



איתור גנים כמותיים בבקר לחלב בעידן הסלקציה הגנומית

למרות אלפי פרסומים מדעיים על קשר סטטיסטי בין סמנים גנטיים ואתרים המשפיעים על תכונות כלכליות נמצאו עד 2007 ארבעה גנים בלבד בעלי השפעה כמותית בחיות משק, מהם שנים בבקר לחלב, שעבורם נקבע הפולימורפיזם הקובע ושעברו תהליך קפדני של אימות. כיום, בחלוף עשור, אף פולימורפיזם נוסף בחיות משק לא אומת כגון המשפיע על תכונה כמותית, למרות ההתקדמות בשיטות החיפוש ובמידע הגנומי •



מיכה רון ויהודה ולר
המחלקה לבקר וגנטיקה,
מינהל המחקר החקלאי

רקע

תכונות המבוקרות על ידי גנים יחידים בעלי השפעה עיקרית, כמו גידול קרניים (גן עם בקרה דומיננטית), מאפשרות לבחון את השפעת הגן לפי פנוטיפ הפרט, כלומר נוכחות קרניים בפרה מעידה על קיום גן במצב דומיננטי לתכונה. מספר מצומצם של גנים כאלו משפיעים על תכונות בעלות ערך כלכלי. לעומת זאת, תכונות כמותיות בבקר כמו ייצור חלב או פוריות מאופיינות בבקרה של גנים רבים והשפעות סביבה. המודל האינפניטיסימלי מניח שתכונות כמותיות מושפעות מהרבה גנים בעלי השפעה קטנה ומצטברת (Fisher, 1920). לפיכך, לא ניתן לעקוב אחר השפעת גן מסוים על פי הפנוטיפ של פרט ונדרשות שיטות אחרות לאיתור הגנים. בעשורים האחרונים המחקר הגנטי התמקד באיתור גנים בעלי חשיבות כלכלית על ידי פיתוח סמנים האחוזים להם פיסית בדנ"א, או על ידי איתור המוטציה הקובעת בגנים עצמם. לאיתור גנים המשפיעים על תכונות כלכליות יש חשיבות מהסיבות הבאות:

1. הבנת מנגנון ההשפעה של הגנים.
2. הטמעה של הגנים ישירות בטיפוח על ידי סלקציה לאללים בעלי ערך חיובי לתכונות הכלכליות וכך הגדלת הדיוק בסלקציה בהשוואה לשימוש בסמנים.
3. סלקציה של הגנים בכל גזעי הבקר בעיקר בארצות שלא מתקיימת בהן סלקציה גנומית.

תכונות כמותיות
בבקר כמו ייצור חלב
או פוריות מאופיינות
בבקרה של גנים רבים
והשפעות סביבה

המחברים מודים להנהלת ענף בקר, מועצת החלב וקרן קמ"ח (מס' 4794-15R) על תמיכתם במחקר. רשימת הפרסומים נמצאת אצל המחברים.





הרצון להבין את מנגנון ההשפעה של הגן על התכונה נובע גם מסקרנות מדעית אך גם מהצורך בלימוד השפעות משניות של הגן המועמד לסלקציה כדי לבחון התאמתו לטיפוח.

ברשימות קודמות בסדרה (משק הבקר והחלב מס. 381 ו-383) סקרנו את העקרונות של סלקציה גנומית בבקר לחלב ותרומתה לטיפוח. ברשימה זו נסקור את הגישות לאיתור גנים כמותיים, את הגנים הספציפיים שכבר אותרו ומשמעותם לטיפוח בקר לחלב, ואת האופק הטיפוחי של המחקר לאיתור גנים כמותיים.

גישות לאיתור גנים בעלי השפעה כמותית בחיות משק

ישנן שתי גישות עיקריות לאיתור גנים: 1. גנטיקה לפני (Forward genetics) שבה נבחנת שונות בסמני דנ"א בכלל הגנום לבחינת התפצלות משותפת עם פנוטיפ בעל ענין (Bostein, 1980), ו-2. ביולוגיה מערכתית (Systems biology) המשלבת מידע רחב של סמנים, ביטוי גנים וחלבונים, מיפוי השוואתי בין מינים, בדיקת פעילות אנזימים בחיידקים ובחינת פגיעה בגן המועמד בעכברים (Schadt, 2006).

לאחר איתור ראשוני של האזור הגנומי המשפיע על התכונה הכמותית באמצעות מבחן אסוציאציה (איור 1) נדרש אפיון של כל הגנים באזור. כיון שהתהליך הוא מורכב הוצע לבדוק תחילה את הגנים המועמדים "המבטיחים ביותר" באזור בהתאם למידע הקיים על דגם ביטוי ופעולת הגן הרלבנטי לתכונה הכמותית (Ron and Weller, 2007). יחד עם זאת, המידע על הגנים אינו מלא, וגם כאשר הוא קיים, ופעולת הגן הידועה אינה קשורה לפנוטיפ, הגן עשוי להיות מעורב בתהליך. חייבים לציין שתוצאות אנליזה לגנים מועמדים המשפיעים על מחלות באדם הסתיימו ברובם באופן לא הולם למרבה הצער (Altshuler et al., 2008) ("Woefully inadequate"). לפיכך, הוצע למקד את חיפוש הגנים על פי הקריטריונים הבאים (Weller and Ron, 2011):

1. אזורים גנומים המשפיעים על תכונה כמותית במרווח של עד מיליון בסיסים.
2. מובהקות סטטיסטית להשפעה על תכונה כמותית במגוון שיטות בלתי-תלויות.
3. השפעות מובהקות באותו אזור גנומי במספר מחקרים בלתי-תלויים באנליזה מסוג meta-analysis (Khatker et al., 2004).
4. שכיחות נמוכה באוכלוסייה לאלל החיובי מבחינה כלכלית לתכונה הכמותית.

למרות אלפי פרסומים מדעיים על קשר סטטיסטי בין סמנים גנטיים ואתרים המשפיעים על תכונות כלכליות נמצאו עד 2007 ארבעה גנים בלבד בעלי השפעה כמותית בחיות משק שעבורם נקבע הפולימורפיזם הקובע ושעברו תהליך קפדני של אימות: DGAT1 ו-ABCG2 המשפיעים על ייצור חלב ורכיביו בבקר לחלב, הגן IGF2 המשפיע על רמת שומן בטבחה של חזירים והגן GDF8 המשפיע על גדילת השריר בצאן (Ron and Weller, 2007). התהליך של איתור ואימות גן בעל השפעה כמותית ארך 11 שנים עבור הגן ABCG2, ו-4 שנים עבור כל אחד מהגנים האחרים.

איתור גנים כמותיים בבקר לחלב

מבחן אסוציאציה של סמני דנ"א לאתרים המשפיעים על תכונות כמותיות בבקר לחלב בארה"ב העלה שקיימים

אזורים בגנום בעלי השפעה מובהקת על אינדקס הייצור (איור 1). כל נקודה בציר ה-Y מציינת את עוצמת המובהקות הסטטיסטית של כל סמן. קבוצת סמנים באותו מיקום בעלת מובהקות גבוהה מייצרת בציר ה-Y צורה של מגדל דוגמת אלו בעיר ניו יורק ולכן האיור נקרא "איור מנהטן". על ציר ה-X כל כרומוזום מקבל צבע שונה. האזורים המובהקים ביותר היו בכרומוזומים 6, 14, 18 ו-20. בכל אחד מהאזורים האלה יש הרבה סמנים עם השפעות מובהקות על האינדקס. רב ההשפעות האלה הן תוצאה של תאחיזה גנטית, ואינן מצביעות על השפעה אמיתית של גן על תכונה.

איתור המוטציה הקובעת בגנים בעלי השפעה כמותית בבקר לחלב

הגן DGAT1

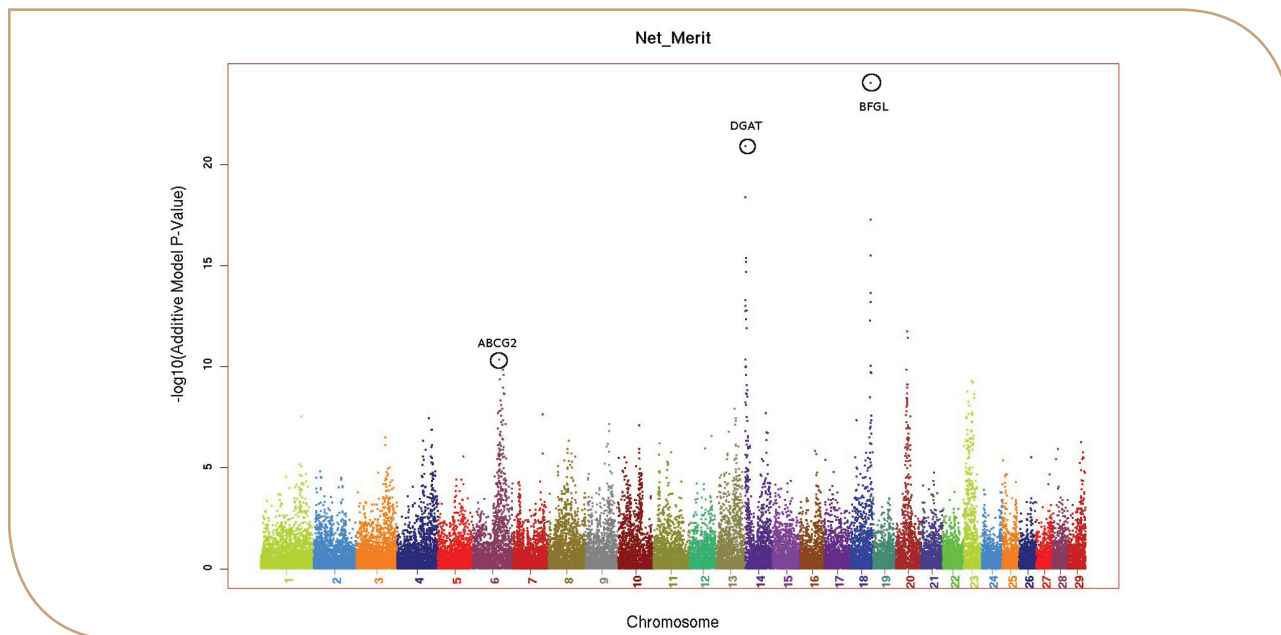
בשנת 2002 אותר הגן הראשון לתכונה כמותית בבקר באמצעות הגישה הכוללת מגוון שיטות גנומיות וביולוגיות (Grisart et al., 2002). הגן נקרא *AcylCoA:diacylglycerol acyltransferase* (DGAT1) והוא ממוקם בכרומוזום 14 בבקר (איור 1). זוהתה המוטציה הקובעת בגן ומשנה את חומצת אמינו אלנין (אלל A) ל-ליזין (אלל K) בעמדה 232 של החלבון הנוצר. לחלבון הנושא ליזין בעמדה 232 יש פעילות אנזים מוגברת והגברת ספציפיות בייצור טריגליצרידים. אנליזה של הגן באוכלוסייה הישראלית הראתה הגדלה של כמות השומן בחלב והקטנת כמות החלב והחלבון (טבלה 1) (Weller et al., 2003) מבחן התמרת אלל, כלומר החלפת האלל השלילי (A) בחיובי (K) הוסיפה 0.16 ו-0.06 אחוז שומן וחלבון, בהתאמה, תוך הקטנת כמות החלב ב-306 ק"ג וכמות החלבון ב-3.1 ק"ג.

טבלה 1. השפעה ושינוי תכן של התמרת אלל בגן DGAT1 על הערכות גנטיות לתכונות ייצור חלב של 416 פרים ישראליים (Weller et al., 2003).

תכונה	התמרת אלל
חלב (ק"ג)	-306 ± 62
שומן (ק"ג)	7.4 ± 2.1
חלבון (ק"ג)	-3.1 ± 1.5
% שומן	0.164 ± 0.021
% חלבון	0.057 ± 0.012

שכיחות האלל K של DGAT1 באוכלוסייה הישראלית לאורך זמן מוצגת באיור 2. עד 1990 הייתה ירידה בשכיחות האלל K עד 0.05 כי הסלקציה הייתה לכמות חלב וחלבון. משנה זו ואילך עקב שינוי אינדקס הטיפוח לחלבון ושומן וקנס על נפח החלב עלתה שכיחות האלל K ל-0.15. בדיקה של 38 גזעי בקר לשכיחות הגן הראתה ערכים בכל הטווח בין 0 ל-1. בכמה גזעים השייכים ל-*Bos Taurus* ובגזע אחד השייך ל-*Bos indicus* נצפה רק אלל K. לפיכך, נראה שהאלל הקדמוני הוא K המעלה שומן ונמצא רק ב-*Bos indicus*. ולאחר הפיצול בין הגזעים שחל לפני כ-200,000 שנה נוצר האלל השני עקב מוטציה והתפשט ב-*Bos Taurus* (Tautz et al., 2004). יתכן שמגוון שכיחות האללים בגזעים אלו הוא פועל יוצא של סלקציה למטרות טיפוח שונות של חלב ומרכיביו. באוכלוסייה הישראלית לא צפויה עליה משמעותית





איור 1: מובהקות מבחן אסוציאציה של סמני דנ"א עם אתרים בגנום המשפיעים על אינדקס הייצור (Net merit), לפי כרומוזום, באוכלוסיית פרי הולשטיין בארה"ב.

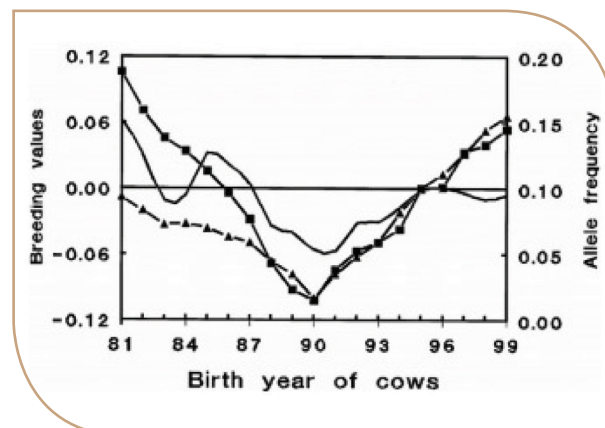
כלומר החלפת האלל השלילי בחיובי הוסיפה במוצע 0.08 ו-0.07, אחוז שומן וחלבון, בהתאמה, תוך הקטנת כמות החלב בכ-200 ק"ג.

טבלה 2. השפעה של גנוטיפי הגן ABCG2 על הערכות גנטיות לתכונות ייצור חלב של פרות ישראליות (Cohen-Zinder et al., 2008). אללים של הגן בעלי השפעה חיובית (Y581) ושלילית (Y581S) על מרכיבי החלב מסומנים בפלוס ומינוס, בהתאמה.

גנוטיפ ¹	מס. פרות	ק"ג חלב	ק"ג שומן	ק"ג חלבון	% שומן	% חלבון
-/-	78	0	0	0	0	0
+/-	328	-185	0.4	1.2	0.059	0.065
+/+	264	-432	4.2	3.3	0.169	0.145

שכיחות האלל החיובי (Y581) של ABCG2 באוכלוסייה הישראלית לאורך זמן מוצגת על ידי העקום הרציף באיור 3. שכיחות האלל החיובי ירדה מ-0.75 ב-1982 ועד 0.62 ב-1990, ואז עלתה ל-0.77 ב-2002. נטיות אלו מתאימות לשינוי באינדקס הטיפוח הישראלי: מטיפוח לייצור חלב עד 1990, לייצור שומן וחלבון ומשקל שלילי לכמות חלב לאחר מכן.

בדקנו את שכיחות האלל החיובי (Y581) ב-35 גזעים של Bos indicus ו-1 Bos taurus והוא נע בין 0.8 ל-1.0 (Ron et al., 2009). בכל הגזעים השייכים ל-Bos indicus השכיחות הייתה 1. בדיקה של שכיחות האללים של הגן ב-11 גזעי בקר זבו ובפאלו בהודו הראתה גם על קיבוע של האלל Y581 (Tantia et al., 2006). לפיכך, נראה שהאלל הקדמוני הוא בעל האפקט החיובי ונמצא רק ב-Bos indicus ולאחר הפיצול בין הגזעים שחל לפני כ-200,000 שנה נוצר האלל השלילי עקב מוטציה והתפשט ב-Bos Taurus. אוכלוסיית הבקר באנטליה (תורכיה) הראתה שכיחות של 0.64 לאלל Y581 בהתאמה



איור 2: שכיחות ממוצעת של האלל K בגן DGAT1 באוכלוסיית הפרות בישראל לפי שנת לידה. העקום הרציף מייצג את השכיחות (ציר ה-Y מימין), העקומים המכילים ריבועים ומשולשים מייצגים את הערך הטיפוחי לאחוז שומן וחלבון, בהתאמה (ציר ה-Y משמאל) (Weller et al., 2003).

בשכיחות אלל K המעלה את שיעור השומן ומוריד את כמות החלבון והחלב, בגלל השפעה זניחה על אינדקס הטיפוח.

הגן ABCG2

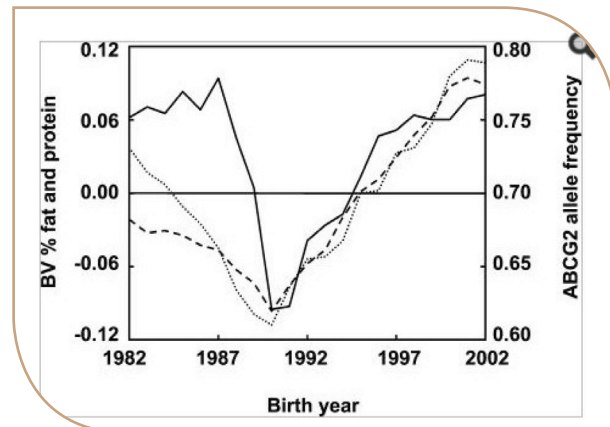
בשנת 2008 איתרנו באמצעות מגוון שיטות של ביולוגיה מערכתית את הגן השני המשפיע על תכונות כמותיות בבקר לחלב (Cohen-Zinder et al., 2008). הגן נקרא ATP-binding cassette sub-family G member 2 (ABCG2) ובכרומוזום 6 בבקר (איור 1). זוהתה המוטציה הקובעת בגן ומשנה את חומצת אמינו טירוזין (Y581) לסרין (581S) בעמדה 581 של סדר חומצות אמינו בחלבון הנוצר. זהו גן טרנספורטר המעורב בבקרה של העברה של חומרים לתוך החלב. ביטוי גבוה של החלבון נמצא בתאי אפיתל של בלוטת החלב של פרות ועכברות רק בהריון ובתחלובה (Jonker et al., 2005). אנליזה של הגן באוכלוסייה הישראלית (Cohen-Zinder et al., 2008) הראתה הגדלה של כמות השומן והחלבון בחלב והקטנת כמות החלב (טבלה 2). התמרת אלל,





תוצאות אלו זרעו מבוכה בקהילה המדעית והועלו השערות שונות לגבי היעדר גנים המסבירים את התורשתיות (Maher, 2008). מחקר המשך שהכפיל את גודל המדגם, והתייחס למקטעים כרומוזומאליים במקום גנים ספציפיים הראה שאכן ניתן להסביר כ-45% מהשונות הגנטית של גובה, כך שהתורשתיות אינה חסרה ורב ההשפעות של הגנים הן קטנות ולכן אינן מובהקות גם במדגם העצום (Jang et al., 2011).

לגן DGAT1 השפעה מזערית על אינדקס הטיפוח בארץ, ולגן ABCG2 השפעה משמעותית על אינדקס הטיפוח, אך שכיחות האלל החיובי (Y581) באוכלוסייה גבוהה. לפיכך, בפועל לשני הגנים האלו אין תרומה לטיפוח



איור 3: נטייה גנטית לריכוז חלבון ושומן ושכיחות של האלל החיובי (Y581) בגן ABCG2 באוכלוסיית הפרות בישראל לפי שנת לידה. העקום הרציף מייצג את שכיחות האלל החיובי (ציר ה-Y מימין), העקומים המכילים נקודות וקוים קטנים מייצגים את הערך הטיפוחי לאחוז שומן וחלבון, בהתאמה (ציר ה-Y משמאל) (Cohen Zinder et al., 2008).

לממצאים שהראו על מעבר גנים ממקור *Bos indicus* לגזע המקומי (Ates et al., 2014). באוכלוסייה הישראלית צפוי קיבוע של אלל Y581 אשר מגדיל משמעותית את שיעור השומן והחלבון על חשבון כמות החלב. יחד עם זאת, כיון ששכיחות האלל Y581 הייתה מלכתחילה גבוהה באוכלוסייה בישראל (0.8) ובעולם (<0.8) אופק הטיפוח מהעלאה נוספת הוא מוגבל.

כיום, בחלוף עשור, אף פולימורפיזם נוסף בחיות משק לא אומת כגן המשפיע על תכונה כמותית, למרות ההתקדמות בשיטות החיפוש ובמידע הגנומי.

איפה הגנים הכמותיים האחרים בבקר ?

במחקרים שהתבססו על ריצוף דנ"א של פרים וביטוי גנים ברקמת העטין של פרות נמצאו אזורים נוספים בגנום המשפיעים באופן מובהק על תכונות ייצור חלב ורכיביו, אך לא ניתן עדיין להצביע בבירור על המוטציה הקובעת:

1. האזור בכרומוזום 5 אופייני באוכלוסיית הבקר בניו-זילנד ונמצאו מוטציות שונות בגן MGST1 המסבירות 5% מהשונות הגנטית ו-2.8% מהשונות הפנוטיפית של אחוז שומן בחלב (Littlejohn et al., 2016). ניתוח נתונים של אוכלוסיית הבקר של ארה"ב הציג ממצא זהה באותו הגן (Weller et al., 2016). פעולת הגן דומה לזו של DGAT1 להעלאת יכולת וריכוז שומן ולהורדת יכולת חלבון, ללא השפעה על אינדקס הטיפוח בארץ.
2. שונות בגן GHR המקודד לרצפטור של הורמון הגדילה, הממוקם בכרומוזום 20, אופייני באוכלוסייה האמריקאית כמעלה ייצור שומן וחלבון החלב בשני מחקרים בלתי תלויים (Blot et al., 2003; Weller et al., 2016). פעולת הגן חיובית ודומה לזו של ABCG2, אך גם שכיחות האלל החיובי גבוהה (0.88) כך שהאופק הטיפוחי מהעלאה נוספת של תדירות האלל החיובי הוא מוגבל.

איתור גנים כמותיים באדם

סריקה נרחבת למבחן אסוציאציה של מיליוני אתרים בגנום עם תכונת גובה של מאות אלפי בני-אדם העלתה רק 460 אתרים של סמנים גנטיים שנמצאו באסוציאציה לתכונת גובה. רק מרכיב קטן של השונות הגנטית לגובה הוסבר על ידי סמנים גנטיים אלו, למרות המדגם הגדול וערך תורשתיות של 0.9 (מרכיב השונות הגנטית מהפנוטיפית).

השפעת הסלקציה הגנומית על גנים כמותיים בבקר

השלב הראשון של סלקציה גנומית הוא שלב החיזוי של אומדן הורשה באמצעות מידע על סמנים גנטיים (ראה רשימה ראשונה בסדרה בגליון 381). רמת החיזוי של מידע גנומי לאומדני הורשה של תכונות חלב נבחנה על מדגמים שונים מאוכלוסיית הפרים. מצאנו שצירוף פרים מדורות קודמים בדרך כלל אינו מגדיל את רמת החיזוי למרות הגדלת המדגם (Lourenco et al., 2014). הסבר אפשרי לממצא מפתיע זה הוא שגנים המשפיעים על תכונה כמותית משתנים במהירות באוכלוסייה מסחרית בתגובה לסלקציה. שכיחות האללים החיוביים בגנים הכמותיים עולה עד שהם מגיעים לשכיחות הקרובה למאה אחוז ואז הם מפסיקים להשפיע על השונות הגנטית (איור 3), ובזמן-גנים חדשים בעלי רב-גוונים (פולימורפיזם) גנומית ופונקציונלית מצטרפים להשפעה על מרכיבים פיסיוולוגיים שונים של התכונה הכמותית וכך נחשפים לסלקציה.

לפני עשור תנובת החלב השנתית הממוצעת לפרה בארץ הייתה כ-11,000 ליטר חלב וכיום כ-13,000. ההזנה השתנתה ללא ספק אך גם מערך הגנים האחראי לתהליכים פיסיוולוגיים המעורבים בייצור מואץ כמו הזרמה של יותר דם לבלוטת העטין, הפגת חום, נשימה ועוד. לפיכך, הסלקציה הגנומית מאיצה את התהליך של "יציאה" של גנים וותיקים מסלקציה, כי רב הפרטים כבר נושאים את האללים החיוביים, ושל חשיפה של גנים חדשים לסלקציה כאשר האללים החיוביים נמצאים רק במעט פרטים. דינמיקה זו משמרת את השונות הגנטית שהיא הבסיס לטיפוח. בנוסף, כל שינוי ביעד הטיפוח הבא לידי ביטוי באפיון המשקלות לתכונות המרכיבות את אינדקס הטיפוח, או בהוספה של תכונות חדשות, משפיע על מרחב האתרים הגנומיים הנחשפים לסלקציה.





חשיבות האיתור של גנים כמותיים בבקר לחלב בעידן הסלקציה הגנומית

לאור הניסיון באיתור גנים כמותיים בחיות משק ואדם ניתן לקבוע שיש חשיבות מדעית רבה לאיתור גנים בעלי השפעה על תכונות מורכבות ולהבנה של מנגנון הפעולה שלהם. יחד עם זאת, גנים בעלי חשיבות כלכלית עברו סלקציה

בעידן של סלקציה גנומית, המבוססת על אלפי אתרים בגנום, החשיבות של סלקציה מדויקת לאללים החיוביים באתרים בודדים, בעלי השפעה גדולה יחסית, היא שולית או במילים יותר בוטות –

"Forget about the damn genes"
(Chris Van Tassel, 2014)

טבעית ומלאכותית כך שהאללים החיוביים מבחינת אינדקס הטיפוח נמצאים כבר בשכיחות גבוהה באוכלוסיות בקר והאופק הטיפוחי מוגבל. בכך מתקבל אישור ליעילות של הסלקציה הקיימת בבקר לחלב זה 60 שנה. מעניין לציין ששתי המוטציות בגנים הכמותיים בבקר DGAT1 ו-ABCG2 אירעו לאחר הפרדות הגזעים Bos indicus ו-Bos taurus לפני כ-200,000 שנה, והיו שליליות מבחינת ייצור והרכב החלב, בהתאמה להשערה הרווחת שמוטציות חדשות באבולוציה הן בדרך כלל ניטרליות או שליליות.

רב הפולמורפיזם בגנים הקיימים באוכלוסייה הוא כנראה בעל השפעה קטנה על תכונות הייצור של בקר, כך שרק גנים בודדים בעלי השפעה גדולה יחסית ניתנים לאיתור ואפיון. בעידן של סלקציה גנומית, המבוססת על אלפי אתרים בגנום, החשיבות של סלקציה מדויקת לאללים החיוביים באתרים בודדים בעלי השפעה גדולה יחסית, היא שולית או במילים יותר בוטות – "Forget about the damn genes" (Chris Van Tassel, 2014).

מסקנות

1. לאחר 20 שנות מחקר אותרו ואומתו עד כה רק שני גנים כמותיים בבקר לחלב DGAT1 ו-ABCG2, ושנים נוספים בחזירים IGF2 ובצאן GDF8. התהליך של איתור ואימות גן בעל השפעה כמותית ארך 11 שנים עבור הגן ABCG2, ו-4 שנים עבור כל אחד מהגנים האחרים.
2. בשני הגנים הכמותיים בבקר אותרה המוטציה הקובעת מסוג non-conservative המקודדת לשינוי חומצת אמינו בחלבון הנוצר. שתי המוטציות אירעו לאחר היפרדות הגזעים Bos indicus ו-Bos taurus לפני כ-200,000 שנה, והיו שליליות מבחינת הרכב החלב, בהתאמה להשערה הרווחת שמוטציות חדשות באבולוציה הן בדרך כלל ניטרליות או שליליות.
3. לגן DGAT1 השפעה מזערית על אינדקס הטיפוח בארץ, ולגן ABCG2 השפעה משמעותית על אינדקס הטיפוח, אך שכיחות האלל החיובי (Y581) באוכלוסייה גבוהה. לפיכך, בפועל לשני הגנים האלו אין תרומה לטיפוח.
4. בעשור האחרון אף פולימורפיזם נוסף בחיות משק לא אומת כגן המשפיע על תכונה כמותית, למרות ההתקדמות בשיטות החיפוש ובמידע הגנומי.
5. על פי מבחן אסוציאציה של סמנים גנטיים לאתרים בעלי השפעה כמותית קיימים גנים נוספים עם הסבר של מעל 1% של השונות הגנטית, אך לרב הגנים השפעה קטנה הקשה לאיתור. בכך מתקבל אישור לתקפות המודל האינפניטיסימלי המניח שתכונות כמותיות מושפעות מהרבה גנים בעלי השפעה קטנה ומצטברת (Fisher, 1920).
6. סלקציה גנומית מאיצה את התהליך של "יציאה" של גנים וותיקים מסלקציה, כי רב הפרטים כבר נושאים את האללים החיוביים, ושל חשיפה של גנים חדשים לסלקציה כאשר האללים החיוביים נמצאים רק במעט פרטים. דינמיקה זו משמרת את השונות הגנטית שהיא הבסיס לטיפוח.
7. כל שינוי ביעד הטיפוח הבא לידי ביטוי באפיון המשקלות לתכונות המרכיבות את אינדקס הטיפוח, או בהוספה של תכונות חדשות, משפיע על מרחב האתרים הגנומיים הנחשפים לסלקציה.
8. בעידן של סלקציה גנומית, המבוססת על אלפי אתרים בגנום, החשיבות של סלקציה מדויקת לאללים החיוביים באתרים בודדים בעלי השפעה גדולה יחסית, היא שולית או במילים יותר בוטות – "Forget about the damn genes" (Chris Van Tassel, 2014). ▲

