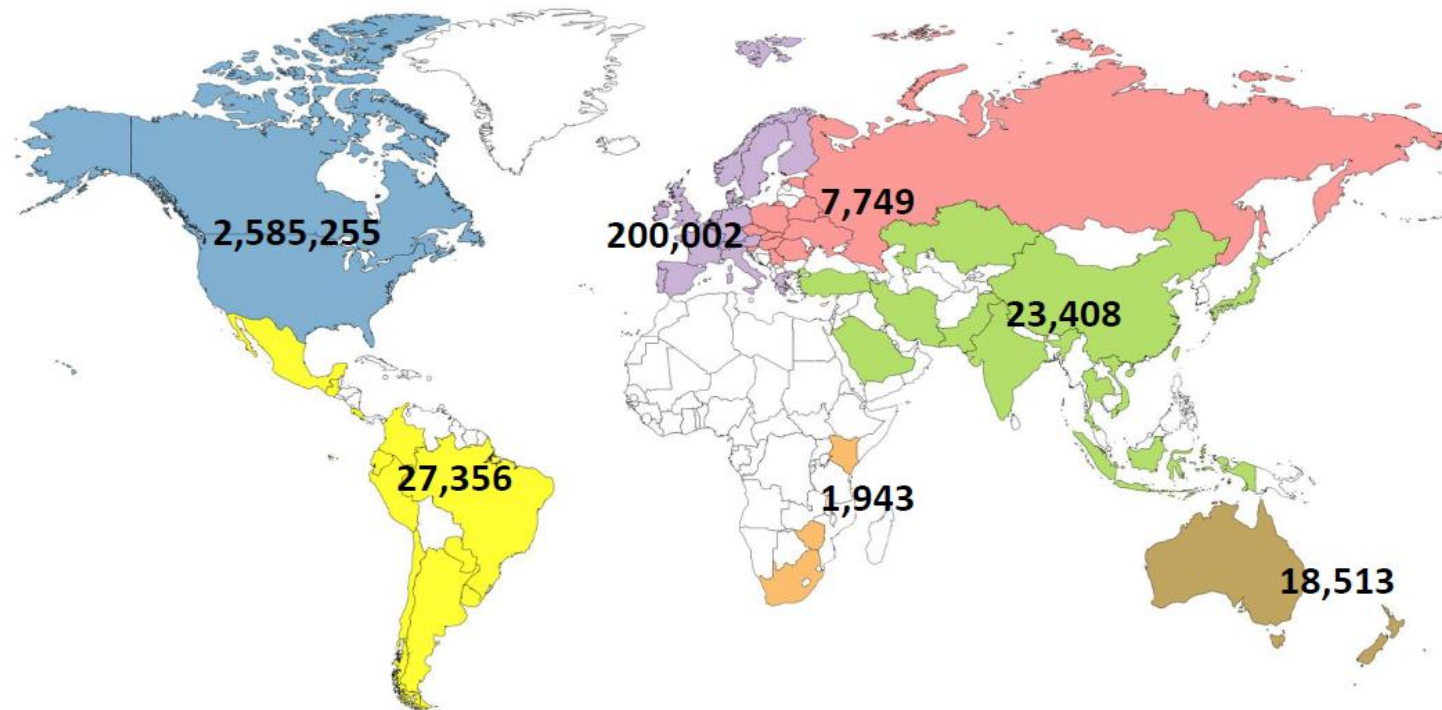


פיתוח תכנית לחישוב ריבוי בשארות בעדר הבקר הישראלי על סמך נתוני שבב (SNP)

מורן גרשוני

המכון לחקר בעלי חיים, מרכז וולקני

Genotyped animals in database by region (2018)



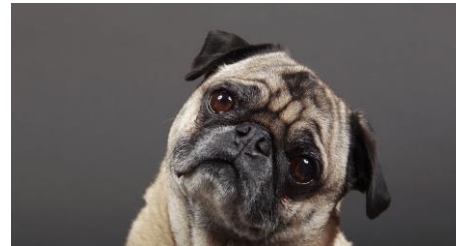
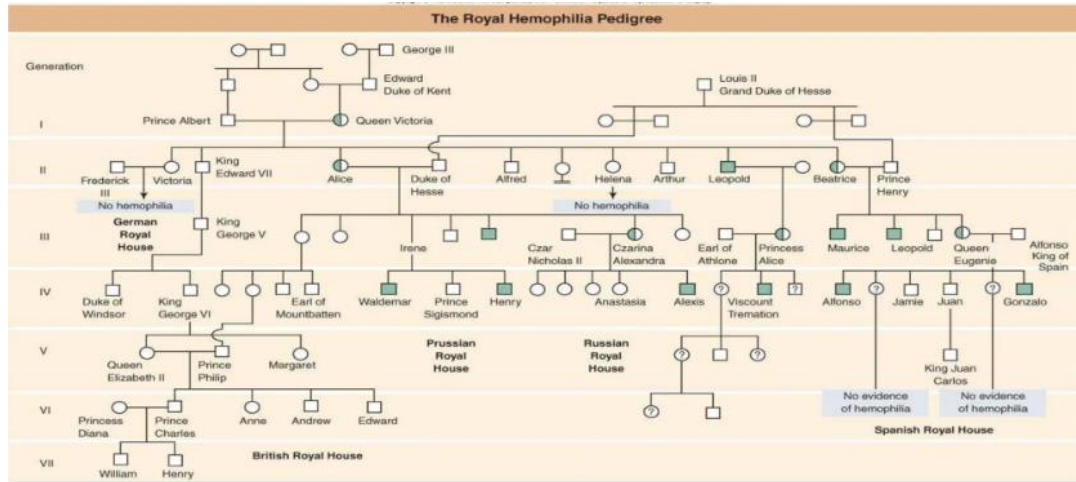
זיווגי קרובים ונטל ריבוי בשארות

• **Inbreeding Depression** (נטל ריבוי בשארות) היא תופעה גנטית שבה חזרה על הכלאות בין קרובי משפחה גורמת לעלייה בשכיחות של תכונות גנטיות שליליות באוכלוסייה.

• כאשר שני פרטים קרובים גנטית מתרבים, הסיכוי ששניהם יישאו אותה מוטציה רצסיבית מזיקה עולה וכתוצאה מכך, צאצאיהם עלולים לסבול מבעיות בריאותיות.

• ברמת האוכלוסייה, ריבוי בשארות מקטין את השונות הגנטית

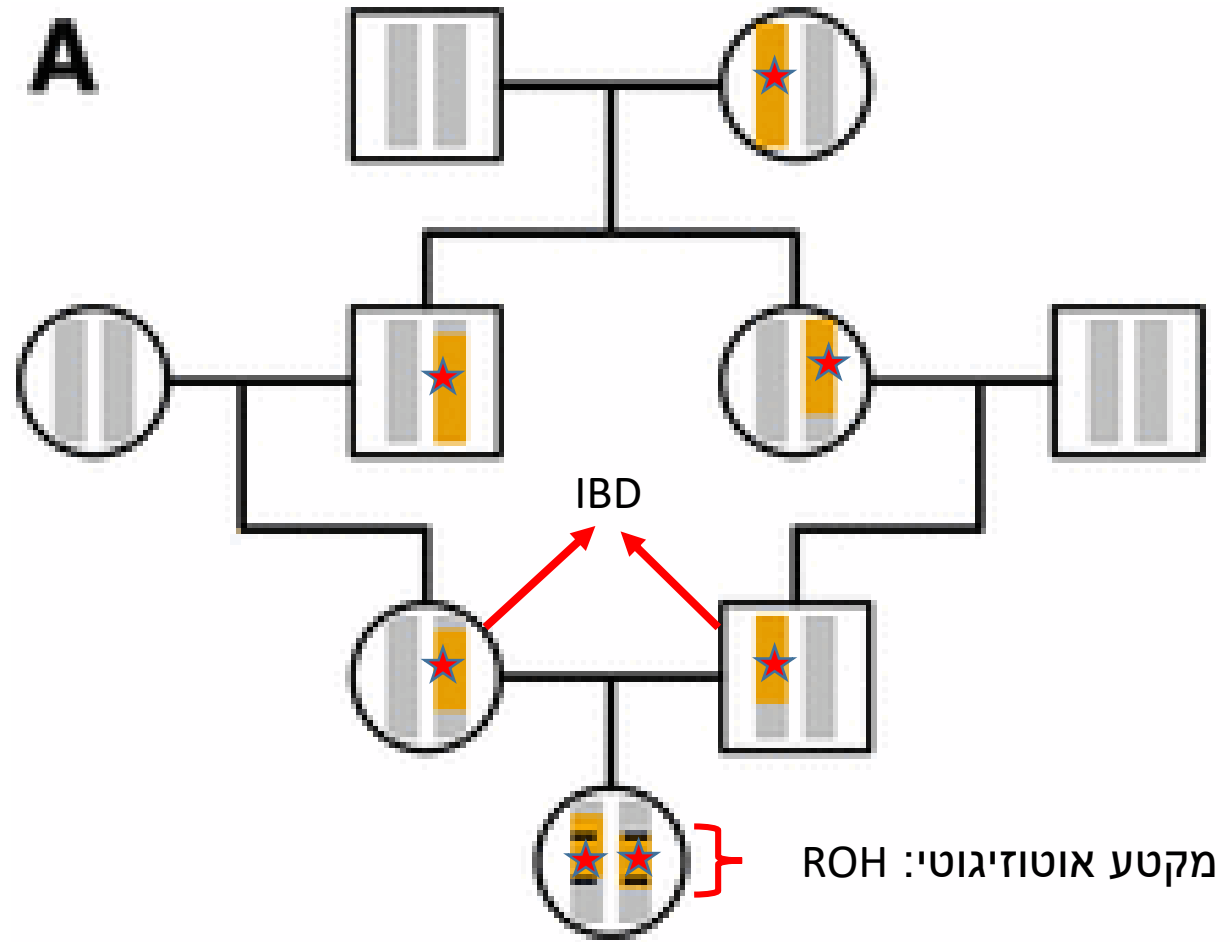
• ריבוי בשארות בין בתי מלוכה באירופה – המופיליה (דם כחול)



• ריבוי מוגבר בקרב כלבים גזעיים

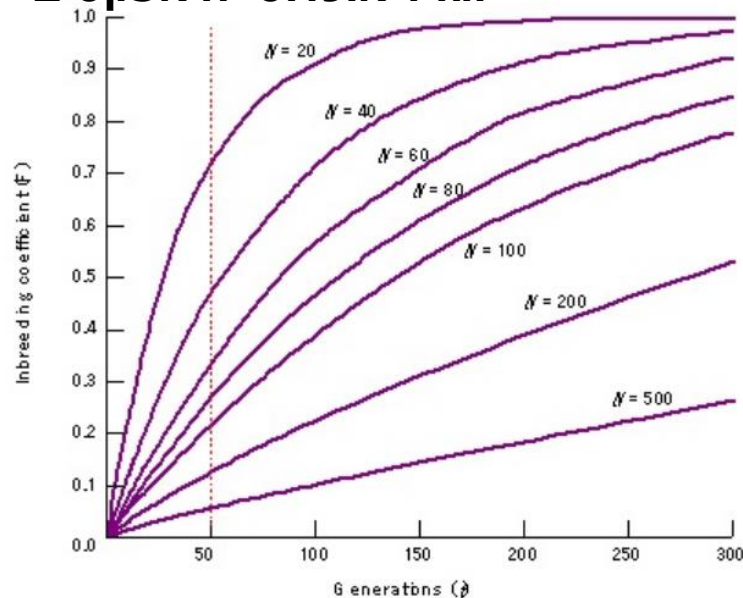
• ריבוי בשארות בתעשיית החלב הנגרם עקב שימוש אינטנסיבי בפרים נבחרים לתכונות כמו תפוקת חלב גבוהה קשור בירידה בתכונות יצרנות ופוריות, ובפגיעה במערכת החיסון

ריבוי בשארות- עליה בפרופורציית האוטוזיגוטיות

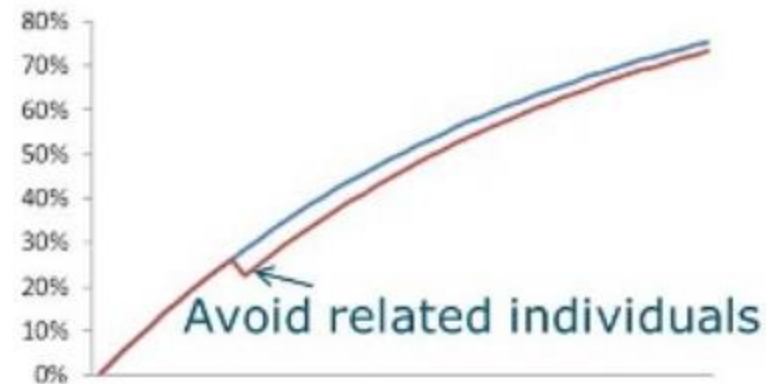


גורמים המשפיעים על ריבוי בשארות באוכלוסייה

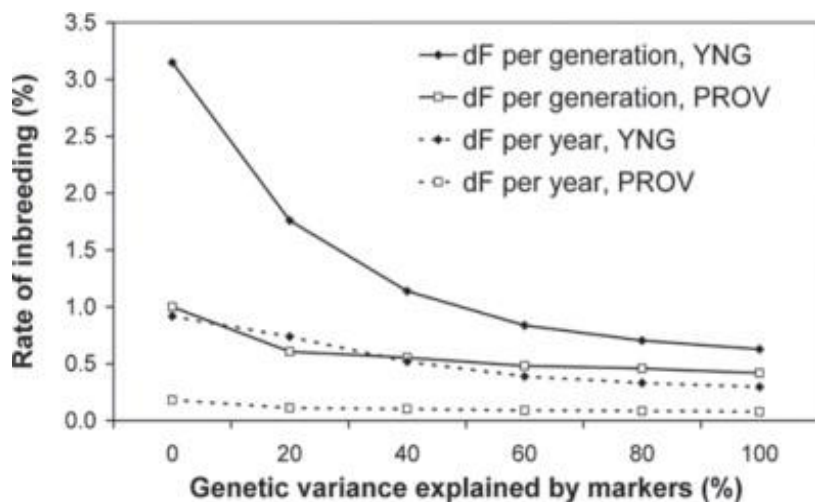
גודל אוכלוסייה אפקטיבי



אסטרטגיית הכלאות



אסטרטגיית הסלקציה



אורך הדור

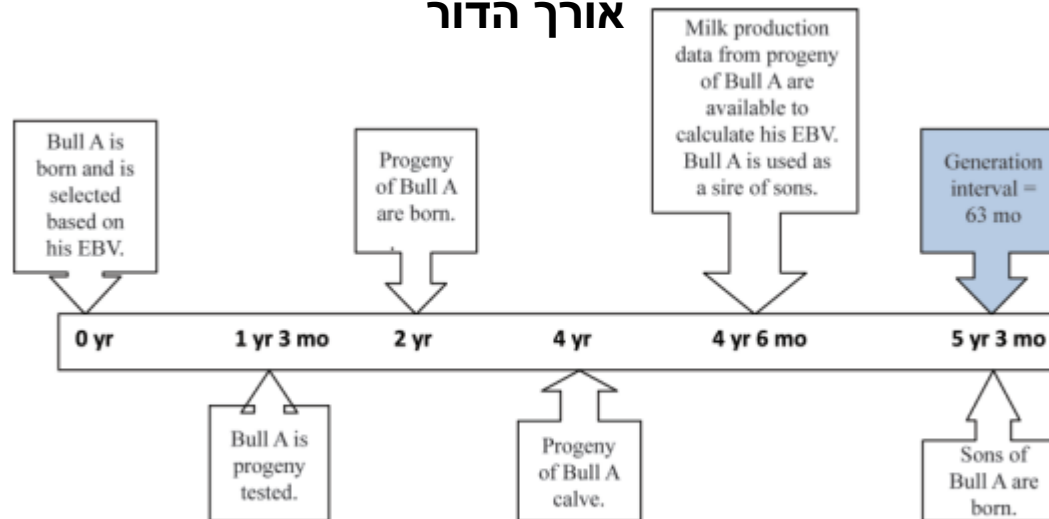


Figure 1. Timeline of a traditional artificial insemination breeding program based on progeny testing. EBV = estimated breeding value.

שינויים באחוז ריבוי בשארות בקנדה

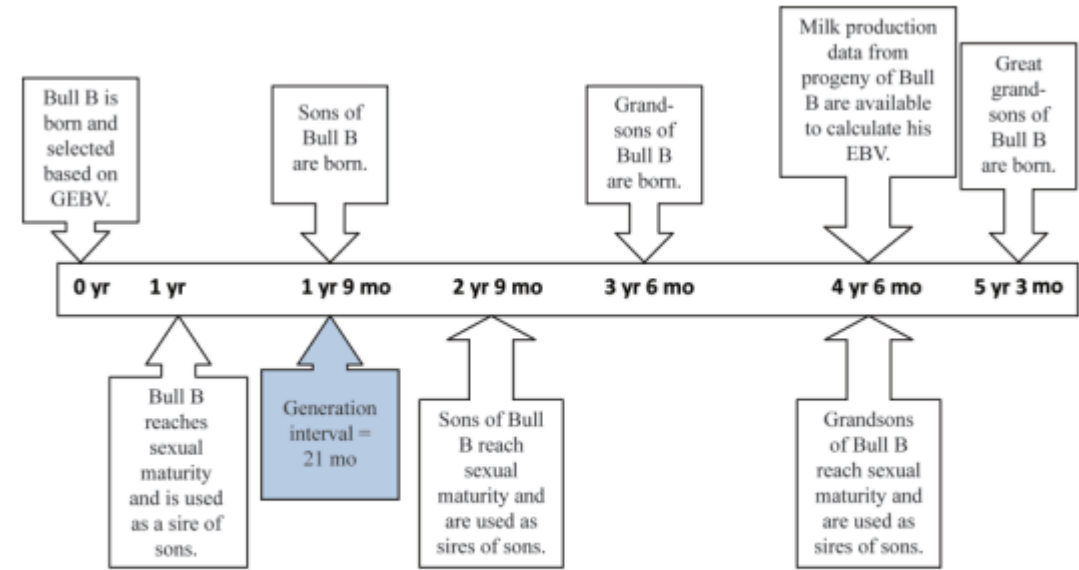
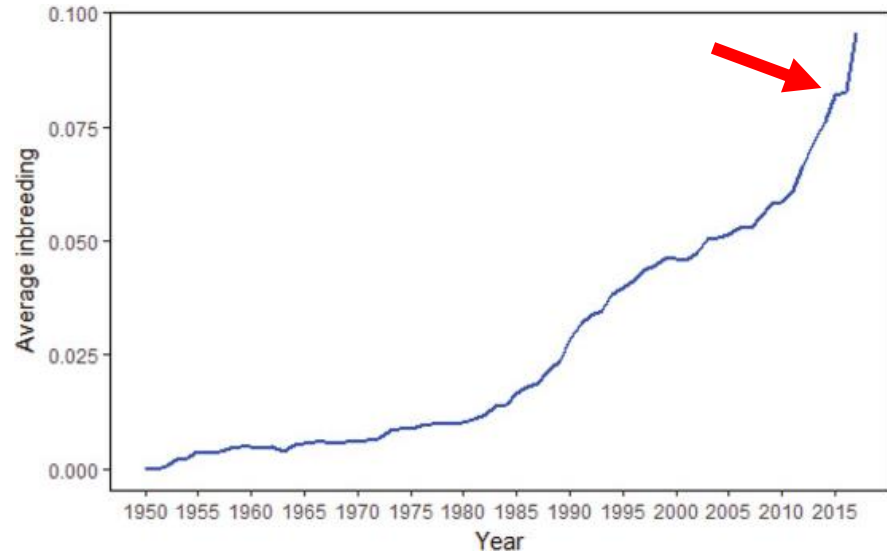


Figure 2. Timeline of an aggressive artificial insemination breeding program based on the use of genomic bulls as sires of sons. GEBV = genomic estimated breeding value; EBV = estimated breeding value.

אורך הדור

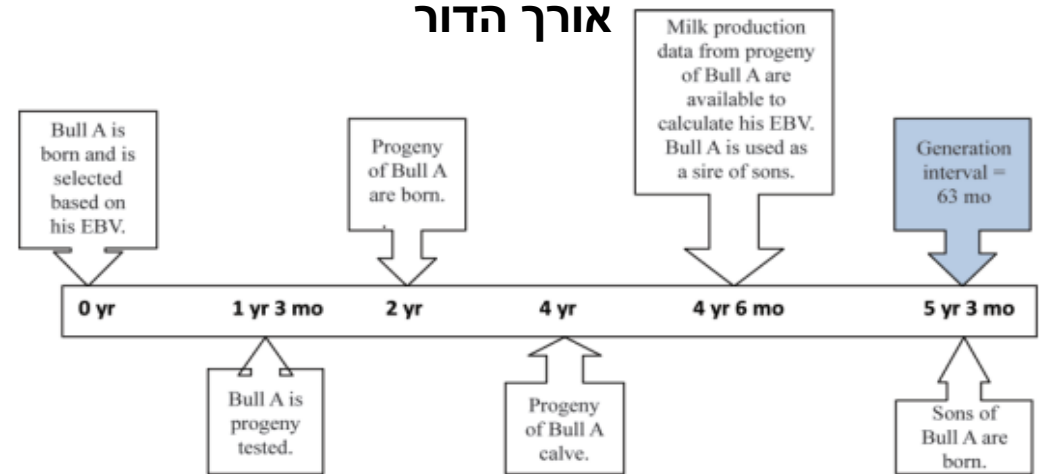
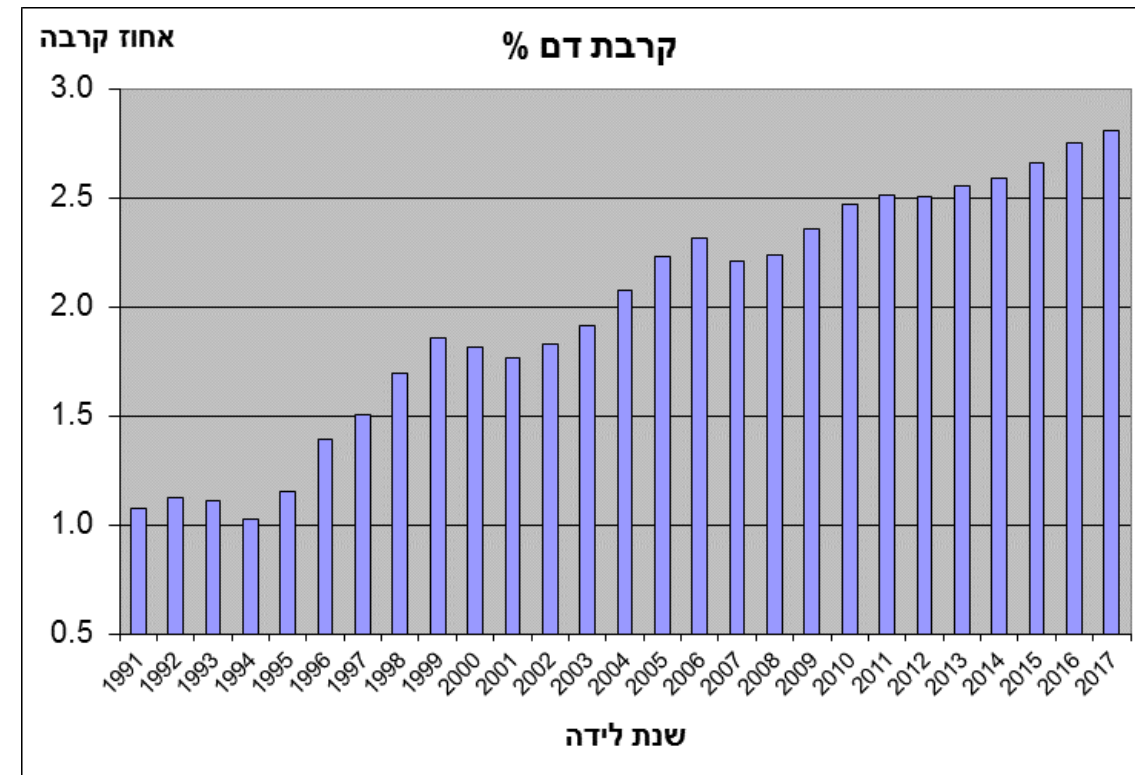
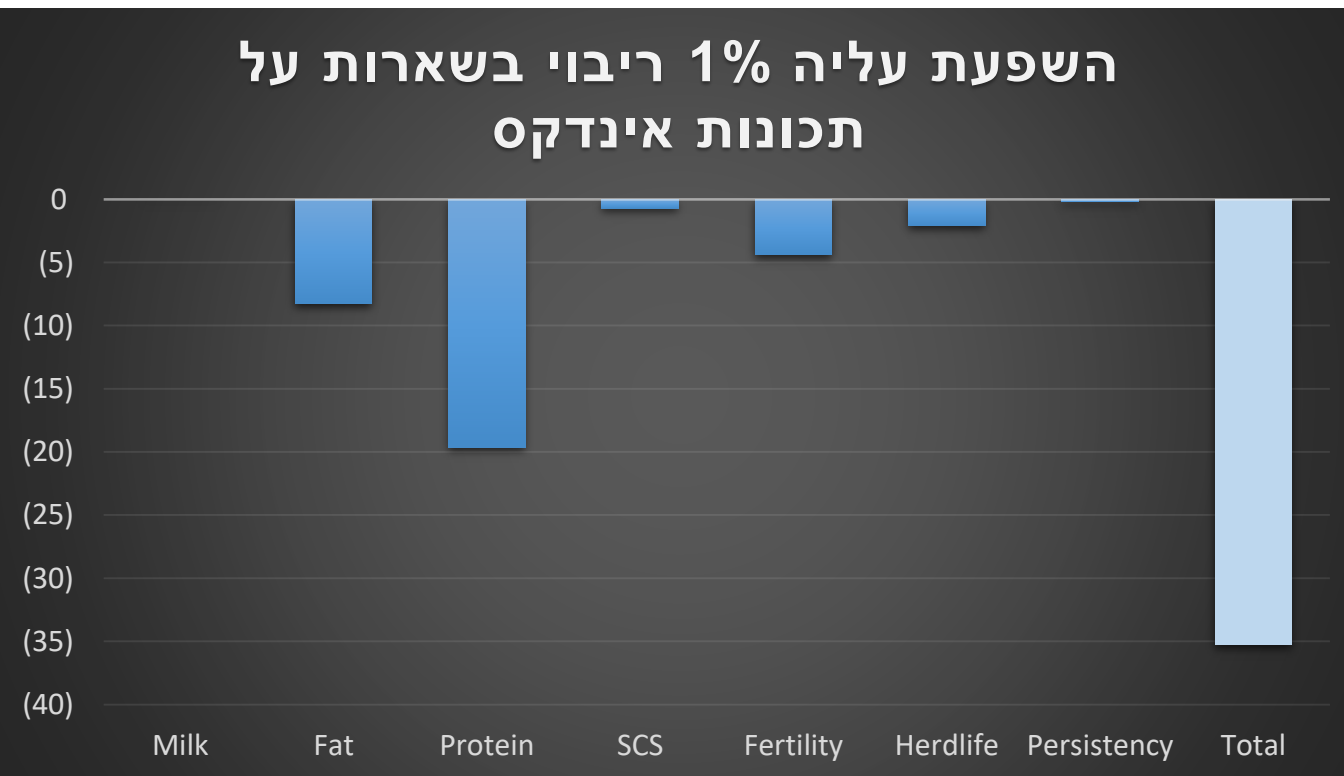


Figure 1. Timeline of a traditional artificial insemination breeding program based on progeny testing. EBV = estimated breeding value.

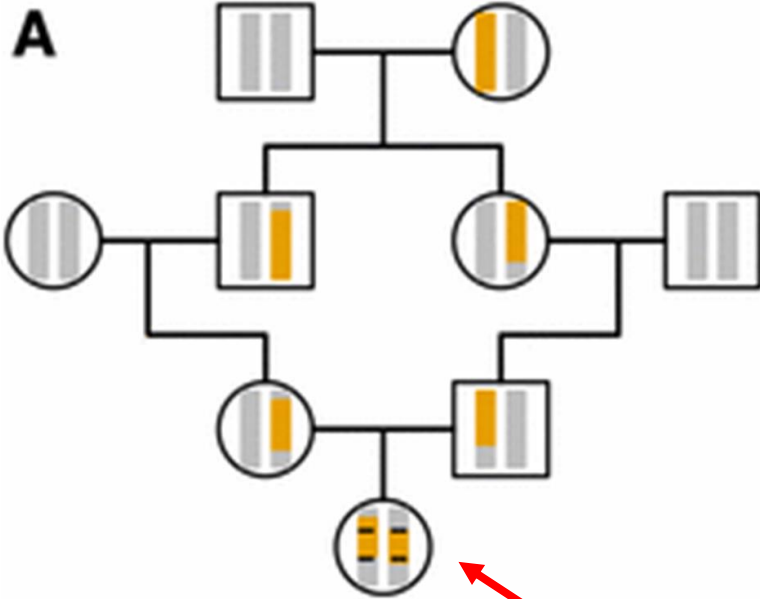
שינויים בריבוי בשארות בעדר הישראלי ע"פ שושלת והשפעה על תכונות אינדקס



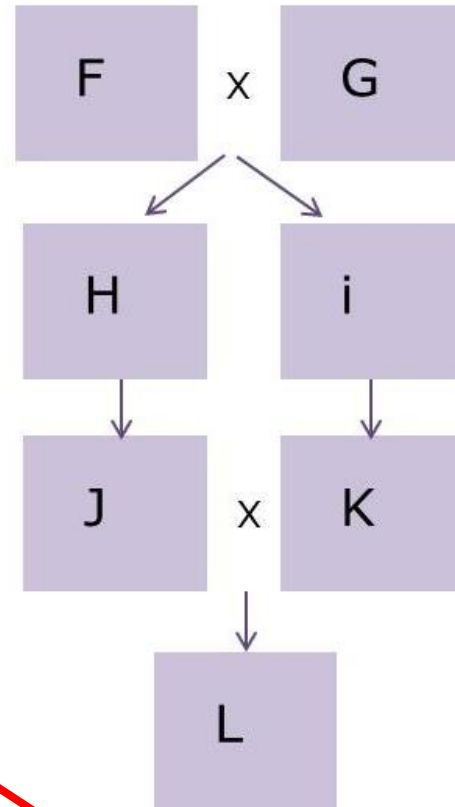
נטל ריבוי בשארות בבקר חלב:

- כל תכנית טיפוח מודרנית גורמת לעליה בשיעור ריבוי בשארות
- סלקציה גנומית הביאה לקיצור באורך הדור והאצה בשיעור ריבוי בשארות.
- הערכות שמרניות מצאו שעליה של כל 1% בריבוי בשארות תביא להפסד של כ-\$25 לכל פרה (CDCB)
- בישראל מופעלת תכנית לוויסות ריבוי בשארות על סמך מיפוי שושלות- אחוז ריבוי בשארות גבוה מ **3.125%** יפסל.
- חישוב אחוז ריבוי בשארות על פי אילן יוחסין הוא סטטיסטי ואינו מתמודד עם ההיסטוריה של האוכלוסייה
- מבדיקה ראשונית עולה כי ישנה הערכת חסר בשיטה זו

חישוב ריבוי בשורות ע"פ שושלות



Pedigree 2



$a_{X,Y}$ ריבוי בשורות בין הורים

$$a_{X,Y} = \sum_{i=1}^m \left(\frac{1}{2}\right)^{(n_i+p_i)} (1 + F_{w_i})$$

מספר הורים משותפים

מספר דורות מהורה משותף לפרט X + לפרט Y

שיעור ריבוי בשורות של ההורה המשותף

$F(\text{animal}) = \frac{1}{2} * a(\text{between parents})$

חישוב ריבוי בשארות גנומי

• לחישוב גנומי של קרבה וריבוי בשארות מספר יתרונות:

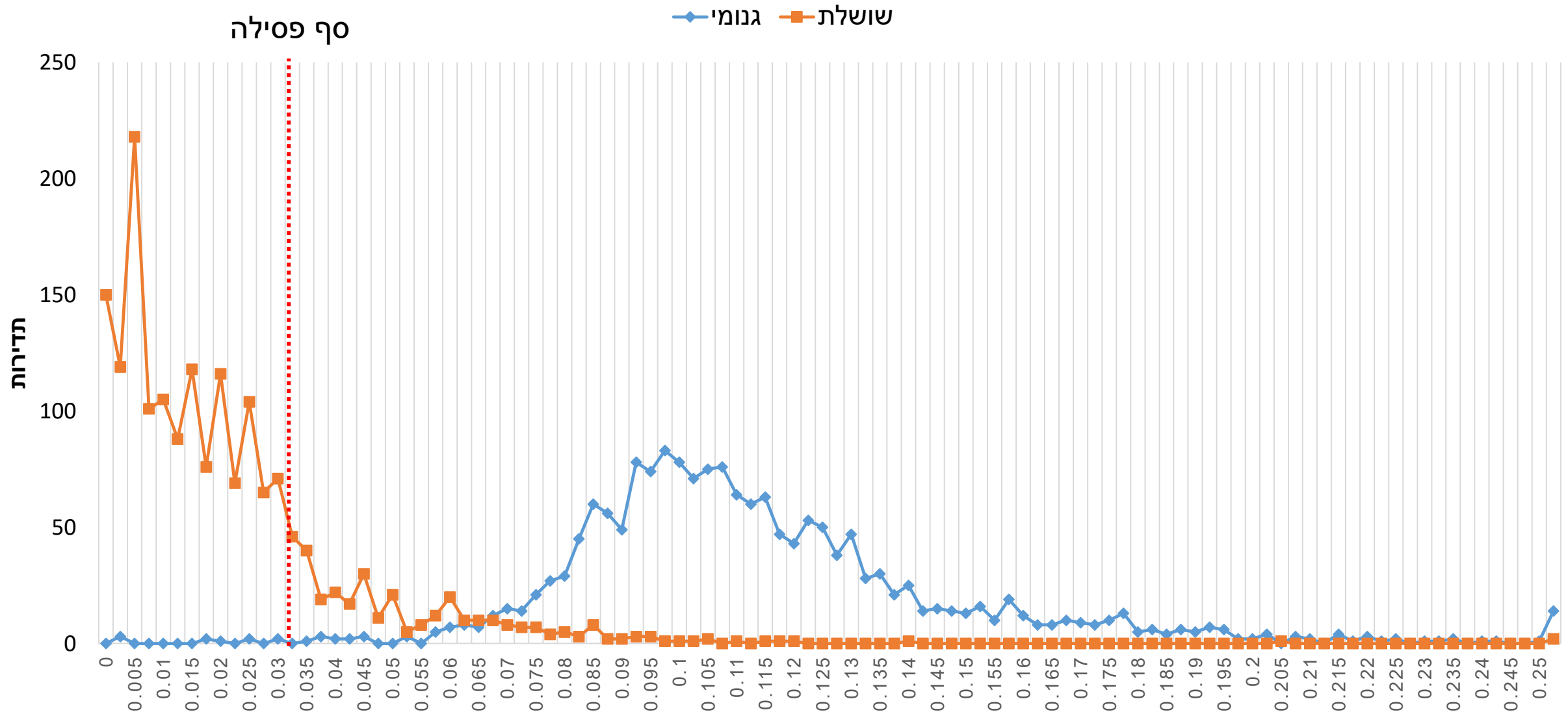
- (1) הפרה אינה חייבת רישום של אילן היוחסין
- (2) מאפשר תיקון טעויות באילן יוחסין המוביל לחישוב מדויק יותר של אומדני ההורשה.
- (3) מידע גנומי יאפשר שקלול הימצאותם של הפלוטיפים "מזיקים"
- (4) שקלול בחישוב אומדן הורשה גנומי לפרה.

בארה"ב פורסם כי תוצאות זיווג מבוססות גנום יביאו להפחתה של 1.3% באחוז ריבוי בשארות וצפויים להניב רווח של \$84.
כיום עלות שבב כ-\$40- כך שקיימת היתכנות כלכלית לרפתן להריץ שבב על כל הפרות המועמדות להזרעה.

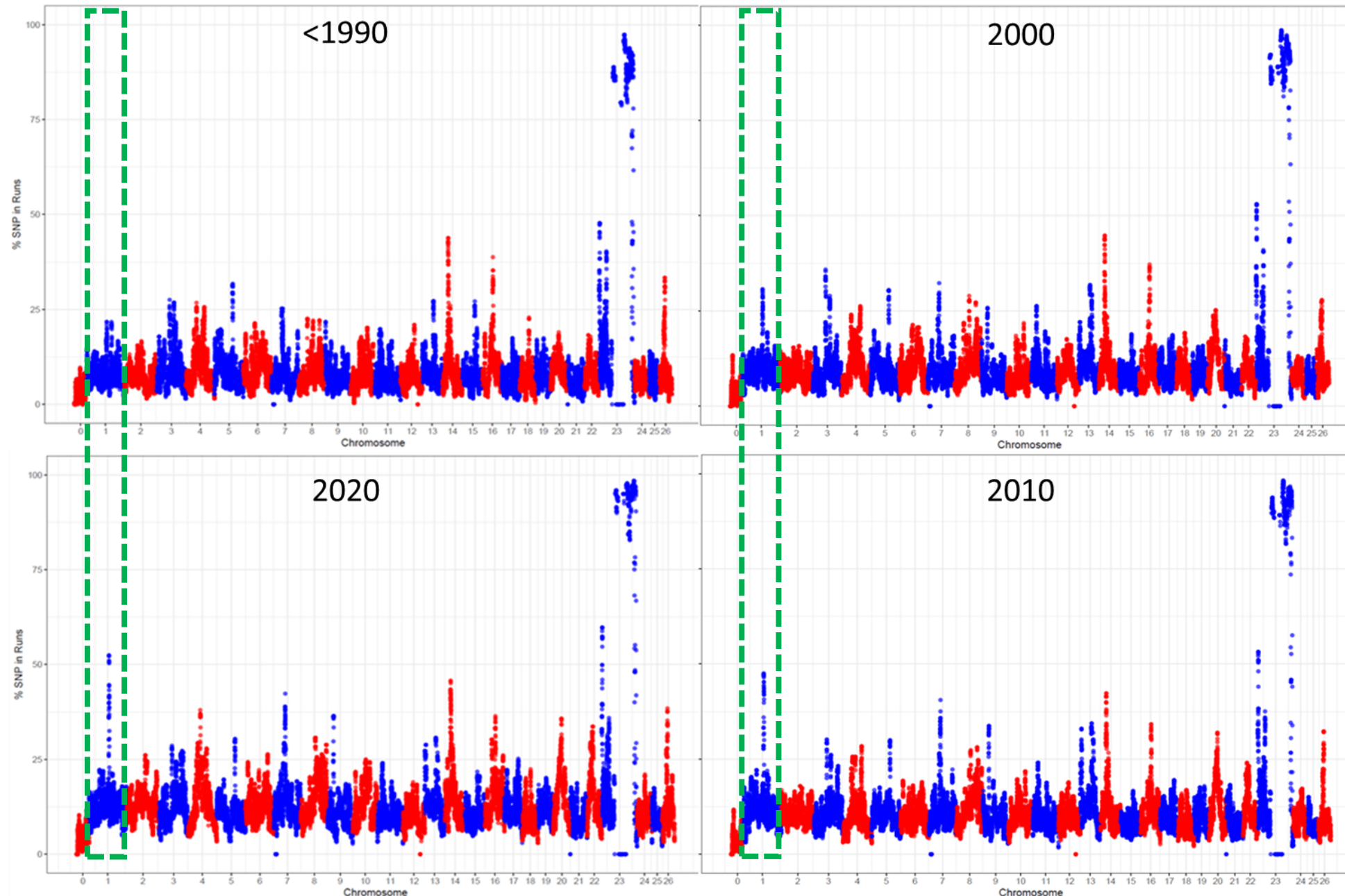
מטרות התכנית

- מטרת העל בתוכנית המחקר הנה הקמת תשתית לחיזוי התאמת זיווגים על בסיס מידע גנומי לצורך בקרה על שיעור ריבוי בשארות
- פיילוט- בחינת הערכת ריבוי בשארות ברמה הגנומית (ROH) אל מול ההערכה המחושבת על בסיס תיעוד שושלות בקרב פרים
- בניית אוכלוסיית מחקר המורכבת משלשות אב-אם-בת כשלכולם יש נתוני שבב גנטי
- בקרת איכות: אימות הורות, הערכת דיוק קריאת גנוטיפים, אימות הפלוטיפים ומיפוי סמנים לגנום הייחוס המעודכן של הפרה.
- בחינת משתנים גנומים כמנבאי ריבוי בשארות גנומי.
- בניית מודל חישובי לניבוי רמת ריבוי בשארות של הצאצאים על פי פרמטרים גנומיים.

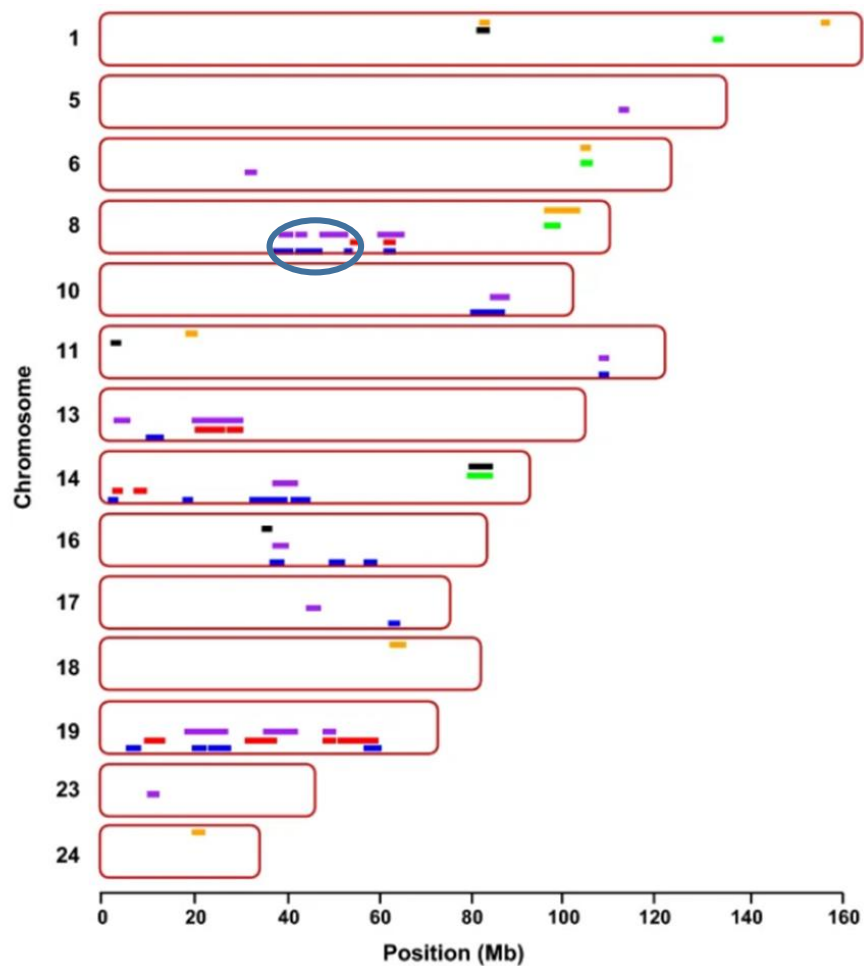
השוואת התפלגות ריבוי בשארות בקרב פרי השירות בישראל: מקטעי ROH (גנומי) מול שושלות



ריבוי בשארות מתרחש באזורים גנומיים מסויימים: מגמות ROH רחב גנומיות לאורך השנים בקרב פרי השירות בישראל



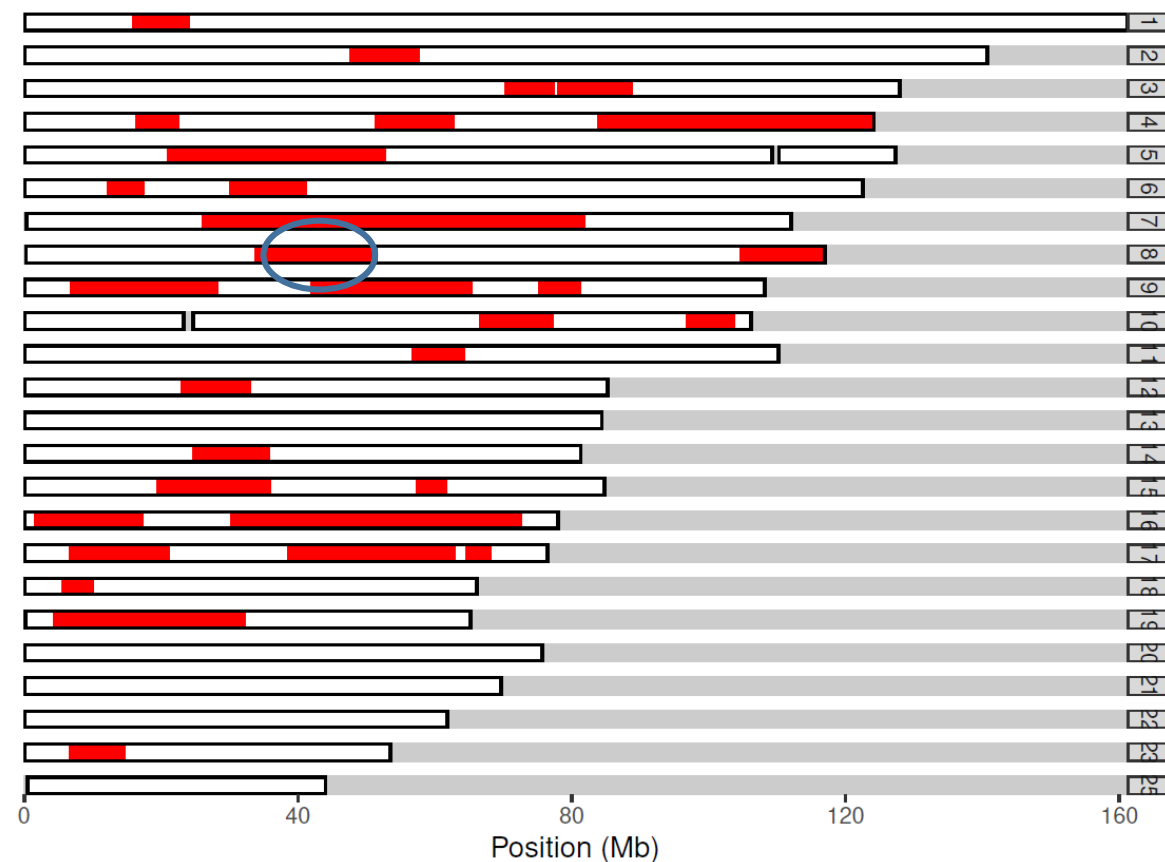
ROH (שארות גנומית) עד רמת הגן: דוגמאות מיפוי לפר עם ערכים קיצוניים



תכונה

- תנובת חלב
- תנובת שומן
- תנובת חלבון
- # הזרעות להריון
- אחוז הריונות
- ימים מהזרעה להריון

יאגואר: קרבה לפי שושלת 0.089 (8.9%)



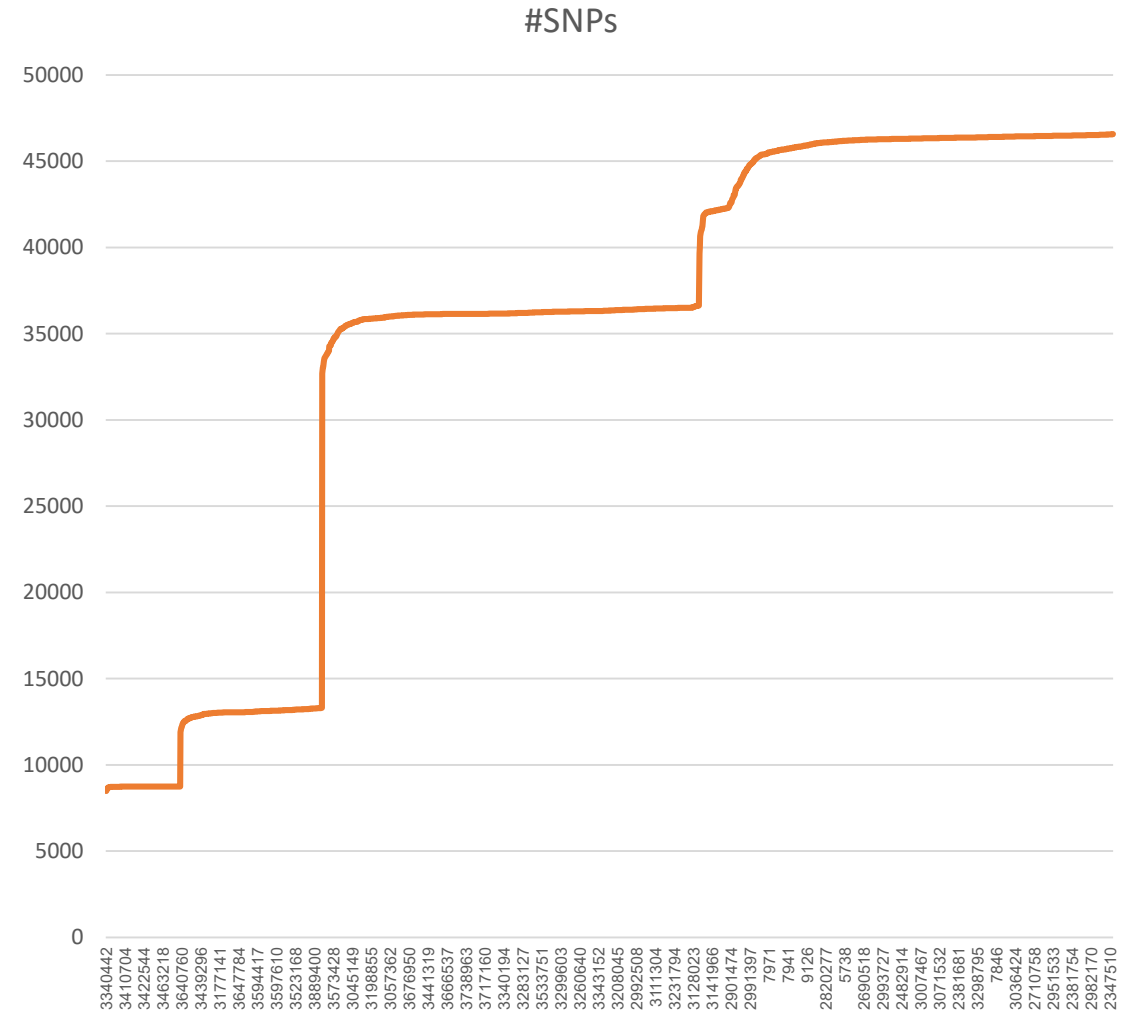
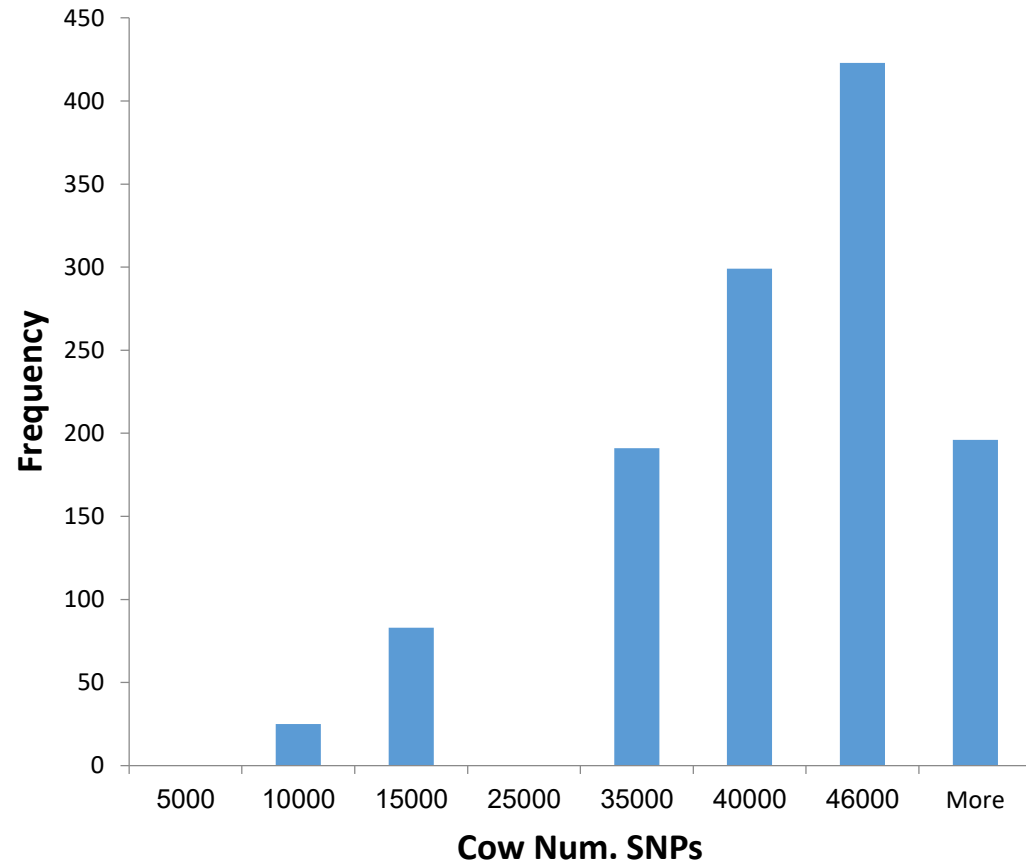
$$\sum_{5827} roh = 0.2168$$

בניית מודל לחיזוי ריבוי בשארות על סמך נתונים גנומיים

מערך אימון: 1217 שלשות אב-אם-בת עם גנוטיפ

Cow	Sire	Dam	Birth year	inbreeding
2466721	7278	2197392	2006	1.846075
2472238	3811	2084084	2006	2.470419
2478581	3811	2277942	2006	2.143493
2506127	3822	2119545	2006	2.027927
2532771	7017	2347510	2006	4.127296
2570243	7022	2381681	2007	1.782082
2571372	7075	2084084	2007	2.364909
2579999	7074	2197392	2007	3.545427
2580236	5542	2405199	2007	1.687739
2585468	7061	2410727	2007	2.950077
2608847	7243	2428104	2007	2.38601
2610023	7424	2297043	2007	2.645305
2637837	7022	2457907	2008	1.745563
2638432	5547	2220250	2008	0.580532

כיסוי סמנים איכותיים (אב-אם-בת)



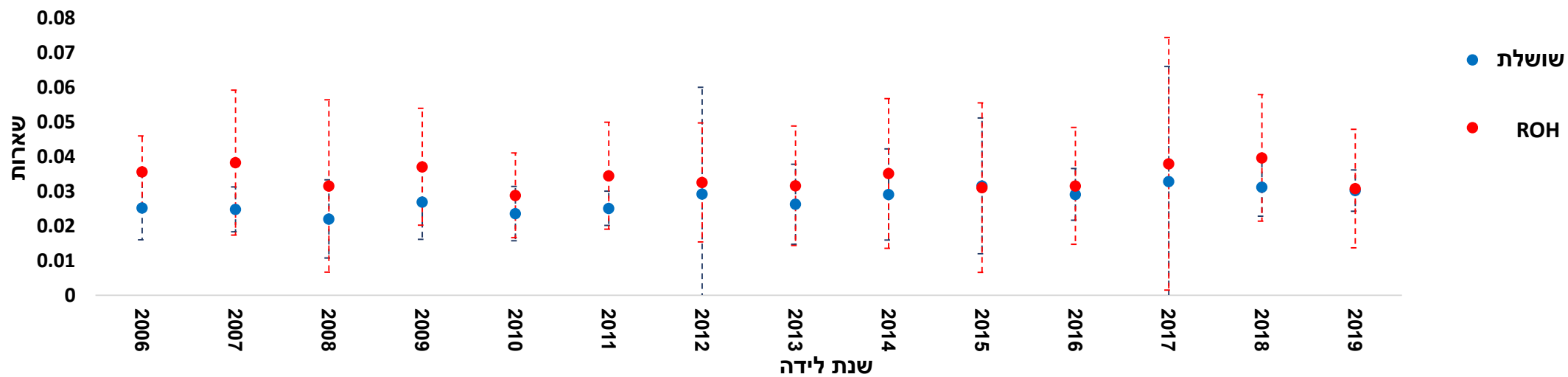
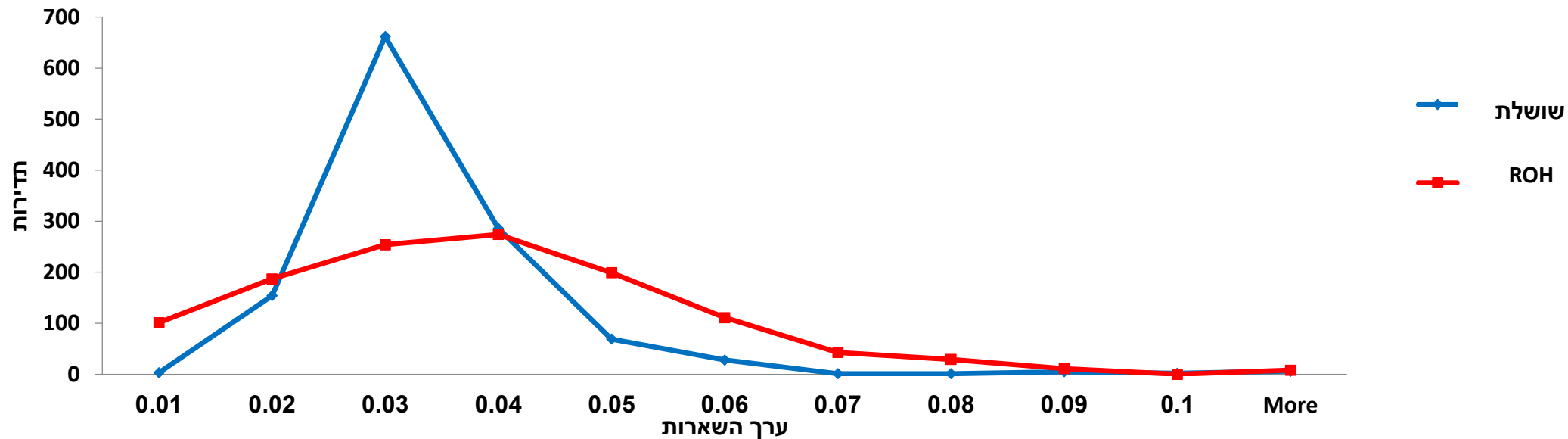
פרה

מדדי בחינה לצורך ניבוי ריבוי בשארות

מדדים עבור זוג פרטים:

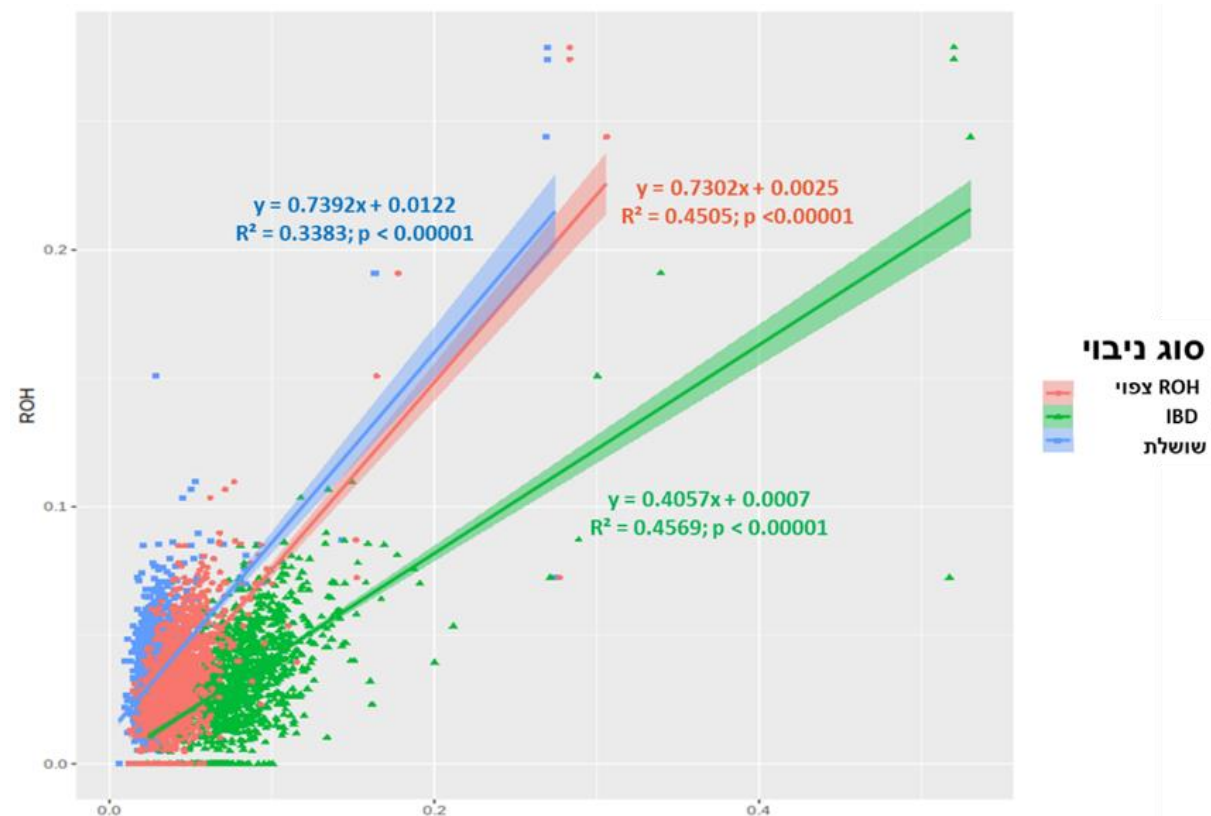
1. שארות ע"פ הורים משותפים (שושלת)
2. IBS: אללים דומים בין שני פרטים (גנומי)
3. IBD: אללים ממקור הורי משותף (גנומי)
4. exp: הסתברות להומוזיגוטיות בצאצא ע"פ גנוטיפ הורי (גנומי)
5. KINSHIP-COEFFICIENT: הערכת קרבה ע"פ שיתוף סמנים בין פרטים, תוך כדי התחשבות בשונות הגנטית האוכלוסייתית (גנומי)
6. Hom/Hom: שיתוף מקטעים הומוזיגוטיים ברמת האלל (גנומי)
7. ROH: פרופורציית ההומוזיגוטיות של הפרט (השארות הגנומית)

השוואת התפלגות ערכי השארות בקרב פרות אוכלוסיית המחקר

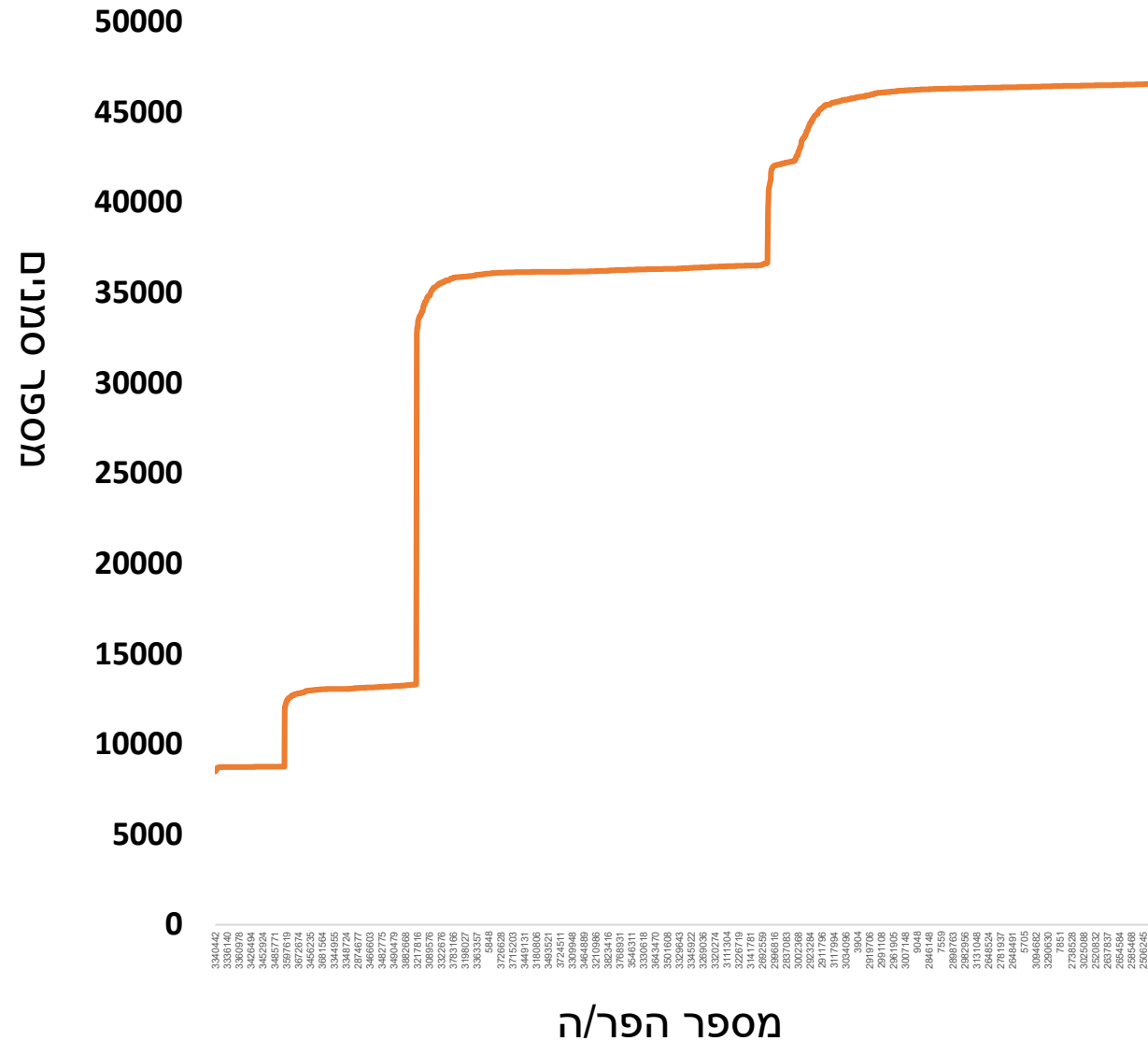


השוואת מדדי ניבוי ריבוי בשארות

Parameters	r-score	R ²
PropIBD[sumIBD2+ 1/2*sumIBD1]	0.68	0.46
exp ROH	0.68	0.46
IBD1	0.67	0.45
Pedigree based inbreeding	0.58	0.33
Max IBD1	0.44	0.19
IBD2	0.41	0.17
Kinship	0.39	0.15
MaxIBD2	0.23	0.05
IBSprop	0.21	0.04
IBS0	-0.22	0.04
Dist.	-0.25	0.06
prop.ibs0/snp.s-d	-0.35	0.12

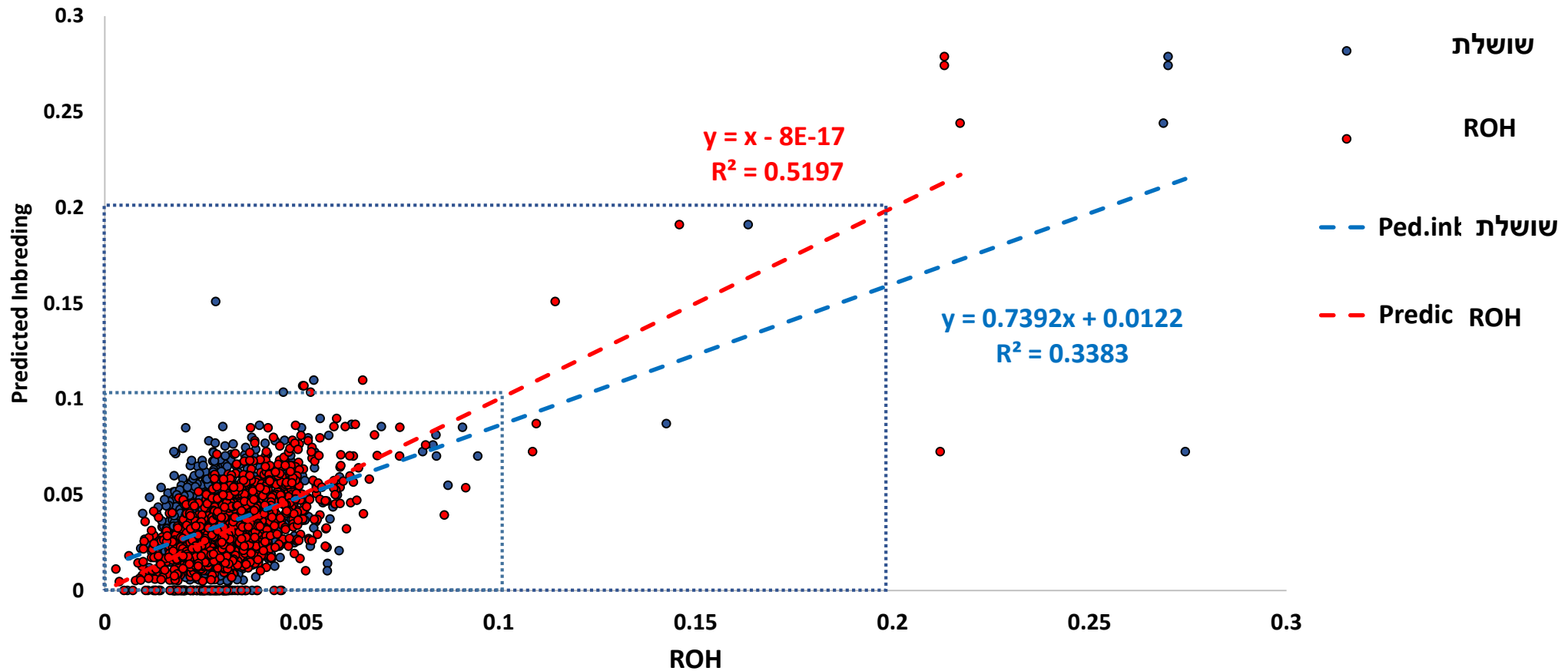


פיקוח על גורמים משפיעים – כיסוי גנומי



	Coefficients	Standard Error	t Stat	P-value
Intercept	0.005	0.0014	3.554271	0.0004
PropIBD	0.42	0.012	34.94329	1.2E-185
Length interval [Kb]cow	-6.5E-05	5.22E-06	-12.5279	6E-34
Length interval [Kb] dam	3.31E-05	9.75E-06	3.396175	0.000705

שחזור סמנים לאוכלוסיית המבחן והשוואת ניבוי השארות שיפור טיב הרגרסיה עם מקדם = 1



סיכום

- הערכות רמות השארות בעדר הישראלי, כפי שמתקבל מחישוב המבוסס על תיעוד שושלות, מצוי בהערכת חסר לתמונה המתקבלת מבחינה גנומית של פרופורציית ההומוזיגוטיות.
- קצב הגידול בשארות גבוה יותר מהערכות שהתבססו על נתוני שושלת
- שימוש במדדים גנומיים [מקטעי IBD] נמצא כמנבא הטוב ביותר ומדויק יותר מזה המבוסס על תיעוד שושלות
- שיפור הכיסוי הגנוטיפי באמצעות שחזור סמנים מוביל לדיוק של כ-50% יותר מזה המתקבל מחישוב מבוסס שושלות. הגדלת צפיפות הסמנים צפויה לשפר עוד את הדיוק
- חישוב שארות גנומי מאפשר לזהות את מקטעי השארות ברמת הגן ובכך להתייחס באופן מדויק לתוצאות השידוך [פסילה או אישור לא רק על בסיס הקרבה אלא האפקט הפנוטיפי הצפוי]
- בהינתן העלות הנמוכה של שבב גנטי בצפיפות בינונית-נמוכה והשיפור בדיוק התחזית, ביחד עם היתרונות הנלווים לשימוש בשבב לפרות ממשיכות, כגון קידום הערכה גנומית של פרות ופרים, תיקון רישומי הורות וזיהוי אללים שליליים, מומלץ לשקול מעבר לחישוב רמת שארות מבוסס גנום.



תודות

- אפרים עזרא- התאחדות יצרני החלב
- יהודה ולר- התאחדות יצרני החלב ומכון וולקני
- איל סרוסי- מכון וולקני



יצרני החלב
בישראל



מועצת החלב

בתמיכת קרן המחקרים של מועצת החלב