מסוים בדנא, הוא הטרוזיגוט לאתר. באיור 3 מופיעה תמונת רצף ה-DNA.

ניתן לראות את הופעת שני השיאים החופפים בעמדה 441 ומייצגים נוקלאוטידים שונים; C בכחול ו-T באדום.

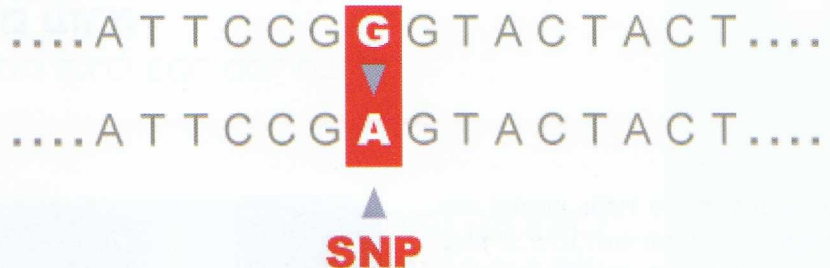
חברת Illumina חשפה בינואר 2008 את מערך BovineSNP50 המאפשר לקבוע בו-זמנית את הגנוטיפ של פרט ב-54,001 אתרים המפוזרים בגנום.

הטכנולוגיה מבוססת על קיבוע רצפי ה-DNA הכוללים את הסמנים על צ'יפ והגבתו עם דנא של הפרט הנבדק.

הסמנים ב-BovineSNP50 נבחרו על פי מיקומם ורמת הפולימורפיזם שלהם. המטרה הייתה לקבל מרווחים של כ-60,000 יחידות דנא בין הסמנים, כאשר נבחרו רק סמנים עם שינויים אלל נדיר מעל 0.2.

התשתית המדעית, הכוללת מידע על אתרי ה-SNP והתשתית הטכנולוגית, של אנליזה של כל האתרים בו-זמנית לפרט, יצרו כלי המאפשר לראשונה סלקציה גנומית.

היות ובוחנים 50,000 סמנים, רמות סף רגילות של 1%-5% למובהקות ההשפעות הינן חסרות משמעות ויש להשתמש בשיטות

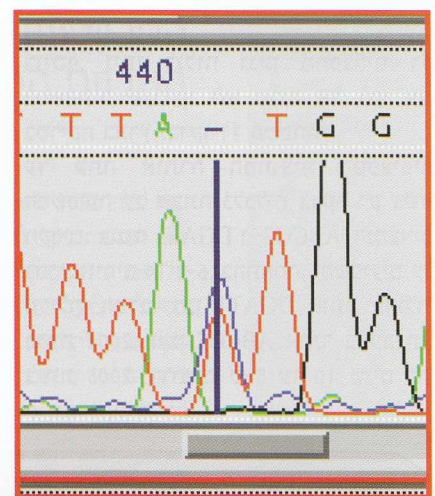


איור 2. הצגה סכמטית של מקטע דנא משני הכרומוזומים של פרט מסוים. הפרט הטרוזיגוט באתר של סמן גנטי מסוג SNP המסומן באדום.

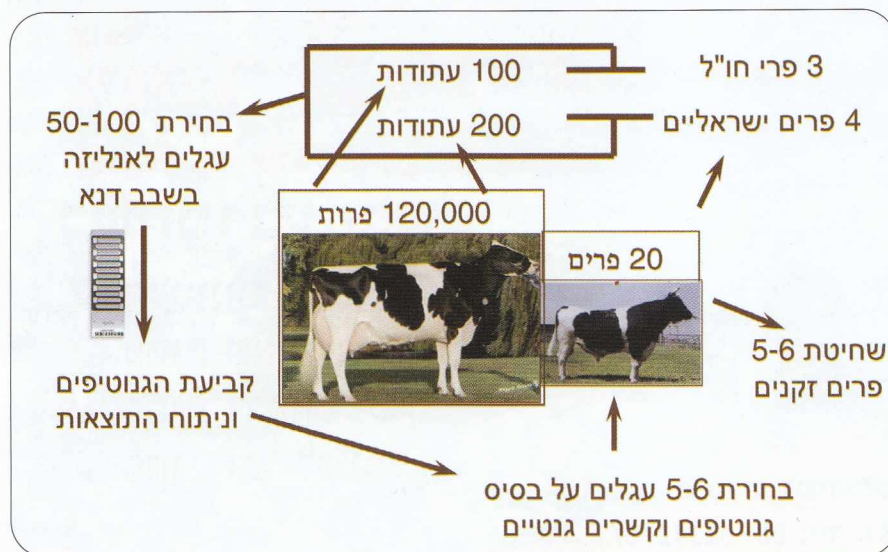
סלקציה גנומית כבר מבוצעת באוסטרליה, ארה"ב, צרפת, נורבגיה וקנדה, אך המחצאים חסויים בבחינת סודות מטבח. קבוצות מחקר מארצות אלו טוענות שניתן ע"י בחירת פרים לפי מערך SNP להגיע לאותה הישנות כמו של מבחן צאצאים המבוסס על 50-100 בנות, כלומר הישנות של 80% עבור תכונות יכולת חלב

למיפוי הגנים הכמותיים בגישה זו, יש צורך בצפיפות גבוהה של סמנים.

הסמנים המתאימים למטרה זו הם מסוג של פולימורפיזם בבסיס יחיד (SNP). בגנום הבקר קיימים כשני מיליון סמנים מסוג SNP. סמנים אלו מאופיינים בדרך-כלל בשתי צורות



איור 3. תמונת רצף מקטע דנא. כל יחידת דנא מסומנת כשיא בעקומה, כאשר צבע השיא מאפיין את האלל: A, C, G, T. ניתן לראות שני שיאים חופפים בעמדה 441, בכחול C ובאדום T, המראים פרט הטרוזיגוט לאתר.



איור 4. התכנית המוצעת לסלקציה גנומית בעדר הבקר הישראלי

לאחר גן כמותי ברמת המוטציה המשפיעה. כדי לצמצם את רווח האמינות של מיקום גן כמותי, ניתן להשתמש במיפוי ע"י "חוסר שיווי משקל בתאחיזה" (Linkage Disequilibrium). בין גנים על כרומוזומים שונים קיים שיווי משקל בתאחיזה. כלומר, אין קשר בין תדירות האללים בין הגנים. בדרך כלל יהיה שיווי משקל בתאחיזה ברמת האוכלוסייה גם בעבור גנים על אותו הכרומוזום.

אבל כאשר, סמן קרוב מאוד לגן המטרה, במקטע של עשרות אלפי בסיסים, אז שיווי המשקל בתאחיזה ביניהם מופר והם עוברים בתורשה יחד באוכלוסייה.

ניתן לנצל תופעה זו על ידי טיפוח לסמן הנמצא בתאחיזה לגן, לתכונה הכלכלית, במהלך הנקרא סלקציה מלווה בסמנים (Markers Assisted Selection).

סטטיסטיות חדשות המותאמות לבעיה של ריבוי השוואות ותוצאות "מובהקות" המתקבלות במקרה. סלקציה גנומית כבר מבוצעת באוסטרליה, ארה"ב, צרפת, נורבגיה וקנדה, אך הממצאים חסויים בבחינת סודות מטבח. קבוצות מחקר מארצות אלו טוענות שניתן ע"י בחירת פרים לפי מערך SNP להגיע לאותה הישגות כמו של מבחן צאצאים המבוסס על 50-100 בנות, כלומר הישגות של 80% עבור תכונות יכול חלב.

במימון תעשיית הבקר הישראלי וקרן מחקר של הקהילה האירופאית ייבדקו, בקיץ 2008, כ-500 פרים מעדר החלב הישראלי למערך הסמנים. מאגר הנתונים יקיף כ-270 מיליון צירופים להשוואה (500 פרים X 54,000 סמנים גנטיים X 10 אומדני תורשה (א"ת) לתכונות כלכליות). בשלב ראשון נקבע את הקשר בין סמנים לא"ת של תכונות ייצור על בסיס חלק מהפריים - Training set. בשלב

תכונות חשניות באינדקס, כמו פוריות, שלהן תורשתיות נמוכה ואשר סבלו מהישנות נמוכה במבחן צאצאים, יבואו לידי ביטוי רב יותר בא"ת המסומן, בעקבות איתור סמנים המשפיעים על תכונות אלה

שני נחשב א"ת "מסומנים" של יתרת הפריים לפי נוסחאות החיזוי של סמנים גנטיים ונשווה ל-א"ת בפועל - Prediction set. שני השלבים האלו של "אימון וחיזוי" מהווים בסיס להפעלת תכנית הטיפול.

תכנית הטיפול המוצעת (איור 4) תתבסס על בחירה של 50-100 עגלים בכל שנה לקביעת גנוטיפים לסמנים. בחירת העגלים תהיה על בסיס ממוצע א"ת של הוריהם, כמקובל כיום. על בסיס המידע של הסמנים עם השפעות מובהקות על התכונות באינדקס הטיפול יחושבו לעגלים האלה א"ת "מסומנים" (מבוססים על סמנים). בכל שנה תרכוש "שיאון" 5-6 עגלים עם א"ת מסומנים הגבוהים ביותר והעגלים האלה ייכנסו מידית לשימוש נרחב באוכלוסייה, ללא מבחן

צאצאים. יחד עם זאת, יימשך חישוב מבחנים גנטיים תקופתיים לכלל הפריים ופרות בעדר הלאומי. מבחנים אלה ישמשו לבחירת אבות ואמהות של עגלים שייבדקו למערך הסמנים, ולעדכון החיזוי של א"ת על ידי סמנים. שני השלבים של "אימון וחיזוי" יעובדו מחדש בכל שנה כדי לעדכן את נוסחאות החיזוי לגנים הכלכליים העוברים סלקציה באוכלוסייה. לדוגמה, גן שעבר סלקציה ותדירות, האלל החיובי שלו באוכלוסייה קרובה למאה אחוז יחדל לשמש יעד לסלקציה, ולעומת זאת גנים אחרים בעלי שכיחויות נמוכות יותר לאלל החיובי ייכנסו למערך החיזוי.

אימון התכנית המוצעת צפוי להגדיל את מכירת הזרמה למדינות אחרות. בנוסף, ניתן יהיה לאתר גנים כמותיים, לפטנט אותם ולייצא ידע

יתרונות התכנית המוצעת הם:

1. עלייה בהתקדמות הגנטית השנתית בקרוב ל-20% ע"י קיצור אורך הדור הממוצע במסלול אב-בת מ-7 ל-3 שנים.
2. תכונות משניות באינדקס, כמו פוריות, שלהן תורשתיות נמוכה ואשר סבלו מהישנות נמוכה במבחן צאצאים, יבואו לידי ביטוי רב יותר בא"ת המסומן, בעקבות איתור סמנים המשפיעים על תכונות אלה.
3. חיסכון עצום באחזקת פרים. בשיאון יחזיקו רק 20 פרים במקום 170. עלות בדיקת עגל לסמנים היא \$400 לעומת \$2,000 לאחזקת פר עד גיל חמש שנים.
4. חיסכון עתידי בחידוש מבנים בפרייה.
5. חיסכון בבנקים לזרמה של פרים, שוטף והשקעה בציד, מכלי זרמה.
6. חיסכון בעלות טרום פרייה, גידול עגלים, קרנטינות, בדיקות ועוד.
7. בחירת עגלים לשימוש רחב תבוצע בעיקר על בסיס סמנים במקום נתוני הקרובים שלהם. לפיכך, יהיה פחות ריבוי בשארות (Inbreeding).
8. הסמנים המובהקים יצביעו על מיקום הגנים המשפיעים ויקדמו את איתורם.

לאיתור הגנים ערך מדעי לאישור השפעות הסמנים, להגנתם בפטנט, ליישום בסלקציה באוכלוסיות שאינן עורכות סלקציה גנומית, ולהבנת מנגנוני פעולה משותפים בין-גניים.

חסרונות התכנית המוצעת הם:

1. דרישה לעוצמה ולזמן מחשב הדרושים לאנליזה מורכבת של מיליוני השוואות סטטיסטיות.
2. צורך בגישה סטטיסטית חדשנית הנותנת מענה לריבוי השוואות ושקלול נכון של מידע גנומי ומידע מקשרים גנטיים.

בקר לחלב הוא מין בעל-החיים היחיד שעדיין מתקיים בו טיפוח עצמאי בישראל. החיסרון העיקרי בהשוואה למדינות אחרות הוא הגודל המצומצם של האוכלוסייה בת 120,000 פרות. היתרונות העיקריים הם איכות הנתונים של ספר-העדר, מודלים סטטיסטיים חדשניים שפותחו במעבדתנו והצלחה מוכחת של מעבדתנו באיתור גנים המשפיעים על תכונות כמותיות. למרות שניתן לרכוש זרמה ממקורות זרים, טיפוח מקומי בתנאי ישראל הנו עדיף על פני חומר גנטי זר, בגלל השפעת גומלין גנוטיפ-סביבה, ומשקל גבוה יותר הניתן לתכונות משניות הקשורות לפוריות וקושי בהמלטה, אשר מתעלמים מהם ברוב ארצות הטיפול. ללא אימון סלקציה גנומית, תכנית הטיפול הישראלית לא תוכל להתחרות עם מעצמות טיפוח כארה"ב, קנדה, צרפת, אוסטרליה ונורבגיה אשר כולן התחילו לבצע אנליזות של סמנים ברמת האוכלוסייה. אימון התכנית המוצעת צפוי להגדיל את מכירת הזרמה למדינות אחרות. בנוסף, ניתן יהיה לאתר גנים כמותיים, לפטנט אותם ולייצא ידע.

לסיכום, הצלחה בביצוע החישובים הגנטיים תהווה בסיס להפעלת התכנית של סלקציה גנומית ומהפכה בטיפול בקר לחלב ביובל השנים האחרונות. "תכנית ההמתנה" של פרים תבוטל תוך שיפור של 20% בהתקדמות הגנטית השנתית וחיסכון של, לפחות, \$300,000 לשנה באחזקה של פרים ואיסוף זרמה. ■