



יואל זרון - שיאון
yoel@sion-israel.com



הג'נומיק נמצא בזינוק סיכום כנס האינטרבול ריגה, לטווייה, יוני 2010

סיפוח הבקר נמצא בעיצומה של מהפכה גדולה - מהפכת הג'נומיק שבה נגיע לקיצור אורך הזר ללא מבחן פרים מקובל עם בנות. מזינות רבות עוסקות בנושא, הרבה אינטרסים מסחריים ובתוך כל זה מנסה ארגון האינטרבול לגבש קורת גג מקצועית אחידה לכל מזינות העולם. ד"ר יואל זרון, המנהל המקצועי של שיאון חזר לאחרונה נפעם מכנס האינטרבול בריגה

האינטרבול, מקבל החלטות בקצב אחר מהתקדמות התוצאות הנתמכות בעיקרן ע"י גופים מסחריים (אגודות ההזרעה) וגופים ממשלתיים או אוניברסיטאיים. את מערך הנתונים הוא מקבל בצורה סדירה ובהתאם לקורלציות הגנטיות בין המדינות וה-MACE (Multiple-trait Across-Country Evaluation) מקבלות המדינות את נתוני הפרים. ה-MACE הינו דוגמה חיובית לפיתוח משותף של החוקרים והאינטרבול. למעשה, בחירת הפרים להזרעה בין המדינות מתבססת על ה-MACE. במצגות ובדיונים הועלו דרכי הפעולה לשילוב הג'נומיק המתבסס על מערך ה-GEBV, GMACE.

להלן תמצית של מספר קבוצות שהציגו את עבודותיהם בכנס. פרוט רב יותר נמצא ב"סיכום כנס האינטרבול - יוני 2010, ריגה" בשיאון.

גודל קיט הסריקה: שלושים הכרומוזומים בבקר יכולים להיסרק ע"י ה-SNPs בגדלים שונים: 3K, 20K, 50K, 100K. ההבדלים בתוצאות הם: בדיוק, במהימנות, בכמות המידע, בערכים כספיים ובמטרות הסריקה. VanRaden נתן סקירה מלאה על שיטה חדשה הנקראת Imputation ("שיוך") שבעזרתה אפשר יהיה לחזות תוצאות של סריקה יקרה ומהימנה יותר (50K) בעזרת הסריקה של 3K. הקבוצה מחפשת דרכים כלכליות ויעילות יותר למימוש הג'נומיק בבקר. הרעיון המרכזי הוא חיפוש האללים בקיטים המכילים 3K של SNPs (זולים יותר, מהירים יותר לתפעול) ודרכם למצוא את ההפלואידים הרצויים (מספר אללים הנמצאים על כרומוזום) הנמצאים בכרומוזומים השונים. שלב ראשון: סריקה בסמנים רבים בפרטים רבים באוכלוסייה. זיהוי וסימון ההפלואידים בכרומוזומים (למעשה, סימון התכונות בגנום). שלב שני: חיפוש ההפלואידים ע"י מציאת אללים בודדים בקיטים קטנים של SNPs. בבסיס השיטה המשפט הבא:

Read genotypes, write haplotype ("קרא ג'נוטיפים ותכתוב הפלואיד")

כנס האינטרבול היה ביחד עם כנס ה-ICAR והשתתפו בו כ-170 אנשים. בכנס ה-ICAR היו כ-350 אנשים מכ-45 מדינות.

עיקר הנושאים באינטרבול התעמקו בג'נומיק ובניתוח תכונות הנמצאות באינדקסי הטיפוח השונים בעולם. לאחר המהפכה שחוללה ההזרעה המלאכותית ויכולת שימור תאי הזרע, בסוף שנות ה-40, מגיע הג'נומיק ויוצר את המהפכה השנייה - קיצור אורך הדור, הפעלת פרים צעירים ללא בנות, במהימנות של כ-70% ואף יותר, החלפה מהירה יותר של קבוצות הפרים ודיוק רב יותר בבחירתם מקבוצת מקור איכותית. הקצב מסחרר והמערכות עדיין לא מעכלות את היכולות של האפשרויות השונות להפעלה.



פרות בתחרות מלכת היופי בבאר טוביה

- מתחילים לבחון פרים צעירים ומפרסמים למגדלים בספטמבר 2010 את הפרים לפי הג'נומיק.
- מתחילים לסרוק את פרות העתודה בג'נומיק.

הקבוצה הקנדית

תוצאות רשמיות של הג'נומיק התפרסמו בקנדה מאוגוסט 2009. באפריל 2010 הם יפרסמו תוצאות של הג'רסי ומחקר מתמשך על השוויצרי חום. הם מפרסמים תוצאות "מעורבות" של הג'נומיק הישיר (DGV) עם אומדני התורשה (EBV), ממוצע ההורים (PA) וה-MACE (טבלה 1).

טבלה 1: עלייה במהימנות התוצאות לפרים צעירים ופרות בעקבות השימוש בג'נומיק בקנדה

קבוצות	מהימנות ממוצעת (אחוז)		
	אומדני תורשה	ג'נומיק "מעורבב" (אומדני תורשה + ג'נומיק ישיר)	עלייה במהימנות
עגלים צעירים 2009-2007	36	64	28%
פרות בתחלובה ראשונה או שנייה	53	68	15%
פרות שאינן נמצאות בקנדה לאחר MACE	42	66	24%
פרים במבחן	86	89	≈50%
יבוא לאחר זרמת פרים לאחר מבחן ו-MACE	69	80	11%

(מקור: (Van Doormaal et al., Interbull meeting, June, 2010)

עלייה של כ-25% לפרים הצעירים ושל 11% לפרים שזרמתם מיובאת לקנדה. הקנדים מוסיפים תוצאות לג'נומיק מ-500 פרים נוספים כל מבחן פרים חדש. למספר פרים נבחנו "חשובים" (Justice, Goldwyn) הם ביצעו את כל סריקת הגנום בעזרת קיטים גדולים של 1000K-850.

מטרותיהם:

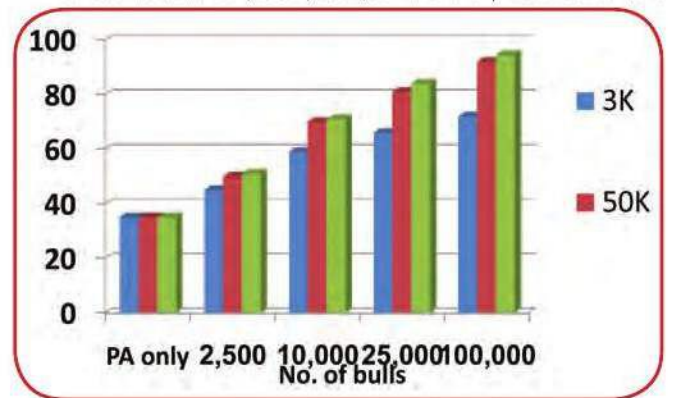
- שיפור מהימנות תוצאות הג'נומיק לפרים הצעירים ולהביאם לקו דומה לתוצאות פרים נבחנו.
- שיפור ההתאמות בין ממוצע ההורים (PA) / ממוצע הורים ג'נומי (GPA) לאומדני התורשה - EBV.
- בחינת הקיט של 3K-Illumina ומתן שירות למגדלים לסריקת פרות בעדר.
- פיתוח תכנית לשיוך תוצאות ה-3K ל-50K ו-850K (Imputation).
- להגיע ל-15,000 פרים שיעברו את הג'נומיק.
- שיתופי פעולה לפיתוח תכנות ואלגוריתמוסים לשיפור התוצאות. כיום הם מבצעים את הג'נומיק בקיט של ה-50K ל-63 תכנות ייצור, משנה ושיפוט גופני ב-7 שעות. פרסום מחקרי הג'נומיק שלהם נמצא באתר: <http://www.aps.uoguelph.ca/~msargol/gebv/>

VanRaden מתכנן למצוא SNPs בקיט קטן לאלל מסוים ובכך יוכל לסמן הפלואיד לפי ממצא זה. ישנם הפלואידים ידועים המסמנים תכונות שונות על הכרומוזומים. מציאת האללים בקיט הקטן, נותנים את היכולת לסמן את הפלואיד המזוהה עם התכונה. למספר הפרטים הנסרקים ע"י SNPs יש חשיבות גדולה ביותר למהימנות ודיוק התוצאות (איור 1). בתכונות בעלות תורשתיות גבוהה, ניתן כבר היום, לקבל מהימנות של 70%-75% בעגלים צעירים ללא בת אחת במבחן. כאן המשמעות העיקרית של הגושים הגדולים שהתכנסו ביחד לבחינת פרים רבים. לגוש האירופאי יש כבר תוצאות של כ-16,000 פרים.....

מסקנות הקבוצה

- סריקה מועטה של הגנום בקיטים המכילים סמנים רבים (500 ומעלה). רצוי לסרוק את מרבית האוכלוסייה בקיטים "זולים" ולבצע Imputation.
- יותר פרטים יכולים להיכנס לתכנית הג'נומיק (כולל פרות) ולעבור סריקה בקיט קטן (3K) ובכך להגדיל את מהימנות התוצאות.
- מקורות מידע גדולים יכולים לגרום למציאת פרטים חדשים ולהשפיע על השוונות באוכלוסייה.

איור 1: מהימנות קיטים של 3K, 50K, 500K, לפי גודל אוכלוסייה



(מקור: (VanRaden et al., Interbull meeting, June, 2010)

הקבוצה האוסטרלית - יישום הג'נומיק באוסטרליה

בחנו בג'נומיק 2,193 פרים לתכונות החלב, שומן, חלבון, פוריות בנות, הישרדות וכלל השיפוט הגופני. השוו את ממוצע ההורים (PA) לעומת GPA; השוו את אומדני התורשה החזויים (EBV) לעומת GEVB. התוצאות הצביעו על עלייה של 20%-31% במהימנות וירידה בכל תכונה בתוצאה המתקבלת לאחר הג'נומיק. ירידה זו מסבירה את ההטיה (Bias) הפחותה יותר לאחר נתוני הג'נומיק. הטיות גדולות יותר היו בתכונות הייצור ובהן הג'נומיק "תיקן" לתוצאה "נכונה" יותר. לעומתם, ההישרדות, פוריות ושיפוט גופני, כמעט ולא היו הטיות. מסקנותיהם:

- הערבול (Blending) לא תמיד נתן את התוצאות המקוות.
- הג'נומיק מעלה את מהימנות התוצאות וגורם לירידה של ההטיה.
- תוצאות של מבחן הבנות במבחן הראשון לאחר הג'נומיק - עלייה מועטה של המהימנות.
- בג'נומיק, אין שינוי בדרוג הפרים, אולם יש שינוי במהימנות התוצאות ובהטיות נמוכות יותר.

הקבוצה האירית, et al. Cromie

שני קונסורציומים גדולים התגבשו להחלפת מידע ופיתוח תכנות לג'נומיק. הראשון הוא של ארה"ב וקנדה, והשני הוא הגוש האירופאי: EuroGenomics : הולנד (CRV), גרמניה (VIT), צרפת (Sersia), וארצות סקנדינביה - דנמרק, שוודיה ופינלנד (Viking Genetic). כשלושה חודשים לפני הכנס בריגה, יצאה קריאה מאירלנד למדינות רבות להתאחד ולשתף פעולה בהחלפת הגנוטיפים של הפרים. 12 מדינות נענו לקריאה והחליפו מידע ביניהן מתוך מגמה להוביל בסופו של דבר למהלך שבו כל המידע יאוחסן ויונתח תחת קורת הגג של האינטרנרובול. 12 המדינות הן: אירלנד (יזמה והובילה את הרעיון), אנגליה, פולין, איטליה, דרום אפריקה, ספרד, יפן, שוויצריה, ישראל, בלגיה, אוסטרליה וניו-זילנד.

הג'נומיק יעבור בסופו של דבר לאינטרנרובול. זאת גם כוונתם של מרבית החוקרים העוסקים בנושא. אולם כיוון שלא תמיד הם הקובעים, המהלך ייקח עוד זמן. דיון בנושא יהיה בפגישה של האינטרנרובול בכנס הגנטי הקרוב בלייפציג שבגרמניה

ובכן, למה אין עדיין שיתופי פעולה גדולים יותר בין המדינות ולמה עדיין האינטרנרובול אינו "קורת הגג" לנתוני כלל הפרים הנסרקים בג'נומיק בעולם? התשובה נעוצה בכספים הרבים שחברות מסחריות וגופים אוניברסיטאיים או ממשלתיים השקיעו ואינם מאפשרים בטווח הקצר לשתף את פירות ההשקעה שלהם עם כלל העולם. 12 המדינות הסכימו להחליף מידע ומומחיות ביניהן. בחודשיים-שלושה הן הגדילו את מספר הגנוטיפים שהועברו בין המדינות ל-13,285 מ-6,871 פרים. הארגון נקרא (IGeP (International Genomic Evaluation Partnership). בפגישות שהיו בין ההרצאות, נראה שהמהלך תופש תנופה והאינטרנרובול התחייב לדון בנושא שיתופי הפעולה. כאן יעמוד למבחן האינטרס

הכלכלי של חברות שהשקיעו כבר לעומת אינטרס של פיתוח משותף והעברת מידע, כפי שהתבצע בפיתוח ה-MACE באינטרנרובול. להערכתי, הג'נומיק יעבור בסופו של דבר לאינטרנרובול. זאת גם כוונתם של מרבית החוקרים העוסקים בנושא. אולם כיוון שלא תמיד הם הקובעים, המהלך ייקח עוד זמן. דיון בנושא יהיה בפגישה של האינטרנרובול בכנס הגנטי הקרוב בלייפציג שבגרמניה.

לסיכום

המפגש בין הגושים הגדולים לבין המדינות שרוצות להצטרף היה "מעניין". כל עולם הבקר לחלב עוסק בג'נומיק ואנו עדים לתכניות של אגודות ההזרעה להקטנת הפירות ושינוי שיטת הבדיקה והלקיחה של העגלים הצעירים. חלק מהעולם, בעיקר צפון אמריקה, החל בשיווק העגלים שנבחנו בג'נומיק והטעויות הראשונות מתחילות להתפרסם. עיקרן עדיין בהטיות בלתי מחושבות שמעלות את ערכי הפרות והפרים שעברו את הג'נומיק. למרות שהשיטה מורידה את ההטיות מול המבחן האמתי, יש עדיין מקום לשיפור. בהמשך לכנס נסענו ללמוד את התארגנות אגודות ההזרעה כחלק חשוב במערך הבחירה והשיווק של השיטה למגדלים. איור 2 שקיבלנו באדיבותו של Andreas Kandzi מחברת OHG שבאוסטריה, גרמניה, מתאר בצורה יפה מאוד את חשיבות הג'נומיק בפרים ובפרות.

הג'נומיק הישיר הינו קו ישר שאינו משתנה. חשוב לראותו מול מבחן הפר האמתי המגיע לאחר כ-3 שנים לאחר תחילת ההזרעות ומבחן רחב יותר (יכול שני של בנות) לאחר כ-6 שנים מתחילת ההזרעות של הפר הצעיר (הפר יהיה בגיל 5 ו-8, בהתאמה). הג'נומיק והמבחן מתיישרים כמעט לקו אחיד בעוד שהג'נומיק "המעורב" נמצא במהימנות גבוהה יותר ואף עולה לאחר קבלת תוצאות מבחן הפר. בפרה נראות התוצאות אחרת: המבחן שלה והג'נומיק המעורב מתאחדים לאחר כשלוש תחלובות ועוברים אף את הג'נומיק הישיר. האירופאים נוקטים משנה זהירות בפרסום הנתונים למגדלים לעומת הגוש הצפון אמריקאי. אנו נמצאים בפתחה של התכנית בארץ ורצוי וחשוב שנלמד מהאחרים. ■

איור 2: מהימנות התוצאות לאחר ג'נומיק מעורב (אומדני תורשה+ג'נומיק), ג'נומיק ישיר ואומדני תורשה לק"ג חלב לפי שנים של מבחני הפר והפרה

