

10. Genomická selekce

Dobrý den. Tématem této přednášky je genomická selekce. Přednáška je součástí modulu 3, Šlechtění zvířat. Vytvoření této prezentace bylo podpořeno grantem ERASMUS+ KA2 v rámci projektu ISAGREED, Inovace obsahu a struktury studijních programů v oblasti managementu živočišných genetických a potravinových zdrojů s využitím digitalizace.

Na úvod si definujeme genom. Genom je kompletní soubor genetické informace organismu. U eukaryotních organismů je genom obsažen v haploidní sadě chromozomů. Po roce 2000 rozvoj technologií sekvenování nových generací umožnilo rychleji a levněji sekvenovat celé genomy.

První sekvenování celých genomů hlavních druhů hospodářských zvířat proběhlo kolem roku 2009. Skot má velikost genomu 2,7 Gbp (30 chromozomů/1n), prase 2,5 Gbp (19 chromozomů/1n) a kur 1,05 Gbp (40 chromozomů/1n). Obecně ptáci mají zhruba poloviční genom než savci.

Díky sekvenování celých genomů byla nalezena ohromná variabilita v krátkých variantách (hlavně SNP, indel – inserce-delece). U skot - 97 miliónů, u prasat to je zhruba 71 miliónů, u ovcí 58 miliónů a u kurů 22 miliónů těchto polymorfismů. Je k dispozici několik genomických databází, a jedna z nich je ENSEMBL www.ensembl.org/ nebo na serveru NCBI.

Díky tomu bylo možné provádět celogenomové asociační analýzy (GWAS) pro identifikaci QTL oblastí pomocí tisíců SNP markerů, pokrývajících rovnoměrně celý genom. Výsledky z **GWAS** u hospodářských zvířat a lidí vedou k závěru, že efekt individuálního QTL komplexní vlastnosti na fenotyp je velmi malý, a proto je potřeba používat velký počet QTL pro vysvětlení genetické variance u těchto vlastností.

Zisky z **MAS** programů využívající malé počty DNA markerů k detekci omezeného počtu QTL jsou malé a bylo potřeba vyvinout alternativní technologie pro použití hustší informace pomocí genomických **SNP**, nazvané **genomická selekce**.

Genomická selekce používá panel celogenomových markerů, kdy QTL jsou ve vazbové nerovnováze právě s jedním SNP i více. Odhadované **genomické plemenné hodnoty** jsou předpovídány jako součet efektů těchto SNP napříč celým genomem.

Genomická selekce je tedy vyšší verzí MAS. To je možné díky využívání velkého počtu SNP objevených při genomovém sekvenování a nových metod genotypování velkého počtu SNP (DNA microarray, SNP chipy, které obsahují 60 tis. nebo 700 tis. SNP) Ideální metodou odhadu PH z genomických dat je **výpočet podmíněného průměru plemenné hodnoty daného genotypu zvířete na každém QTL (~ markeru)**. V praxi se využívají markery (SNP), místo genotypů QTL, ale ideálnější metoda bude vypracována čím více se přiblížíme k větší sekvenci a SNP datům.

Idea genomické selekce je poměrně stará, už v roce 2001 Meuwissen et al. navrhli koncept genomické selekce, jako využívání velkého počtu genetických markerů, pokrývajících celý genom pro předpověď genetické hodnoty jedinců.

Aplikace genomické selekce se aktuálně uplatňuje u dojeného skotu, masného skotu a prasat. Je to však různé v jednotlivých státech. V ČR je to zatím jen u dojeného skotu. Základním principem genomické selekce je genotypování celogenomových SNP markerů a využívání těchto informací pro odhad skutečné genetické variability. Následně se na základě genomických SNP markerů vypočítává matice příbuznosti a začleňuje do rovnic BLUP, které mají různé varianty a neustále se vyvíjí. Dále je nutnost odhadnout genomickou heritabilitu vlastnosti a výsledkem je odhad genomické plemenné hodnoty (GEBV).

Důvodem proč se genomická selekce tak rozšiřuje i na další skupiny zvířat je, že způsobuje efektivnější šlechtění, protože snižuje náklady, zpřesňuje odhady PH, zkracuje generační intervaly a snižuje inbriding.

Je nějaký rozdíl v odhadech plemenných hodnot tradičním a genomickým způsobem? Odhad plemenné hodnoty tradičním způsobem vyžaduje výpočet matice aditivně genetické příbuznosti (A) na základě očekávaného podílu společných genů po rodičích, je tedy nutné znát příbuzenské vztahy (rodokmenová data).

Odhad genomické plemenné hodnoty (~ genomická selekce) vyžaduje opět znalost příbuznosti, tentokrát ale na základě genotypů genetických markerů (SNP), z nichž je spočítána genomická matice příbuznosti. Její prvky vyjadřují odhady realizovaného podílu genomu, který dva jedinci sdílí po rodičích.

V zásadě není rozdíl mezi tradičním a genomickým odhadem plemenné hodnoty. Ten druhý je však výhodnější.

Systém genomické selekce je zobrazen zde. Vždy je nutné na referenční populaci vytvořit predikční rovnici odhadu genomických plemenných hodnot a vyzkoušet ji na referenční populaci s určenými genotypy SNP a fenotypy (užitkovostmi). Následně se výsledná predikční rovnice použije na ohodnocení kandidátních rodičů (často velmi mladých, teoreticky by to šlo i u embryí), u nichž nemusíme znát fenotypy, pouze genotypy SNP. Výsledkem je velmi přesný odhad genomické plemenné hodnoty kandidátních rodičů.

Na dalším schématu to vidíme v aplikaci u skotu. Jak vidíte, princip šlechtění se vlastně nijak nezměnil. Vycházíme z reality dané populace z které chceme selektovat jedince, musíme znát fenotypy, genetické parametry, příbuznosti, a ve výsledku máme z mnoha dat jen jedno číslo a to hodnotu genomické plemenné hodnoty.

Výhodnost genomické selekce je o zpřesnění statistických odhadů, zkrácení generačního intervalu, zvýšení genetického a tím i ekonomického zisku, a lze efektivně řídit inbreeding. Velká výhodnost je zejména u vlastností s nízkou heritabilitou, vlastností vázaných na pohlaví nebo vlastností zjišťovaných post mortem.

Jaká je budoucnost? Vlivem neustálého technologického pokroku v NGS a TGS bude možné získávat více a více informací od více jedinců – delší sekvenční čtení v kratším čase. Což zpřesní určení SNP – zvýšení detekovatelnosti jejich počtu a snížení jejich chybné detekce -> zvýšení počtu informativních markerů. Dále bude i ekonomicky výhodnější z důvodu snižování ceny za resekvenování genomu na několik stovek USD. Rovněž i odhadování dědičnosti celého genomu bude s přesností na nukleotid.

Závěrem

Genomická selekce je u skotu velmi úspěšná, protože poskytuje větší genetický zisk při podobných nebo nižších nákladech.

Genomická selekce je velmi nedávnou novinkou, přesto se rychle uplatňuje. GS se začala rychle vyvíjet, včetně snižování nákladů na genotypování, strategií fenotypování pro nové znaky, přístupů k vytváření nebo nahrazování referenčních populací, zvyšování robustnosti a stálosti genomických předpovědí pomocí kauzálních mutací identifikovaných ze sekvencí genomu nebo genomické předpovědi interakcí genetika $\times$ prostředí.

A děkuji vám za pozornost.