



יהודה ולר ומיכה רון - מנהל המחקר החקלאי, המכון לבעלי חיים  
weller@agri.huji.ac.il

# סלקציה נגד גנים למחלות גנטיות

כשמתגלה מחלה גנטית בעולם הגדול, האם זה מחייב את העדר שלנו לשחוט פרים שנגועים בגנים אלה? גן לטאלי הוא גן שהורג אם הוא בא גם מהאב ומהאם (הומוזיגוטי) ולכן כאשר מופיע גן כזה רק מהורה אחד, אין צורך להתחשב בו בקבלת החלטות בטיפוח. במערכת הטיפוח לא מוציאים את הפרים מהלוח, אבל כותבים שהפרה ברפת חשודה כנשאת במחלה, והרפתנים משתמשים בפרים נקיים וכך מונעים מהפרה להיות הומוזיגוטית

## מבוא

- איתור מחלות גנטיות בבקר מתאפשר בזכות שלושה גורמים עיקריים:
1. קיום פרים נפוצים בשוק הזרמה העולמי וריבוי בשארות בתוך האוכלוסייה.
  2. תשתית טכנולוגית של סמנים גנטיים לסריקת גנום יעילה.
  3. איתור מספר פרטים חולים ודגימת דוגמאות תאים.

באוכלוסייה. מוטציות רצסיביות ישפיעו על פרטים רק אם הם הומוזיגוטים. בריבוי באקראי, אם שיעור האלל שעבר מוטציה הוא נמוך, כ-1%, שיעור ההומוזיגוטים למוטציה יהיה:  $2(0.01) = 0.0001$ . לכן, כמעט ואין סלקציה נגד גנים לטאליים רצסיביים, והם מצטברים באוכלוסייה הודות למוטציות. רוב המוטציות עם השפעה פנוטיפית הן לטאליות ומסתיימות במוות עוברי בשלב מוקדם. מחלות גנטיות באדם, כדוגמת טיי זקס הן קשות, כי המחלה לא גורמת למוות עוברי בשלב מוקדם.

## ריבוי בשארות

ריבוי בשארות (ר"ב) מודד את ההסתברות שפרט יקבל את אותו האלל משני הוריו. זה אפשרי אם לשני ההורים "הורה" (ancestor) משותף. עם הריבוי בשארות שכיחות ההומוזיגוטים הלטאליים גבוהה יותר. נניח שפר מזריע את בתו, לצאצאים תהיה קרבת שאר של 25%. המשמעות היא שאם הפר נשא אלל לטאלי ההסתברות להומוזיגוט לטאלי היא לפחות 0.125%, מבלי להתייחס לשיעור האלל הלטאלי באוכלוסייה. בטיפוח בקר ר"ב הוא בעיה בגלל המספר המצומצם של פרטים שמשמשים לאבות באוכלוסייה.

ממוצע ר"ב נמדד באוכלוסייה האמריקאית ב-5.1% בשנת 1990, ונמצא בעלייה. בישראל, בשנת 2003, נמצא ר"ב של 1.9%. הפער בערכי ר"ב נובע ממדיניות ההזרעה בישראל שהחלה בשנות ה-80 על ידי ד"ר חיים שטורמן. מערך ההזרעה מבוסס על מסופון מחשב המתריע למזריע על כוונה לביצוע הזרעה בזרמת פר מסוים, שתביא לריבוי בשארות של מעל 3.25%. שיעור ממוצע של ריבוי בשארות לפי שנת לידה בבקר הישראלי בשנים 1963 ועד 2003 מוצג באיור 1. ממוצע שיעור ריבוי בשארות בעבור פרים ופרות שנולדו בשנת 2000 היה 1.7% בלבד. זאת הסיבה העיקרית שלא הייתה מעולם התפרצות של מחלה רצסיבית באוכלוסייה הישראלית.

## הפעלת אינדקס סלקציה מביאה להשאת הרווח לחקלאי, כאשר התכונות השליליות הנלוות להורשת מחלות גנטיות, כמו עלייה בשיעור הפלות (ירידה בפוריות) או פחיתה בייצור, ישפיעו על מדרג הפרים לתכונת האינדקס

עם התפתחות חקר הגנום של בקר השתפרה היכולת לאתר גנים המשפיעים על מחלות גנטיות. חקר מחלה מבוצע על ידי השוואת הגנום, באמצעות סמנים גנטיים, של פרטים חולים לעומת בריאים. עם גילוי גנים למחלות גנטיות בבקר, עולות הצעות בוועדת טיפוח ובמשקים, לאתר את הפרים נשאי הגן הלטאלי ולהוציא אותם מלוח הפרים. רשימה זו באה לשחוט פרות קדושות, אך לא פרים נשאי גנים לטאליים רצסיבים למחלות.

## רקע

מוטציות לטאליות ניתנות לחלוקה לאלו בבקרה רצסיבית או דומיננטית. מוטציות דומיננטיות ייגרעו במהרה מהאוכלוסייה, כי הפרטים החולים ימותו. לעומת זאת, מוטציות רצסיביות ללא מופע שונה, יישארו

ונשנות בדלקות חיידקיות, עיכוב בגדילה ובהחלמת הפצעים. בקר חולה מת בגיל צעיר כתוצאה מסיבוכים של דלקות. בעשור האחרון נמצא, שכ-25% מפרי ההולשטיין הם נשאים של מוטציה המשנה חומצה אמינו בחלבון בגן המקדד ל-SLC35A3 transporter Golgi UDP-N-acetylglucosamine וגורם למחלת (CVM) Complex vertebral malformation. לשתי מחלות אלו נערך מאמץ עולמי לסילוק האלל הלטאלי (גורם למחלה). בנים של פרים נשאים לגנים נגרעו מרשימת הפרים המזריעים, ללא קשר לערך הגנטי שלהם. באוכלוסיית פרי ההולשטיין הגרמני תדירות האלל ל-BLAD ירדה מ-9.4% ב-1997 ל-0.3% ב-2007. תדירות האלל ל-CVM ירדה מ-8.3% ב-2002 ל-2.3% ב-2007 (שווץ ושות', 2008).

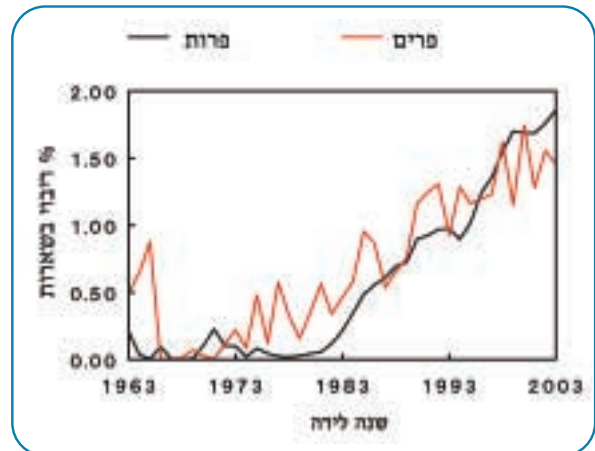
מחלת BLAD נתגלתה ראשונה ואובחנה במאות פרטים בעולם. רק 13 עגלים אובחנו למחלת CVM. בהתחשב בשימוש הנרחב של הפר, היה צפוי למצוא מספר רב בהרבה של עגלים פגועים. ההסבר למיעוט העגלים הפגועים הוא שהמחלה, בדרך כלל, גורמת למות העובר והפלה בשלב מוקדם. העגלים שמגיעים לגיל המלטה הם מקרים חריגים. לפיכך, הביטוי העיקרי של המחלה הוא עלייה בשיעור ההזרעות החוזרות. פוריות כלולה באינדקס הטיפוח וערכה הכלכלי של פחיתה ב-1% פוריות שקול לפחות מ-1 ק"ג חלבון חלב. האם זו סיבה לגרוע על הסף פר מרשימת הפרים המזריעים?

לאחרונה התגלו 5 פרטים החולים במחלה גנטית רצסיבית שלישית בבקר הולשטיין: Brachyspina malformation syndrome. כמו ב-CVM הסיבה למספר הנמוך של פרטים פגועים במחלה נובעת, כנראה, משיעור גבוה של הפלה מוקדמת.

### מדיניות טיפוח

התובנה הזאת על השפעת הגנים למחלות רצסיביות לטאליות צריכה להשפיע על מדיניות הטיפוח. במקום להרוג יתושים, יש ליישב את הביצה. במקרה הזה ה"ביצה" שבה גנים רצסיביים לטאליים מתרבים היא - ריבוי בשארות. לכן, יש להמשיך את הצלחת המדיניות הנוכחית של הגבלת ר"ב באוכלוסייה הישראלית. בנוסף, שימוש בזרמת חו"ל מיועד לגוון את המקורות הגנטיים וקיום מידע על פר מסוים שהוא נשא לגן למחלה גנטית הוא שולי.

**לסיכום, הפעלת אינדקס סלקציה מביאה להשאת הרווח לחקלאי, כאשר התכונות השליליות הנלוות להורשת מחלות גנטיות, כמו עלייה בשיעור הפלות (ירידה בפוריות) או פחיתה בייצור, ישפיעו על מדרג הפרים לתכונת האינדקס. ■**



איור 1. ממוצע ריבוי בשארות בעבור פרות ופרים בישראל לפי שנת לידה

**יש להמשיך את הצלחת המדיניות הנוכחית של הגבלת ר"ב באוכלוסייה הישראלית. בנוסף, שימוש בזרמת חו"ל מיועד לגוון את המקורות הגנטיים וקיום מידע על פר מסוים שהוא נשא לגן למחלה גנטית הוא שולי**

### מחלות גנטיות בבקר

שתי מחלות גנטיות רצסיביות שהופיעו בשני העשורים האחרונים בבקר הם BLAD ו-CVM. מקור המוטציה ל-BLAD בפר Ivanhoe Osborndale שמת ב-1963, ומקור המוטציה ל-CVM בפר Star Penstate Ivanhoe, שגם היה נשא ל-BLAD (שווץ ושות' 2008). בשני המקרים המוטציה האחראית התגלתה. אין סיבה להניח שפרים ישראלים כמו אבשה או סקורר, לא יהיו נשאים של גנים למחלות גנטיות, כדוגמת הפרים הנ"ל. ההבדל היחיד הוא שלא ניתן לגלות זאת, כי באוכלוסייה הישראלית יש שיעור נמוך של הכלאות בין צאצאים של אב משותף.

בשנות ה-90 כ-14% מפרי ההולשטיין נמצאו נשאים של מוטציה המשנה חומצה אמינו בחלבון וגורמת למחלת (BLAD) deficiency (BLAD) Bovine leukocyte adhesion. חסר אימונולוגי זה הינו לטאלי במצב הומוזיגוטי והוא הופיע ב-0.2% של עגלים נולדים, בעלות נזק שנתית של כ-5 מיליון דולר בארה"ב. המחלה מאופיינת על ידי הדבקות חוזרות