

Genetika ve šlechtění zvířat

část 4. (rough draft version)

5 Teorie selekce a složky genetické změny

Principy genetického zlepšení pomocí selekce

Kvantitativně genetický přístup v tradičních šlechtitelských programech

Část pozorovaných rozdílů mezi jedinci jsou důsledkem genetických efektů a pak tedy fenotypové hodnoty mohou být použity k selekci zvířat. Genetické pokrok může být získán i bez znalosti konkrétních genů kontrolujících užitkovou vlastnost. Šlechtitelský program pracuje na těchto principech:

- Lepší fenotypy by měly mít lepší genotypy.
- Jsou-li lepší genotypy použity jako rodiče, přenáší se dobré geny na potomstvo a potomci by měli mít lepší genotypy než původní generace, z které byli vybráni rodiče.
- U potomků s lepšími genotypy lze očekávat vývoj lepších fenotypů.

Jestliže jsou rodiče selektováni podle fenotypových hodnot, lze očekávat zlepšení vlastnosti v další generaci v důsledku zlepšení průměrné genetické hodnoty. Očekávaný zisk ze selekčního programu závisí na:

- stupni selektovaných rodičů, kteří mají lepší průměr než průměr celé generace,
- přesnosti výběru rodičů a na tom, jak se jejich genetická nadřazenost přenesou do příští generace,
- rychlosti výměny generací (generační interval) a počtu selekčních obrátek za časovou jednotku.

Očekávaný genetický zisk může být určen následujícími faktory:

Selekční intenzita – i

Předpověď nadřazenosti selektované skupiny ve směrodatných odchylkách. Selekční intenzita závisí na podílu vybraných jedinců a je nepřímo v poměru s podílem selektovaných jedinců (čím vyšší intenzita selekce, tím menší podíl selektovaných jedinců). Lze očekávat, že průměr nejlepších zvířat (např. horních 5%) je vyšší než průměr nejlepších 50% jedinců.

Variabilita

Nejlepší zvířata budou více „vidět“, když v populaci bude velká variabilita měřené vlastnosti – budou mít relativně vyšší průměrnou hodnotu. Směrodatná odchylka vlastnosti je násobena selekční intenzitou, abychom získali nejvyšší hodnoty vybraných rodičů v jednotkách vlastnosti.

Přesnost selekce

Určuje, jak dobře můžeme odhadnout skutečnou genetickou hodnotu (korelace mezi odhadovanou a skutečnou plemennou hodnotou). Čím přesnější bude selekce (budeme znát co nejkřesnější genetickou hodnotu zvířat), tím větší fenotypová hodnota vybraných rodičů bude přenesena do další generace. Přesnost selekce závisí primárně na heritabilitě vlastnosti.

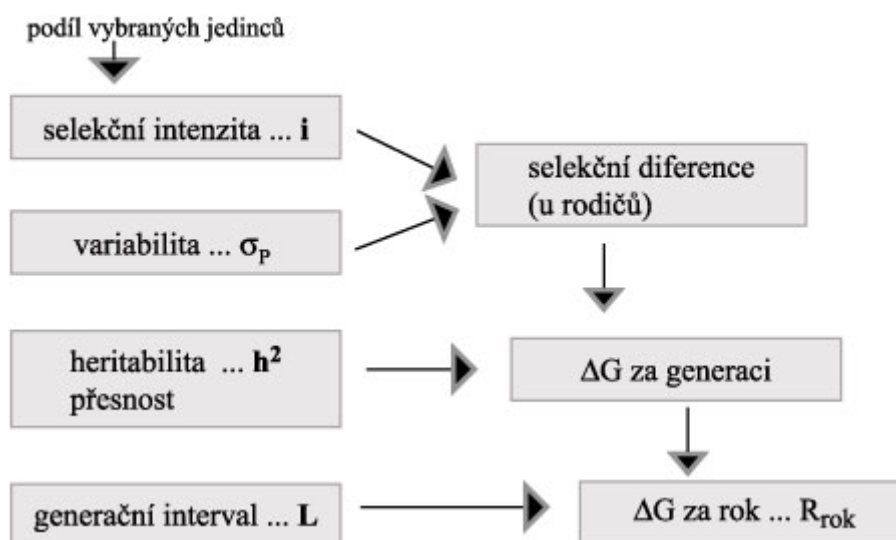
Je-li zahrnuta do odhadu PH informace o příbuzných jedincích, opakování vlastnosti nebo korelované vlastnosti, pak přesnost závisí také na celkovém množství získaných a použitých informací.

Generační interval – L

Je to průměrný věk rodičů, když se narodí jejich první potomci. Délka generačního intervalu určuje velikost genetického zisku. Je-li krátká, tak mají mladší plemenci šanci projevit svůj genetický potenciál mnohem rychleji (mladší zvířata jsou lepší než starší). U mladších zvířat může být využito více selekčních cyklů v dané časové jednotce než u starších zvířat a genetické změny za rok budou vyšší. Snahou každého šlechtitelského programu je dosáhnout co nejkratší generační interval.

Na druhou stranu, přesnost odhadu PH je u starších zvířat větší, protože máme o něm a jeho příbuzných a vrstevníků více informací než u mladších jedinců. Jsou tedy možné dvě strategie: 1) selektování starších zvířat jako plemenných přesně, nebo 2) selektování mladších zvířat méně přesně, avšak s kratším generačním intervalem.

Genetická nadřazenost vybraných rodičů

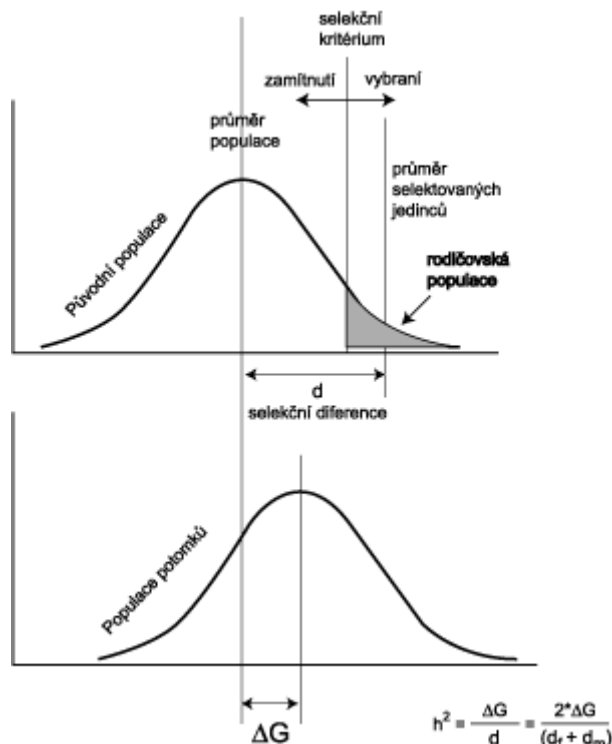


- složky genetického zisku za rok a jejich vzájemná závislost

$$R_{\text{rok}} = \Delta G_{\text{rok}} = \frac{i_m + i_f}{L_m + L_f} h^2 \sigma_p$$

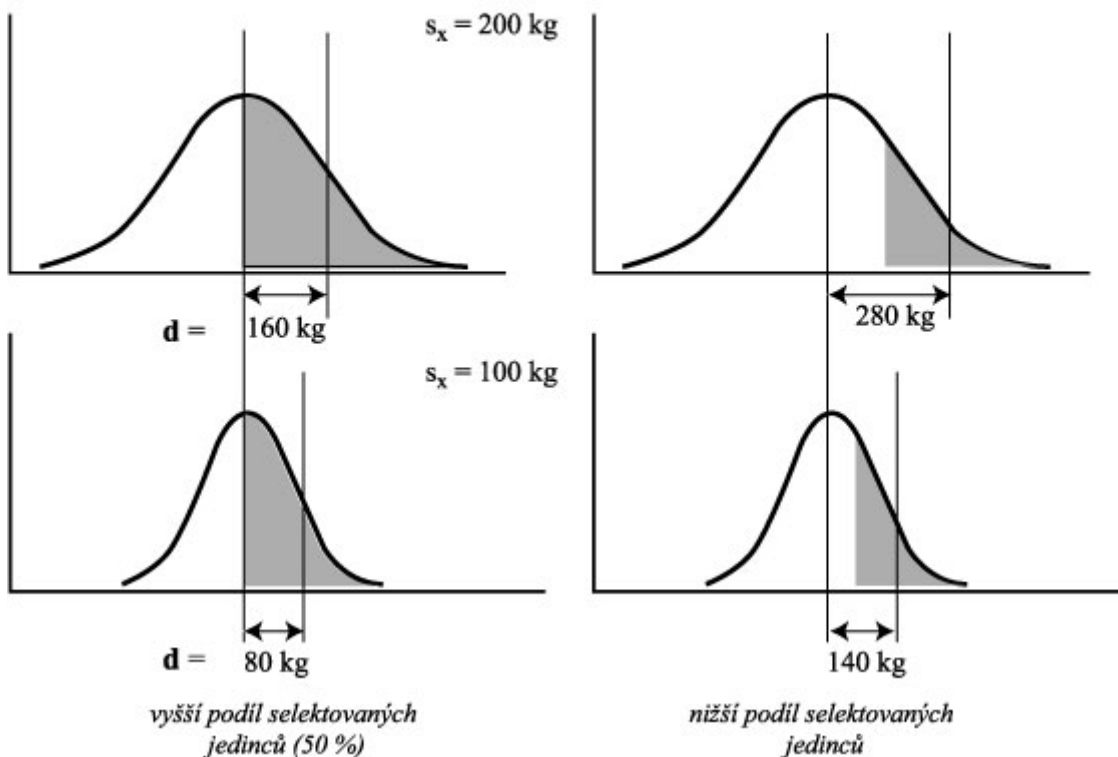
m – samci (male)
f - samice (female)

Nadřazenost vybraných rodičů je často indikována selekční diferencí (diferenciál), jakožto rozdíl průměrné hodnoty vybraných rodičů a průměru skupiny, ze které byli rodiče vybráni.



I když není známa průměrná hodnota zvířat, lze předpovědět vyšší hodnoty vybraných jedinců. Závisí to na intenzitě selekce a očekávané fenotypové variabilitě. Menší podíl selektovaných zvířat vytváří větší intenzitu selekce. Čím větší variabilita, tím je vyšší průměrná hodnota selektovaných jedinců (jejich nadřazenost).

Selekční diference pro různé podíly selektovaných rodičů s různě velkou variabilitou vlastnosti



Genetický zisk za jednu generaci závisí na dvou faktorech: Jaký měli průměr selektovaní jedinci (selekční diference) a jakou měrou je jejich nadřazenost přenášena do další generace? Selekcční diference je na fenotypové úrovni. Takže vybraní jedinci mohou vypadat fenotypově dobře, ale nemusíme si být jisti, že mají také dobré geny. Závisí to na heritabilitě. Větší heritabilita znamená, že to co můžeme změřit na zvířeti je způsobeno zejména jeho genotypem. Zlepšení z generace na generaci se nazývá jako *odpověď na selekci*, *selekční zisk* nebo *genetický zisk*.

- očekávaný genetický zisk: $\Delta G = d \cdot h^2$
- očekávaný genetický zisk za rok: $\Delta G_{rok} = \frac{d \cdot h^2}{L}$

Je třeba optimalizovat jednotlivé složky genetického zisku, neboť spolu mohou interagovat:

➤ **generační interval proti selekční přesnosti**

- selekce mladých jedinců nepovede jen ke zkrácení generačního intervalu, ale může také vést k nižší selekční přesnosti, protože mladší zvířata mají méně informací (nemají opakování vlastnosti, nemusí svou vlastní užitečnost nebo potomky)

➤ **generační interval proti selekční intenzitě**

- jestliže si šlechtitel nechává ve stádě mnoho mladých zvířat a využívá vysoký stupeň obměny stáda, může tak snižovat generační interval, ale selekční intenzita bude také nižší, protože mnoho narozených zvířat je potřeba pro obměnu

➤ **balancování selekční intenzity a generačního intervalu**

- alternativou je vyřazování starších zvířat a využívání více mladých, což povede k tomu, že generační interval se sníží, selekční intenzita se sníží a roční genetický zisk bude maximalizován; čím méně starší jedince budeme vyřazovat, tím více nových musíme zařazovat do stáda, což je již méně optimální

➤ **balancování selekční přesnosti a generačního intervalu**

- lze také vyčkat např. jeden rok, než vybereme jedince do plemenitby, čímž získáme více informací o jedinci v důsledku opakovaného měření vlastnosti a přesnost selekce se tím zvýší, neboť může být vyjádřena jako „heritabilita opakovaných měření“, která je vyjádřena jako:

$$\frac{\sigma_A}{\sigma_{Pn}}, \text{ kde } \sigma_{Pn} \text{ je fenotypová variance průměru } n \text{ pozorování na jedinci. } \sigma_{Pn} = r + \frac{(1-r)}{n} \cdot \sigma_P,$$

kde r je opakovatelnost (korelace mezi opakovanými záznamy)

Př. Selekcce na hmotnost vlny u ovcí.

Máme stádo 1000 bahnic ve věkové struktuře v tabulce níže. Využíváme berany 2 roky a bahnice 6 let a první potomky máme po 2 letech. Poměr pohlaví je 1 beran na 50 bahnic. Poměr odstavených jehňat je 0,80, je zde určitá mortalita. Provádíme fenotypovou selekci s heritabilitou 0,30 a fenotypovou směrodatnou odchylkou 0,4 kg vlny.

Věková struktura

| Věk při porodu | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | Celkem |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------|
| - počet beranů | 12 | 8 | - | - | - | - | 20 |
| - počet bahnic | 250 | 200 | 180 | 150 | 120 | 100 | 1000 |

Generační intervaly beranů (m) a bahnic (f)

$$L_m = \frac{12 \times 2 + 8 \times 3}{12 + 8} = 2,4 \text{ roku}$$

$$L_f = \frac{250 \times 2 + 200 \times 3 + 180 \times 4 + 150 \times 5 + 120 \times 6 + 100 \times 7}{250 + 200 + 180 + 150 + 120 + 100} = 3,99 \text{ roku}$$

Selekční intenzita

1000 bahnic dává 0,8 x 1000 = 800 jehňat, v poměru pohlaví 1:1 (400 beránků a 400 bahnic)

$$p_m = 12 \text{ mladých beránů vybraných ze } 400 = 12/400 = 0,03 \Rightarrow \text{z tabulky}^1 i_m = 2,268$$

$$p_f = 250/400 = 0,625 \Rightarrow \text{z tabulky } i_f = 0,607$$

Genetický zisk za rok

$$R_{\text{rok}} = \frac{i_m + i_f}{L_m + L_f} h^2 \sigma_p = \frac{2,268 + 0,607}{2,4 + 3,99} \cdot 0,30 \cdot 0,4 = 0,054 \text{ Kg}$$

Uvedená selekční strategie zvýší hmotnost vlny za rok o 0,054 kg.

Selekční index a tradiční šlechtitelské programy

Selekce na jednu vlastnost je založena na záznamech užitkových hodnot a příbuznosti mezi zvířaty. Očekávaný zisk je maximalizován selekcí jedinců na základě **odhadu genetických hodnot „u“** (PH), které mohou být vypočítány takto (maticový zápis):

$$u = E(u) + CV^{-1}[y - E(y)]$$

kde $E(\cdot)$ je očekávaná hodnota, y je vektor hodnot užitkovosti, C je kovarianční matice mezi u a y , V je varianční matice pro y . Pro případ jednoho záznamu užitkovosti na jedno zvíře bez příbuznosti mezi jedinci je CV^{-1} roven hodnotě heritability vlastnosti. Očekávaný zisk za jednu generaci selekce ΔG je rovna:

$$\Delta G = i_p r_a \sigma_A$$

kde i_p je selekční intenzita, r_a je přesnost hodnocení a σ_A je aditivní genetická směrodatná odchylka.

Selekční intenzita (standardní selekční diference) je průměrná hodnota horní části standardní normální distribuce s frekvencí p – pravděpodobnost vybraného jedince (nebo také jako rozdíl mezi průměrem selektované skupiny a průměrem populace před selekcí (diferenciál) v jednotkách směrodatné odchylky vlastnosti; průměrná odchylka vybraných jedinců v jednotkách směrodatné odchylky):

$$i_p = \frac{\varphi_p}{p} \quad \text{nebo} \quad i_p = \frac{d}{\sigma_p}$$

kde φ_p je hustota standardní normální křivky distribuce v bodě selekčního kritéria a p je podíl vybraných jedinců.

Přesnost hodnocení je korelací mezi odhadovanými a skutečnými plemennými hodnotami. Čtverec přesnosti je **spolehlivost** genetického ohodnocení. Spolehlivost je podíl předpovězené reziduální variance OPH a variance u . V našem případě je r_a rovna druhé odmocnině heritability.

¹ Např. str. 354 v publikaci Falconer – Introduction to quantitative genetics. (platí pro velké populace)

$$\text{Genetický zisk za rok: } \Delta G_{\text{rok}} = \frac{i_p r_a \sigma_A}{L}$$

Ve většině šlechtitelských programů jsou selekční intenzity, přesnosti a generační intervaly rozdílné podle čtyř cest přenosu genetické informace²: otec – syn (SS), otec – dcera (SD), matka – syn (MD) a matka – dcera (DD). Pak genetický zisk pro populaci za rok je (Rendel a Robertson, 1950):

$$\Delta G = \frac{\Delta G_{SS} + \Delta G_{SD} + \Delta G_{DS} + \Delta G_{DD}}{L_{SS} + L_{SD} + L_{DS} + L_{DD}}$$

kde ΔG_x je genetický zisk za generaci podle cesty x a L_x je generační interval podle cesty x .

Rovnice $\Delta G = i_p r_a \sigma_A$ je založena na předpokladu, že kandidáti pro selekci mají stejný genetický průměr a přesnost. Ve většině komerčních programů tomu tak není. Selekcce se provádí mezi jedinci různého věku (překrývající se generace). U starších zvířat přesnost vzrůstá, z důvodu projevu ekonomických vlastností a akumulování informací o příbuzných. V déletrvajících šlechtitelských programech mají naopak mladší zvířata vyšší genetickou hodnotu než starší. Pak selekcce podle selekčního kritéria (výběrové hranice) s pomocí OPH všech jedinců bude stále dosahovat optimálních genetických zisků, ale uvedená rovnice není dále správná. Očekávaný genetický zisk bude funkcí podílu jedinců v každé věkové skupině, jejich průměrnou přesností a stupněm genetického zisku v populaci.

Selekcce na více vlastností

Předpokládejme, že každý jedinec má zapsány individuální PH ve vektoru \mathbf{u} o velikosti m a vektor \mathbf{y} o velikosti n s naměřenými hodnotami užitkovosti. Ekonomické hodnoty jsou asociovány s \mathbf{u} a jsou lineárními funkcemi hodnot vlastnosti. Vektor \mathbf{v} (o délce m) obsahuje ekonomické hodnoty vlastností v \mathbf{u} . Agregovaná ekonomická plemenná hodnota H , může být vypočítána jako $\mathbf{v}'\mathbf{u}$. Optimální selekční index H je skalár v peněžních jednotkách. Pro danou selekční intenzitu bude genetický zisk největší (v peněžních jednotkách), jestliže kandidáti na selekci jsou hodnoceni pomocí H . Protože prvky v \mathbf{u} nejsou známy, je cílem odvodit lineární index I_s pro \mathbf{y} , který maximalizuje korelaci mezi I_s a H . Vektor \mathbf{b} je definován jako vektor koeficientů indexu $I_s = \mathbf{b}'\mathbf{y}$. Ve skalárním zápisu: $I_s = b_1 y_1 + b_2 y_2 + \dots + b_n y_n = \sum_{i=1}^n b_i y_i$, kde b_i je koeficient indexu pro vlastnost i . Cílem je vyřešit vektor \mathbf{b} , aby se maximalizovala korelace mezi $\mathbf{b}'\mathbf{y}$ a $\mathbf{v}'\mathbf{u}$. Matice \mathbf{V}_p ($n \times n$) je matice fenotypové variance vlastností v \mathbf{y} a \mathbf{C} ($n \times m$) je matice genetických kovariancí mezi měřenými vlastnostmi v \mathbf{y} a plemenných hodnot \mathbf{u} . Koeficienty selekčního indexu jsou pak odvozeny následující rovnicí:

$$\mathbf{b} = \mathbf{V}_p^{-1} \mathbf{C} \mathbf{v}$$

Pro případ jedné vlastnosti $\mathbf{V}_p^{-1} \mathbf{C} = h^2$. Bylo vyvinuto mnoho metod pro řešení rovnice. Jestliže všechny vlastnosti začleněné do selekčního indexu jsou také začleněny do šlechtitelského indexu, pak \mathbf{C} je rovno matici genetické variance.

Jestliže jsou ekonomické hodnoty lineárními funkcemi hodnot biologických vlastností a jestliže nejsou známy jiné informace než hodnoty vlastnosti a příbuznosti, pak selekcce rodičů

² S – sire (otec), D – dam (matka)

na základě I_s je nejvíce účinnou metodou ke zvýšení průměrné ekonomické hodnoty populace.

Vektor genetického zisku vlastnosti, $\Delta\mathbf{G}$, za jednu generaci selekce na I_s je:

$$\Delta\mathbf{G} = \frac{i_p \mathbf{C}' \mathbf{b}}{\sigma_{I_s}}$$

kde σ_{I_s} je směrodatná odchylka selekčního indexu, která je vypočítána z variance selekčního indexu, která je rovna $\mathbf{b}' \mathbf{V}_p \mathbf{b}$. Pravá strana rovnice se redukuje na $(i_h \sigma_A)$, pro fenotypovou selekci na jednu vlastnost (viz výše). Ekonomická hodnota genetického zisku na selekce podle indexu, $\mathbf{v}' \Delta\mathbf{G}$, se vypočítá:

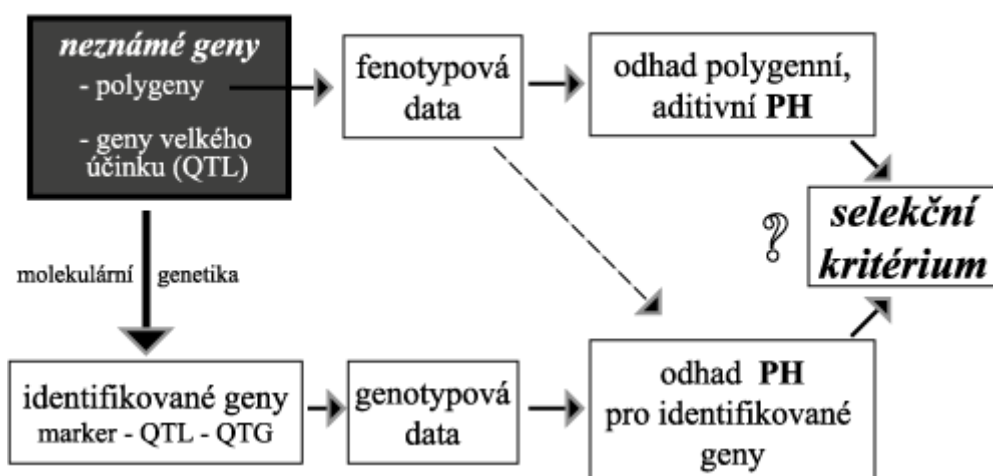
$$\mathbf{v}' \Delta\mathbf{G} = i_p (\mathbf{v}' \mathbf{C}' \mathbf{V}_p^{-1} \mathbf{Cv}) / (\mathbf{v}' \mathbf{C}' \mathbf{V}_p^{-1} \mathbf{Cv})^{0,5} = i_p (\mathbf{v}' \mathbf{C}' \mathbf{V}_p^{-1} \mathbf{Cv})^{0,5} = i_p \sigma_{I_s}$$

Kombinovaný přístup – kvantitativně molekulární

Většina genetického zisku u kvantitativních vlastností u hospodářských zvířat je vytvořeno selekcí na fenotyp nebo odhadem plemenných hodnot odvozených z fenotypu, bez znalosti počtu genů podmiňujících vlastnost nebo efektů každého z genů (vychází se jen z odhadované genetické variability – aditivní složky). Genetická architektura vlastnosti byla označována jako „černá skříňka“. Navzdory tomu, byl dosahován značný stupeň genetického zlepšování v populacích zvířat na základě kvantitativně genetického přístupu. Jasným důkazem je síla těchto metod selekce.

To však neznamená, že kdybychom se mohli podívat do té „černé skříňky“ genů kvantitativní vlastnosti a použili jejich informaci, že by nedocházelo k lepšímu selekčním rozhodnutím. V současné době lze sledovat velký rozmach studia genomů jedinců a populací na úrovni DNA. Molekulární genetika poskytuje nové nástroje. Bylo zmapováno mnoho genů, které mají tzv. větší účinek (major gen) na kvantitativní vlastnost (označuje se jako lokus kvantitativních vlastností, QTL) a genetické markery, které jsou ve vazbě s QTL (např. *RYRI*, *ESR*, *RN*, ...) pro různé vlastnosti – kvalita masa, reprodukce, nemoci. Ačkoli se jedná o vrchol ledovce, neustále se mapují nové a nové oblasti v genomech hospodářských zvířat s výrazným efektem na nějakou užitkovou vlastnost. V každém případě dochází k poznávání genů „černé skříňky“. To vede k situaci jaká je zobrazena na obrázku dole, v kterém předpokládáme znalost o určitých genech, jejichž informace je dále vztažena k fenotypovým informacím. Na fenotypová data se nebudeme muset ohlížet až v okamžiku, kdy budeme znát všechny geny (lokalizované, sekvencované a určené jejich efekty).

Vliv molekulární genetiky na dostupnost informací pro šlechtění

**Závěr:**

Genetické zlepšení pro daný šlechtitelský cíl může být očekáván určením selekční difference u selektovaných rodičů. Genetické zlepšení je určeno spolupůsobením těchto faktorů: selekční přesnost, heritabilita a generační interval. Takž genetický zisk může být předpovězen určením hodnot těchto faktorů. Takováto předpověď může být využita v strategickém rozhodování při volbě šlechtitelských programů. Je nutné říci, že předpovědi genetického zisku nejsou vždy realizovány, protože např. selekční difference není ve skutečnosti tak vysoká, jak byla plánována. Existují i další důvody, proč je genetický zisk nižší než předpovězený:

- selekce v delším období snižuje genetickou variabilitu, kdy jsou významné geny selekcí fixovány – alely se dostávají do nerovnováhy
- inbríding vede ke snižování variability, objevují se příznaky inbrední deprese a zvýšený výskyt genetických vad (využití inbrídingu závisí na efektivní velikosti populace); optimální selekční program je odvozen z rovnováhy mezi inbrídingem a genetickým ziskem.

Objevují se také nové nástroje pro šlechtění, které poskytuje výzkum molekulární genetiky, který je v současné době velmi diskutován. Přesto již první výsledky často podléhají patentování a stávají se součástí obchodních tajemství. (více v tématu QTL a MAS).

Materiály určené pro studenty specializace „Genetika a šlechtění hospodářských zvířat“ pro předmět **Genetika ve šlechtění zvířat** (letní semestr 2006).

Dr. Ing. Tomáš Urban
 ÚMFGZ – pracoviště genetiky MZLU v Brně
<http://www.af.mendelu.cz/genetika/>
urban@mendelu.cz

únor '06

© Urban 2006