

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/308899563>

Γονιδιωματική επιλογή: προβλέψεις παραγωγικότητας των ζώων μέσω DNA

Article · October 2015

CITATIONS

0

READS

185

2 authors, including:



Christos Dadousis

The Roslin Institute

26 PUBLICATIONS 42 CITATIONS

SEE PROFILE

Γονιδιωματική επιλογή: προβλέψεις παραγωγικότητας των ζώων μέσω DNA

X. Δαδούσης¹ και Z. Άμπας²

¹ Department of Agronomy, Food, Natural resources, Animals and Environment (DAFNAE), University of Padova, Viale dell'Università 16, 35020 Legnaro, Italy

² Τμήμα Αγροτικής Ανάπτυξης και τροφίμων, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Περίληψη

Ορισμένες δεκαετίες πριν, η ιδέα της πρόβλεψης παραγωγικών χαρακτηριστικών των ζώων (π.χ. πρόβλεψη γαλακτοπαραγωγής) με βάση το DNA τους και μόνο θα εμφανιζόταν ως ταινία επιστημονικής φαντασίας. Ωστόσο, η ραγδαία πρόοδος στον τομέα της μοριακής βιολογίας (π.χ. ανάγνωση ολόκληρου του γονιδιώματος, DNA μικροσυστοιχίες) τις τελευταίες δεκαετίες οδήγησε στην ανάπτυξη της τεχνολογίας αυτής και εφαρμογής της πλέον στην πράξη στους συνεταιρισμούς γενετικής βελτίωσης παραγωγικών ζώων. Το 2001, παρουσιάστηκε βάσει προσομοιώσεων πως 30,000 μοριακοί δείκτες θα ήταν αρκετοί, για να επιτευχθούν ακρίβειες εκτίμησης κληροδοτικών αξιών των ζώων (EBV), παρόμοιες με αυτές του απογονικού ελέγχου. Η διαδικασία αυτή, σύμφωνα με την οποία, δίνεται η δυνατότητα διερεύνησης του γενετικού υπόβαθρου ενός ατόμου με τη χρήση μοριακών δεικτών και απλών (γραμμικών) μοντέλων και η οποία έχει ως στόχο την εύρεση του παραγωγικού του δυναμικού και τη χρησιμοποίησή του για αναπαραγωγή, αποτελεί αυτό που αποκαλούμε **γονιδιωματική επιλογή (Genomic Selection, GS)**. Τα έως τώρα θεωρητικά δεδομένα δείχνουν ότι η γονιδιωματική επιλογή μπορεί να προσφέρει δυναμικό έως και διπλασιασμού του γενετικού οφέλους σε σχήματα γενετικής βελτίωσης παραγωγικών ζώων. Η εφαρμογή της έχει ήδη ξεκινήσει σε συνεταιρισμούς γενετικής βελτίωσης ανά τον κόσμο, κυρίως σε γαλακτοπαραγωγές αγελάδες. Το κόστος της γονοτύπησης ενός ζώου ανέρχεται σε ~100\$. Η τεχνολογία της γονιδιωματικής επιλογής αποτελεί επανάσταση για τον τομέα της γενετικής βελτίωσης, ενώ βρίσκει, επίσης, πρόσφορο έδαφος και σε μελέτες που άπτονται του ανθρώπινου DNA – μελέτες κυρίως που σχετίζονται με την πρόβλεψη ασθενειών.

Εισαγωγή

Εάν ο 20^{ος} αιώνας σηματοδοτήθηκε από σημαντικές ανακαλύψεις στον τομέα της φυσικής, ο 21^{ος} αιώνας θεωρείται ήδη από πολλούς ως ο “αιώνας της βιολογίας”, χαρακτηριζόμενος από σημαντική πρόοδο όσον αφορά την κατανόηση της βασικής μονάδας ζωής (ή καλύτερα της κληρονομικότητας), το DNA. Σχεδόν μισό αιώνα από την ανακάλυψη της δομής του DNA από τους Watson και Crick, η επιστήμη της βιολογίας έχει καταφέρει πλέον να αλληλουχεί ολόκληρο το γονιδίωμα οργανισμών, να συγκρίνει γονιδιώματα διαφορετικών οργανισμών, να γονοτυπεί άτομα με χιλιάδες ή εκατομμύρια μοριακούς δείκτες (ή ακόμα και με πλήρης αλληλούχιση) κλπ., και όλα αυτά με - σχετικά - χαμηλό κόστος. Από τα τέλη της δεκαετίας του 1990 ξεκίνησε η αλληλούχιση των γονιδιωμάτων διαφόρων ζωικών και φυτικών ειδών, με αποκορύφωμα την αποκρυπτογράφηση του ανθρώπινου γενετικού κώδικα το 2001 [1, 2]. Σταθμό στη νέα σελίδα της γενετικής βελτίωσης των παραγωγικών ζώων αποτελεί η πλήρης αλληλούχιση του γονιδιώματος των βοοειδών το 2009 [3] (Εικόνα 1).

Τόσο οι δυνατότητες της νέας γνώσης και τεχνολογίας από το πεδίο των *genomics* όσο και τα οφέλη (γενετική πρόοδος και οικονομικά οφέλη) στα προγράμματα γενετικής βελτίωσης έγιναν πολύ γρήγορα αντιληπτά και μέσα σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα, η καινούρια τεχνολογία έγινε εφαρμόσιμη στην πράξη, βάζοντας τις αναλύσεις και αξιολογήσεις των ζώων βάσει του DNA στην καθημερινότητα των συνεταιρισμών γενετικής βελτίωσης [4-8].

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να κάνει, εν περιλήψη, γνωστή την μεθοδολογία της γονιδιωματικής επιλογής και τις δυνατότητές της στους συνεταιρισμούς γενετικής βελτίωσης, στους γεωργούς και κτηνοτρόφους, αλλά και στο ευρύτερο κοινό.

Ιστορική αναδρομή της γενετικής βελτίωσης

Για να δειχθεί και να γίνει αντιληπτό το δυναμικό της GS, θα ήταν φέλιμο να γίνει πρωτίστως μια ιστορική ανασκόπηση της ιστορίας της γενετικής βελτίωσης των ζώων.

Η θεωρία τής ποσοτικής γενετικής

Οι ιστορικές καταβολές της γενετικής βελτίωσης φυτών και ζώων έχουν ως αρχή τη θεωρία της ποσοτικής γενετικής, η οποία κυρίως αναπτύχθηκε από τους Ronald Fisher [9] και Sewall Wright [10]. Η θεωρία τής ποσοτικής γενετικής αποτελεί το κυρίως εργαλείο μελέτης τής φαινοτυπικής ποικιλομορφίας των ειδών. Η θεωρία του Fisher και το μοντέλο μελέτης τής φαινοτυπικής παραλλακτικότητας είναι πολύ απλά στη βάση τους:

$$\text{φαινότυπος} = \text{γενετική αξία} + \text{σφάλμα}$$

Το γενετικό υπόβαθρο για κάθε γνώρισμα όμως, δε φαίνεται άμεσα με παρατήρηση (δηλαδή με παρατήρηση στο DNA), αλλά μπορεί να εκτιμηθεί μέσα από μέτρηση των αποδόσεων (π.χ. γαλακτοπαραγωγή) τού ίδιου του ατόμου και των συγγενών του. Επίσης, η θεωρία υποθέτει ότι δε γνωρίζουμε το πώς τα διάφορα γονίδια συνεργάζονται μεταξύ τους, για να παράξουν το συγκεκριμένο φαινότυπο (genetic architecture), αλλά απλά ότι τα γονίδια έχουν το καθένα μια πολύ μικρή επίδραση (infinitesimal model) στο κάθε γνώρισμα και η δράση τους είναι προσθετική (additive action). Επομένως, η θεωρία τής ποσοτικής γενετικής και κατ' επέκταση της γενετικής βελτίωσης δεν έχουν (ή τουλάχιστον δε χρειάζονται) καμιά πληροφορία για τη δράση των γονιδίων, τον αριθμό τους και τη θέση τους στο γονιδίωμα (σε αντίθεση με ό,τι ισχύει στην επιστήμη της μοριακής γενετικής).

Ιστορία τής γενετικής βελτίωσης

Η γενετική βελτίωση αποβλέπει “στη δημιουργία ζώων, τα οποία να καθιστούν την παραγωγή ζωικών προϊόντων οικονομικώς όσο γίνεται περισσότερο επωφελή, υπό τις εκάστοτε ισχύουσες οικολογικές, κοινωνικές και οικονομικές συνθήκες” [11].

Ένα πρόγραμμα επιλογής (breeding programme) αποτελεί έναν οργανισμό ή ένα σύστημα στο οποίο 1) συλλέγονται πληροφορίες των εν δυνάμει ζώων αναπαραγωγής, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των κληροδοτικών αξιών αυτών (estimated breeding values; EBV) και 2) επιλέγονται τα ανώτερα γενετικά ζώα, για να μας δώσουν την επόμενη γενεά [12].

Αφετηρία του σχεδιασμού και της εφαρμογής της επιλογής είναι ο καθορισμός του βελτιωτικού στόχου [11]. Ως βελτιωτικός στόχος ενός πληθυσμού μπορεί να οριστεί η “δημιουργία μελλοντικών γενεών ζώων που θα παράγουν αποτελεσματικότερα κάτω από μελλοντικές συνθήκες παραγωγής”. Τα απαραίτητα μέσα για την επίτευξη του βελτιωτικού στόχου είναι τα ακόλουθα [13]:

- Ταυτοποίηση – σήμανση όλων των ζώων
- Καταγραφή της γενεαλογίας
- Έλεγχος των αποδόσεων
- Εφαρμογή τεχνικών αναπαραγωγής

Μια από τις σημαντικότερες αλλαγές που έγιναν στα προγράμματα επιλογής (κυρίως γαλακτοπαραγωγών ζώων) στη διάρκεια του χρόνου ήταν η εφαρμογή του απογονικού ελέγχου. Ο απογονικός έλεγχος εφαρμόστηκε αρχικά στη Δανία το 1902 και η χρήση του γρήγορα εξαπλώθηκε σε όλο τον κόσμο [14].

Παρ’ όλα αυτά, η πρώτη επανάσταση στα προγράμματα γενετικής βελτίωσης ήρθε με τη χρήση της Τεχνητής Σπερματέγχυσης (Τ.Σ.). Η Τ.Σ. βοήθησε στην ταχεία εξάπλωση του ανώτερου γενετικού υλικού σε ολόκληρο τον πληθυσμό. Η ιστορία της Τ.Σ. κλείνει πάνω από δύο αιώνες, ενώ η ευρεία χρήση της στις εκτροφές συμπληρώνει περίπου 80 χρόνια [15].

Όσον αφορά το μαθηματικό κομμάτι, σημαντική είναι η συνεισφορά του Henderson με τη δημιουργία ενός στατιστικού μοντέλου γνωστού ως άριστη γραμμική αμερόληπτη πρόβλεψη (Best Linear Unbiased Prediction, BLUP) [16-21]. Η BLUP χρησιμοποιεί όλη τη διαθέσιμη πληροφορία, μέσα από τις συγγενικές σχέσεις των ατόμων, για ακριβέστερη πρόβλεψη της γενετικής αξίας των ζώων (δες [22] για μια αναδρομή στην ιστορία των στατιστικών μοντέλων που έχουν χρησιμοποιηθεί στη γενετική βελτίωση ζώων).

Πρέπει να σημειωθεί, όμως, ότι η εφαρμογή του απογονικού ελέγχου από μόνη της δεν έδωσε σημαντικά αποτελέσματα στη γενετική βελτίωση. Τα εντυπωσιακά αποτελέσματα του απογονικού ελέγχου φάνηκαν από τη στιγμή της εφαρμογής της Τ.Σ.. Ουσιαστικά, ο απογονικός έλεγχος είναι αυτός που ανέδειξε την Τ.Σ. ως κορυφαίο εργαλείο της γενετικής βελτίωσης [23]. Ο συνδυασμός απογονικού ελέγχου και Τ.Σ.

είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της γενετικής προόδου στα προγράμματα γενετικής βελτίωσης (κυρίως των βοοειδών) [24].

Οργάνωση προγραμμάτων γενετικής βελτίωσης

Η γενετική βελτίωση σε έναν πληθυσμό, ο οποίος μπορεί να αποτελείται από εκατομμύρια ζώα, δεν είναι συνήθως πρακτικά εφαρμόσιμη σε όλα τα ζώα του πληθυσμού, διότι η οργάνωση μίας τέτοιας δράσης είναι ιδιαίτερα απαιτητική και το κόστος ελέγχου των αποδόσεων ιδιαίτερα ψηλό. Για το λόγο αυτό, τα προγράμματα γενετικής βελτίωσης δομούν με έναν ιεραρχικό τρόπο τον πληθυσμό σε ομάδες ζώων οι οποίες δέχονται τις βελτιωτικές δράσεις με διαφορετικό τρόπο (Εικόνα 2).

Στις μικρές ομάδες ζώων στην κορυφή της ιεραρχικής δομής (πυρήνας ή ενεργό μέρος) μελετώνται και εφαρμόζονται όλες οι επιλεκτικές διαδικασίες. Εν συνεχεία, έχουμε μεταφορά της γενετικής υπεροχής από τον πυρήνα σε όλο τον υπόλοιπο πληθυσμό (πληθυσμός βάσης ή παραγωγικό μέρος) [25]. Μεταξύ του ενεργού και παραγωγικού μέρους μπορεί να παρεμβάλλεται και ακόμα μία βαθμίδα, το πολλαπλασιαστικό μέρος, στο οποίο, το γενετικό υλικό από το ενεργό μέρος του πληθυσμού πολλαπλασιάζεται και ακολούθως διατίθεται στους εκτροφείς του παραγωγικού μέρους [11].

Τα σύγχρονα σχέδια επιλογής περιλαμβάνουν απογονικό έλεγχο των αρσενικών και εφαρμογή δοκιμαστικών και σχεδιασμένων συζεύξεων [26]. Η οργάνωση του πληθυσμού γίνεται σε πυραμιδικό σχήμα, διότι η συμμετοχή όλων των ζώων του πληθυσμού στο πρόγραμμα επιλογής είναι, συνήθως, οικονομικά ασύμφορη. Έτσι, μικρός αριθμός ανώτερων γενετικά ζώων (πυρήνας) χρησιμοποιείται στην κορυφή της πυραμίδας και η γενετική υπεροχή – πρόοδος διαχέεται στον υπόλοιπο πληθυσμό (παραγωγικό μέρος). Η μεταφορά της γενετικής προόδου από το ενεργό στο παραγωγικό μέρος γίνεται, συνήθως, μέσω των αρσενικών ζώων [25].

Για να είναι λοιπόν αποτελεσματικό ένα πρόγραμμα γενετικής βελτίωσης θα πρέπει :

- να βασίζεται σε απογονικό έλεγχο
- να μπορεί να εκτιμάει με ακρίβεια τις EBV των ζώων (αρσενικών και θηλυκών)

- να μπορεί να επιλέγει τα ανώτερα αρσενικά και θηλυκά για ζώα αναπαραγωγής της επόμενης γενεάς
- να μπορεί (γρήγορα) να διασπείρει τη γενετική ανωτερότητα σε ολόκληρο τον πληθυσμό

Ο απογονικός έλεγχος αποτελεί, όμως, ταυτόχρονα το ισχυρό και αδύναμο σημείο των προγραμμάτων βελτίωσης. Αφενός μας δίνει τη δυνατότητα εκτίμησης των EBV των αρσενικών (κυρίως) με μεγάλη ακρίβεια (π.χ. >90%, σε ταύρους γαλακτοπαραγωγής, αναλόγως του αριθμού των θυγατέρων που ελέγχονται) βάση των αποδόσεων των θυγατέρων τους και αφετέρου απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα (~7 χρόνια σε ταύρους γαλακτοπαραγωγής) για την παραλαβή των αποτελεσμάτων. Αυτό το χρονικό διάστημα αναμονής συνεπάγεται αύξηση του κόστους και καθυστέρηση της γενετικής προόδου του πληθυσμού.

Η χρήση των μοριακών δεικτών στη γενετική βελτίωση

Η ιδέα της χρήσης μοριακών δεικτών θεωρείται αρκετά παλιά στον τομέα της γενετικής και δει στον τομέα γενετικής βελτίωσης παραγωγικών ζώων [27]. Το θεωρητικό υπόβαθρο της μεθόδου, αποκαλούμενης “υποβοηθούμενη από γενετικούς δείκτες επιλογή” (Marker Assisted Selection, MAS), παρουσιάστηκε από τους Fernando and Grossman το 1989 [28]. Συνδύαζε την κλασική μεθοδολογία της BLUP με πληροφορίες από γενετικούς δείκτες. Ερχόμενοι πλέον στο κοντινό παρελθόν και στη δεκαετία του 1990 θα δούμε ότι υπήρξε η επιθυμία να συμπεριλάβουμε στα προγράμματα γενετικής βελτίωσης και πληροφορίες από το DNA για την αξιολόγηση και επιλογή των γενετικά ανώτερων ζώων.

Η έρευνα για τον εντοπισμό περιοχών στο DNA στις οποίες εδράζονται ένα ή περισσότερα γονίδια τα οποία ελέγχουν και είναι υπεύθυνα για την παραλλακτικότητα ποσοτικών χαρακτηριστικών (π.χ. γαλακτοπαραγωγή) ήταν πολύ ενθουσιώδης και οδήγησε σε πληθώρα ερευνών, κυρίως στη δεκαετία του '90. Έτσι, δημιουργήθηκαν βάσεις δεδομένων (π.χ. Animal QTL database; <http://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/index>) στις οποίες υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός εντοπισμένων γονιδιακών τόπων ποσοτικών ιδιοτήτων (quantitative trait loci; QTL). Ωστόσο, η εφαρμογή της MAS στην πράξη παρουσίαζε δυσκολίες που αφορούσαν π.χ. i) τον

περιορισμένο αριθμό των μοριακών δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν στις έρευνες οδηγώντας στον εντοπισμό πολύ μεγάλων περιοχών στο DNA και, επομένως, κάνοντας δύσκολο τον εντοπισμό γονιδίων, ii) στο ότι τα δεδομένα αφορούσαν μόνο το συγκεκριμένο ζώο και την οικογένειά του και δεν μπορούσαν να γενικευτούν στον πληθυσμό, ενώ, επιπλέον iii) απαιτούνταν πολλά τεστ επαλήθευσης της ύπαρξης των γονιδίων, κλπ. (για περισσότερες πληροφορίες στη MAS δεξ [29-31]).

Η γονιδιωματική επιλογή

Τους περιορισμούς της MAS τους έχουν ανατρέψει οι πρόσφατες εξελίξεις της μοριακής τεχνολογίας και αυτό διότι μας παρέχεται πλέον η δυνατότητα αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος και εύρεσης μεγάλου αριθμού γενετικών δεικτών με τη μορφή σημειακών μεταλλάξεων (Single Nucleotide Polymorphisms, SNP). Τα SNP αποτελούν αλλαγές ενός μόνο νουκλεοτιδίου στο γενετικό κώδικα (π.χ. C↔T). Σκεφτείτε ότι εάν πάρουμε δύο τυχαία άτομα από τον ανθρώπινο πληθυσμό η αλληλουχία του DNA είναι ίδια κατά ~99%. Κάθε σημειακή μετάλλαξη όμως θεωρείται SNP. Για να θεωρηθεί μια σημειακή μετάλλαξη ως SNP θα πρέπει να εμφανίζεται στον πληθυσμό σε συχνότητα μεγαλύτερη του 1% (συνήθως αυτή η τιμή είναι αυθαίρετη) (Εικόνα 3).

Τα SNP, ακολούθως, απομονώνονται και τοποθετούνται στις μικροσυστοιχίες DNA (microarrays). Οι μικροσυστοιχίες μας επιτρέπουν να διεξάγουμε ελέγχους για σχέσεις με παραγωγικά χαρακτηριστικά σε πολύ περισσότερα μέρη του γονιδιώματος. Με τον τρόπο αυτό, έχουμε την δυνατότητα διερεύνησης όλου του γονιδιώματος και μπορούμε να ερμηνεύσουμε μεγαλύτερο μέρος της γενετικής παραλλακτικότητας μεταξύ των ατόμων. Έτσι, με την τεχνολογία των μικροσυστοιχιών μπορούν να γίνουν γονοτυπικές αναλύσεις σε δεκάδες ή και εκατοντάδες χιλιάδες (ή εκατομμύρια) SNPs σε κάθε ζώο με κόστος ~100\$ (Εικόνα 4).

Το 2001 ο Meuwissen et al [32] έδειξαν βάσει προσομοιώσεων πως 30,000 μοριακοί δείκτες θα ήταν αρκετοί για να επιτευχθούν ακρίβειες εκτίμησης κληροδοτικών αξιών των ζώων παρόμοιες με αυτές του απογονικού ελέγχου. Η διαδικασία αυτή, με την οποία, με την χρήση μοριακών δεικτών και απλών (γραμμικών) μοντέλων δίνεται η δυνατότητα διερεύνησης του γενετικού υπόβαθρου ενός ατόμου με στόχο την εύρεση του παραγωγικού του δυναμικού και τη

χρησιμοποίησή του για αναπαραγωγή, αποτελεί αυτό που αναφέρουμε ως **γονιδιωματική επιλογή (genomic selection, GS; whole genome enabled predictions; genomic predictions)**.

Η ιδέα της γονιδιωματικής επιλογής είναι πολύ απλή στη βάση της και η εφαρμογή της GS στην πράξη απαιτεί δύο στάδια (Εικόνα 5 και 6). Στο πρώτο στάδιο ζώα με γνωστούς φαινοτύπους γονοτυπούνται και αναπτύσσεται ένα μοντέλο πρόβλεψης των αποδόσεων (πληθυσμός αναφοράς; reference population). Στο δεύτερο στάδιο πραγματοποιείται έλεγχος DNA στα νεαρά ζώα (test population) και βάση του γονοτύπου και του μοντέλου πρόβλεψης υπολογίζονται οι κληροδοτικές αξίες (Genomic Estimated Breeding Value; GEBV). Θα πρέπει να τονιστεί ότι η GS δεν καταργεί τον έλεγχο των αποδόσεων των ζώων· αντίθετα, μάλιστα, ο ορθός έλεγχος των αποδόσεων θεωρείται αναγκαίο συστατικό για τη δημιουργία ενός ακριβούς μοντέλου πρόβλεψης και κατ' επέκταση ορθής αξιολόγησης των κληροδοτικών αξιών των ζώων. Επιπλέον, η GS δεν σχετίζεται (άμεσα) με εύρεση γονιδίων. Απλά, η πληροφορία (γενετικοί δείκτες, SNPs) η οποία προέρχεται από ολόκληρο το γονιδίωμα χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη ενός μοντέλου πρόβλεψης των κληροδοτικών τιμών των ζώων.

Η GEBV υπολογίζεται με βάση το μοντέλο:

$$y_i = \mu + \sum_{j=1}^p x_{ij}b_j + e_i,$$

όπου, μ είναι ο μέσος όρος, x ο κωδικός του γονοτύπου για το SNP j (π.χ. -1 και 1 για τους ομοζυγώτες και 0 για τον ετεροζυγώτη) και b είναι η προσθετική αξία του SNP j . Στην πραγματικότητα κάθε σημειακός δεκτής (SNP) θεωρούμε ότι εκφράζεται ποσοτικά με ένα επιπλέον αποτέλεσμα παραγωγικότητας είτε αυτό είναι θετικό ή αρνητικό. Η βασική αυτή ποσοτική έκφραση είναι η εξέλιξη της βασικής ποσοτικής θεωρίας της γενετικής η οποία αποτέλεσε το θεωρητικό υπόβαθρο της γενετικής βελτίωσης των αγροτικών ζώων.

Αυτό στην πράξη συνεπάγεται ότι με τη γέννηση του ζώου, μόνο από τη λήψη αίματος και την ανάλυση DNA μπορούμε πλέον να προβλέψουμε το γενετικό του

δυναμικό (προσθετική γενετική αξία) με συγκεκριμένη ακρίβεια. Έτσι, το στάδιο προσημόνης των αποτελεσμάτων του απογονικού ελέγχου παρακάμπτεται.

Με βάση τη γνωστή εξίσωση της βελτίωσης (breeding equation) ο ρυθμός γενετικής προόδου εξαρτάται από τους ακόλουθους παράγοντες [33]:

$$\Delta G_T = \frac{\sigma_A \times i \times r_{AI}}{T}$$

1. Ακρίβεια της επιλογής, r .
2. Μεσοδιάστημα γενεών, T
3. Ένταση της επιλογής, i .
4. Γενετική τυπική απόκλιση σ_A , η οποία είναι στην πραγματικότητα μια ιδιότητα που χαρακτηρίζει το επιθυμητό για βελτίωση χαρακτηριστικό στον πληθυσμό, αλλά μειώνεται με την αύξηση της αιμομιξίας.

Η μεγάλη συμβολή της GS στα προγράμματα βελτίωσης αναφέρεται:

- στη μείωση του μεσοδιαστήματος των γενεών
- στην αύξηση της ακρίβειας των κληροδοτικών αξιών των ζώων σε μικρή ηλικία και σε γνωρίσματα δύσκολα να μετρηθούν (π.χ. ποιότητα σφαγίου) και γνωρίσματα με μικρό συντελεστή κληρονομικότητας (αριθμός σωματικών κυττάρων).

Ο Schaeffer [34] έδειξε ότι η GS θα μπορούσε να αυξήσει σημαντικά το ρυθμό γενετικής προόδου στις αγελάδες γαλακτοπαραγωγής, επιτρέποντας την επιλογή των ταύρων που προορίζονται για αναπαραγωγή σε νεαρότερη ηλικία με βάση την εκτιμώμενη γονιδιωματική κληροδοτική τιμή, χωρίς να χρειάζεται να περιμένουν τις αποδόσεις των απογόνων τους. Πιο συγκεκριμένα, ο Schaeffer διερεύνησε τη δυνατότητα εφαρμογής γονιδιωματικής επιλογής στον πληθυσμό αγελάδων Holstein στον Καναδά και τα οφέλη που αποκομίζονται. Τα αποτελέσματα έδειξαν μεγάλη μείωση στο μεσοδιάστημα κατά την επιλογή των ταύρων (πατέρων ταύρων) από 6,5 έτη σε 1,75 ενώ και το συνολικό διάστημα της επιλογής (και στους τέσσερις ατραπούς της βελτίωσης) μειώθηκε από 21,75 σε 9,75 έτη. Ουσιαστικά οι Schaeffer [34] και Pryce

et al [35] καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η GS μπορεί να καταλήξει σε διπλασιασμό του γενετικού οφέλους. Δικαίως λοιπόν η GS έχει χαρακτηριστεί ως **η πιο πολλά υποσχόμενη εφαρμογή στον τομέα των προγραμμάτων γενετικής βελτίωσης** [36]. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι στο παγκόσμιο συνέδριο της γενετικής βελτίωσης ζώων το 2010, το οποίο γίνεται κάθε τέσσερα χρόνια (γνωστό ως και οι “Ολυμπιακοί Αγώνες” της γενετικής βελτίωσης) στη Λειψία της Γερμανίας περισσότερο από το ένα τρίτο των εργασιών (276 εργασίες σε σύνολο 846) ασχολήθηκε στη γονιδιωματική επιλογή [37].

Ήδη, η τεχνολογία της GS έχει αρχίσει να εφαρμόζεται στην πράξη σε συνεταιρισμούς γενετικής βελτίωσης διαφόρων ειδών ζώων, κυρίως γαλακτοπαραγωγών αγελάδων [4-8], ενώ πληθώρα μελετών μπορεί να βρεθεί και σε άλλα είδη παραγωγικών ζώων όπως προβάτων [38, 39], αιγών [40, 41], πουλερικών [42-44], χοίρων [45], αλλά και φυτών [46, 47] και δενδροκομικών καλλιεργειών [48, 49].

Προβλέψεις με βάση το γονιδίωμα και σε μελέτες στον άνθρωπο

Η τεχνολογία της πρόβλεψης χαρακτηριστικών μέσω του γονιδιώματος δεν αφορά μόνο τους ζωικούς και φυτικούς πληθυσμούς και τον τομέα της γενετικής βελτίωσης, αλλά η εφαρμογή της διευρύνεται και στον άνθρωπο [50, 51]. Για παράδειγμα, σε μία πρόσφατη μελέτη η μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε για να προβλέψει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του δέρματος δίνοντας ενθαρρυντικά αποτελέσματα [52]. Η GS αναμένεται λοιπόν να συνεισφέρει στην καλύτερη κατανόηση του γενετικού υποβάθρου ποσοτικών γνωρισμάτων και ασθενειών.

Μια μικρή επισήμανση εδώ: ο όρος γονιδιωματική επιλογή πρωτοχρησιμοποιήθηκε για σχήματα γενετικής βελτίωσης ζώων, στα οποία τα ανώτερα γενετικά ζώα επιλέγονται με βάση την πληροφορία που προέρχεται από το DNA για τη δημιουργία της επόμενης γενεάς. Έτσι, ο όρος GS αναφέρεται σε ολόκληρο το στάδιο της διαδικασίας επιλογής των ζώων. Η στατιστική μεθοδολογία, με τη συμμετοχή των μοριακών δεικτών ως μεταβλητών τιμών, ορίζεται καλύτερα ως “whole genome predictions”, “genomic predictions”, (δηλαδή ως «προβλέψεις με βάση το γονιδίωμα ή γονιδιωματικές προβλέψεις, κλπ.», μεταφράζοντας ελεύθερα) – όρος ο οποίος ταιριάζει περισσότερο σε μελέτες που ασχολούνται με τον άνθρωπο.

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, η GS δεν σχετίζεται με εύρεση γονιδίων, ούτε με τη χρήση τους. Στο σημείο αυτό θα μπορούσε να γίνει μια μικρή παρένθεση και να αναφερθούμε στις τελευταίες εξελίξεις από τον τομέα της μοριακής βιολογίας και μελέτες στον άνθρωπο. Για παράδειγμα, η συσσώρευση νέας γνώσης από μελέτες στο ανθρώπινο γονιδίωμα έχει οδηγήσει ακόμη και σε “επαναδιατύπωση” του ορισμού του “γονιδίου”, οδηγώντας σε μια ευρύτερη έννοια του ορου [53] (http://www.youtube.com/playlist?list=PL1ay9ko4A8sIDIOZvtYjTys_BTDC0klkS). Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι και ο εντοπισμός “γονιδίων” είναι περισσότερο πολύπλοκος από ό,τι στην αρχή πιστευόταν [54-57]. Σε αυτά, έρχονται να προστεθούν και νέες “εκπλήξεις” από τη δυνατότητα, πλέον, απομόνωσης DNA από ένα και μόνο κύτταρο (και όχι από συστάδες εκατοντάδων ή χιλιάδων κυττάρων όπως συνηθίζεται) [58].

Προοπτική εφαρμογής γονιδιοματικής επιλογής στην Ελλάδα

Η GS αποτελεί μια επαναστατική, καινοτόμο και πολλά υποσχόμενη τεχνολογία στον τομέα της γενετικής βελτίωσης. Η τεχνογνωσία καθώς και αποτελέσματα εφαρμογής της στην πράξη σε άλλες χώρες και για διάφορα είδη παραγωγικών ζώων (π.χ. πρόβατα και αγελάδες) υπάρχουν και μπορούν να χρησιμοποιηθούν.

Στην Ελλάδα στο χώρο της προβατοτροφίας η ύπαρξη του κατάλληλου γενετικού υλικού, το οποίο είναι προσαρμοσμένο στο ελληνικό περιβάλλον και «ανταγωνιστικό» σε σχέση με άλλες ξενικές φυλές, καθώς και η παρουσία, τα τελευταία χρόνια, οργανώσεων παραγωγών καθαρόαιμων φυλών, δίνουν τις προϋποθέσεις στήριξης και εφαρμογής οργανωμένων προγραμμάτων γενετικής βελτιώσεως. Η εφαρμογή GS στα πρόβατα στην Ελλάδα μπορεί να δώσει ώθηση στην γενετική βελτίωση με αύξηση του ρυθμού της γενετικής προόδου στα επόμενα χρόνια αλλά και την δυνατότητα εισαγωγής στο βελτιωτικό στόχο νέων γνωρισμάτων που με τα κλασσικά σχήματα βελτίωσης είναι πολύ δύσκολο να επιλεγούν (π.χ. ποιότητα σφαγίου, ανθεκτικότητα σε ασθένειες κλπ).

Μελέτη για εισαγωγή σχημάτων GS στο πρόβατο φυλής Χίου δίνει ενθαρρυντικά μηνύματα. Εναλλακτικά σχήματα GS με μικρότερες ανάγκες οργάνωσης εμφανίζονται να υπερτερούν τόσο σε γενετικό όσο και σε οικονομικό επίπεδο ενός κλασσικού σχήματος απογονικού ελέγχου στο Χιώτικο πρόβατο [59]. Ως εκ τούτου, η

συνέχιση μελετών και έναρξη εφαρμογής προγραμμάτων γονιδιωματικής επιλογής σε πληθυσμούς ζώων στην Ελλάδα θεωρείτε ιδιαίτερα ενδιαφέροντα, εάν όχι αναγκαία.

Εκπαίδευση στη γονιδιωματική επιλογή

Η γονιδιωματική επιλογή έχει ήδη ξεκινήσει να διδάσκεται σε πολλά Πανεπιστήμια του εξωτερικού (Ευρώπη, Αμερική και Αυστραλία) και να εφαρμόζεται στην πράξη σε συνεταιρισμούς γενετικής βελτίωσης ανά τον κόσμο. Η GS είναι ουσιαστικά η μέθοδος που έδωσε το «φιλί της ζωής» στη θεωρία της ποσοτικής γενετικής και απέτρεψε την τελευταία στιγμή το τσουνάμι των μετατροπών πληθώρας τμημάτων γενετικής βελτίωσης σε αυτούσια τμήματα μοριακής βιολογίας. Σε αντίθεση με τη μέχρι πρότινος επικρατούσα αντίληψη επάνω σε γονίδια και συγκριτικά με μεθοδολογίες που χρησιμοποιούν πληροφορίες μόνο από (υποψήφια) γονίδια, η GS με τη χρήση πληροφορίας από ολόκληρο το γονιδίωμα έχει, πιθανόν, πει «το τελευταίο αντίο» στις μελέτες αναζήτησης γονιδίων, όσον αφορά τον τομέα της γενετικής βελτίωσης φυτών και ζώων. Οι λόγοι είναι απλοί: η GS μάς δίνει μεγαλύτερες ακρίβειες των EBV, ενώ η εφαρμογή της είναι εύκολη και, επιπλέον, δεν παρεκκλίνει από την ήδη υπάρχουσα θεωρία. Βλέπετε, στη γενετική βελτίωση μάς αρκεί απλά να είμαστε ακριβείς και ταχείς στις προβλέψεις και αξιολογήσεις των ζώων, ούτως προκειμένου να επιτύχουμε το μέγιστο δυνατό κέρδος.

Επιπλέον, η GS κατάφερε να ενώσει μετά απο πολλές δεκαετίες τμήματα ζωικής και φυτικής παραγωγής. Φαίνεται λίγο παράξενο, αλλά είναι αληθές ότι ενώ η γενετική βελτίωση φυτών και ζώων βασίζεται ακριβώς στην ίδια θεωρία της ποσοτικής γενετικής τα μαθήματα σε πολλά Πανεπιστήμια διδάσκονται ξεχωριστά για τα τμήματα των δύο κατευθύνσεων εδώ και πολλές δεκαετίες. Η GS, όμως, κατάφερε να φέρει κοντά και ερευνητές απο άλλα επιστημονικά πεδία όπως μαθηματικά, στατιστική, βιοπληροφορική, μοριακή γενετική, κ.α..

Τα Τμήματα και οι Σχολές στην Ελλάδα, τουλάχιστον της φυτικής και ζωικής παραγωγής όσο και της δασοπονίας, μπορούν να επενδύσουν στη γνώση αυτή προσφέροντας στους φοιτητές τη σπίθα για την εξερεύνηση των νέων “*λεωφόρων της γνώσεως*” που έχουν ήδη ανοιχθεί στο όμορφο ταξίδι στον κόσμο της γενετικής, με στόχο στην καλύτερη κατανόηση της ποικιλομορφίας που μας περιβάλλει. Η συνεργασία των διαφόρων τμημάτων θεωρείται αναγκαία.

Ερωτήσεις και προβληματισμοί για τη γονιδιωματική επιλογή

Πόσα ζώα χρειάζονται να γονοτυπηθούν;

Στις αγελάδες γαλακτοπαραγωγής ο πληθυσμός αναφοράς είναι σχετικά μεγάλος, μεγαλύτερος από 10.000. Αυτό έχει οδηγήσει ορισμένους συνεταιρισμούς στην Ευρώπη να ενώσουν τις δυνάμεις τους έχοντας δημιουργήσει πλέον έναν πληθυσμό που αριθμεί ~20,000 γονοτυπημένους ταύρους.

Πόσοι μοριακοί δείκτες (SNP) χρειάζονται;

Ο αριθμός διαφέρει από είδος σε είδος και εξαρτάται από διάφορους παράγοντες (στους οποίους δε θα γίνει αναφορά στο παρόν άρθρο). Στα βοοειδή φαίνεται ότι 50.000 δείκτες είναι αρκετοί.

Μπορούμε να προβλέψουμε μεταξύ διαφορετικών φυλών ή πληθυσμών ζώων (π.χ. ο πληθυσμός αναφοράς να αποτελείται από ταύρους Holstein και οι γονιδιωματικές προβλέψεις από γονοτυπημένα ταυρίδια φυλής Jersey);

Όχι. Προς το παρόν οι ακρίβειες εκτίμησης των GEBV είναι πολύ μικρές, σχεδόν μηδαμινές. Ακόμα

χειρότερα, δε γνωρίζουμε ποιο είναι το σωστό ερώτημα που πρέπει να ερευνηθεί, δηλαδή αν θα έπρεπε να μπορούμε να προβλέψουμε ή είναι λογικό το ότι δεν μπορούμε να προβλέψουμε μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών (φυλών), τουλάχιστον βάσει των υπάρχουσών μελετών. Για να γίνει λίγο πιο κατανοητό το ερώτημα ας χρησιμοποιήσουμε την παρακάτω αναλογία: Ας υποθέσουμε ότι έχουμε έναν πληθυσμό Ολλανδών, μετράμε το ύψος τους και τους γονοτυπούμε. Είναι λογικό και εφικτό να μπορούμε να προβλέψουμε, βάση των εκτιμήσεων της αξίας των SNP στους Ολλανδούς, το ύψος σε Κινέζους; Το πρόβλημα αυτό (across populations-heterotic groups predictions) αποτελεί πρόκληση προς το παρόν.

Ψάχνουμε για γονίδια στη GS;

Όχι. Όλη η διαθέσιμη πληροφορία από ολόκληρο το γονιδίωμα (με τη μορφή SNP) χρησιμοποιείτε στα μοντέλα πρόβλεψης. Το ένα, όμως, δεν αναιρεί το άλλο. Σε περίπτωση που γνωρίζουμε ότι συγκεκριμένες χρωμοσωμικές περιοχές έχουν σημαντική επίδραση στο φαινότυπο ορισμένου γνωρίσματος η πληροφορία μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατάλληλα στα στατιστικά μοντέλα. Και από την άλλη μεριά όμως, εάν βρεθεί, βάση των

στατιστικών μοντέλων πρόβλεψης, ότι κάποια SNP εμφανίζουν μεγάλη τιμή, μπορούν να ακολουθήσουν έρευνες για εντοπισμό γονιδίων.

Τί κάνει την GS τόσο μαγευτική μέθοδο;

- Δεν απαιτεί επιπλέον θεωρία. Βασίζεται στην ήδη υπάρχουσα θεωρία της ποσοτικής γενετικής.
- Είναι απλή και χαμηλού σχετικά κόστους.
- Είναι επικερδής για τους συνεταιρισμούς γενετικής βελτίωσης
- Εμπλουτίζει (πιθανόν και να περιπλέκει) τη γνώση μας γύρω από τη σχέση της γενετικής με την φαινοτυπική παραλλακτικότητα

Ίσως, όμως, το μεγαλύτερο πλεονέκτημά της GS είναι ότι αποτελεί καινούρια τεχνολογία η οποία είναι εφαρμόσιμη στην πράξη και δεν παραμένει απλή θεωρία. Πιθανόν να περιπλέκει τα πράγματα σχετικά με τις απόψεις μας για το γονιδίωμα, μας δίνει όμως τη δυνατότητα να προβλέψουμε! Χρησιμοποιώντας ορισμό από τη Φυσική, θα λέγαμε ότι η GS αποτελεί μια “*αποτελεσματική θεωρία (effective theory)*”. Μπορεί να

μην καταλαβαίνουμε το μηχανισμό λειτουργίας του συστήματος, αλλά μας βοηθάει να κάνουμε προβλέψεις για το μέλλον. Ο νόμος του Νεύτωνα της παγκόσμιας έλξης μας λέει για παράδειγμα ότι “*οι ελκτικές δυνάμεις μεταξύ δύο ουρανίων σωμάτων είναι ανάλογες του γινομένου των μαζών τους και αντιστρόφως ανάλογες του τετραγώνου της μεταξύ των κέντρων μάζας τους απόστασης*”. Δε γνωρίζουμε γιατί είναι έτσι, δε γνωρίζουμε το μηχανισμό που κάνει αυτό το νόμο να ισχύει. Γιατί το μοντέλο να είναι τόσο απλό κι όχι κάτι πολυπλοκότερο; Δεν το γνωρίζουμε. Μας δίνει όμως τη δυνατότητα να προβλέψουμε μελλοντικές καταστάσεις. Όπως συνηθίζει να λέει και ο καθηγητής Daniel Gianola στις διαλέξεις του “*θα αρνηθείτε το φαγητό σας επειδή δεν γνωρίζετε το πεπτικό σας σύστημα...*”.

Ευχαριστίες

Το άρθρο αυτό ξεκίνησε να γράφεται σε συνεργασία με τον πρόωρα εκλιπόντα Καθηγητή τού Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης, επιβλέποντα Καθηγητή τής μεταπτυχιακής μου διατριβής και μέντορά μου, κ.ο. Ζαφείρη Άμπα. Έναν επιστήμονα, του οποίου προτεραιότητα των ερευνών του ήταν (i) η διευκόλυνση της καθημερινότητας και της δουλειάς των κτηνοτρόφων και η δημιουργία ενός πιο ευχάριστου περιβάλλοντος στις εκτροφές για τους παραγωγούς και τις οικογένειές τους, αλλά και (ii) η διάδοση της γνώσης στον απλό κόσμο και (iii) η πολυεπιστημονικότητα. Με δική του προτροπή, λοιπόν, ξεκίνησε και η ενασχόλησή μου με τη γενετική βελτίωση των ζώων και τη γονιδιωματική επιλογή.

Η δημοσίευση αυτή αφιερώνεται στη μνήμη τού υπέροχου αυτού ανθρώπου και επιστήμονα, όπως επίσης και στη μνήμη του, επίσης πρόωρα εκλιπόντα, επιστήθιου φίλου μου, Γεωπόνου-Ζωοτέχνη, Χρήστου Τοξίδη.

References

1. International Human Genome Sequencing Consortium: **Initial sequencing and analysis of the human genome**. *Nature Genetics* 2001, **409**(6822):860-921.
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. : **The Sequence of the Human Genome**. *Science* 2001, **291**(5507):1304-1351.
3. The Bovine Genome Sequencing and Analysis Consortium, Elsik CG, Tellam RL, Worley KC: **The Genome Sequence of Taurine Cattle: A Window to Ruminant Biology and Evolution**. *Science* 2009, **324**(5926):522-528.
4. Berry PD, Kearney F, Harris BL: **Genomic Selection in Ireland**. In *Proc of the Interbull International Workshop – Genomic Information in Genetic Evaluations; Uppsala, Sweden*. 2009. Bulletin no. 39
5. de Roos APW, Schrooten C, Mullaart E, van der Beek S, de Jong G, Voskamp W: **Genomic Selection at CRV**. In *Proc of the Interbull International Workshop – Genomic Information in Genetic Evaluations; Uppsala, Sweden*. 2009. Bulletin no. 39.
6. Ducrocq V, Fritz S, Guillaume F, Boichard D: **French report on the use of genomic evaluation**. In *Proc of the Interbull International Workshop – Genomic Information in Genetic Evaluations; Uppsala, Sweden*. 2009. Bulletin no. 39.
7. Wiggans GR, Sonstegard TS, VanRaden PM, Matukumalli LK, Schnabel RD, Taylor JF, Chesnais JP, Schenkel FS, Tassell CPv: **Genomic evaluations in the United States and Canada: a collaboration**. In *Proceedings of International Committee of Animal Recording, 16–20 June 2008, Niagara Falls, NY, 6pp*.
8. Loberg A, Dürr JW: **Interbull service on the use of genomic information**. In *Proc of the Interbull International Workshop – Genomic Information in Genetic Evaluations; Uppsala, Sweden*. 2009. Bulletin no. 39.
9. Fisher RA: **XV.—The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance**. *Trans R Soc Edinb* 1919, **52**(02):399-433.
10. Wright S: **Correlation and causation**. *Journal of agricultural research* 1921, **20**(7):557-585.
11. Ρογδάκης Ε: *Γενετική Βελτίωση Αγροτικών Ζώων*: Εκδόσεις Σταμούλης; 2008.
12. Groen A, Van Arendonk J: *Breeding Programmes. Lecture notes for E250 – 210*: Wageningen, The Netherlands: Wageningen University; 1995.
13. Άμπας Ζ: *Πανεπιστημιακές σημειώσεις στο μάθημα "Αειφορική διαχείριση γενετικού υλικού"*. Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών: Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης; 2009.

14. Johansson I: **Progeny Testing Methods in Europe**. Journal of dairy science 1960, **43**(5):706-713.
15. Vishwanath R: **Artificial insemination: the state of the art**. Theriogenology 2003, **59**(2):571-584.
16. Henderson CR: *Application of Linear Models in Animal Breeding*: Guelph: University of Guelph; 1984.
17. Henderson CR: **Best Linear Unbiased Prediction of Nonadditive Genetic Merits in Noninbred Populations**. Journal of Animal Science 1985, **60**(1):111-117.
18. Henderson CR: **Best linear unbiased estimation and prediction under a selection model**. Biometrics 1975, :423-447.
19. Henderson CR: **Estimation of Variances and Covariances under Multiple Trait Models**. J Dairy Sci 1984, **67**(7):1581-1589.
20. Henderson CR: **Best Linear Unbiased Prediction of Breeding Values Not in the Model for Records**. J Dairy Sci 1977, **60**(5):783-787.
21. Henderson CR: **Best Linear Unbiased Prediction Using Relationship Matrices Derived from Selected Base Populations**. J Dairy Sci 1985, **68**(2):443-448.
22. Gianola D, Rosa GJM: **One Hundred Years of Statistical Developments in Animal Breeding**. Annu Rev Anim Biosci 2015, **3**(1):19-56.
23. Foote RH: **The history of artificial insemination : selected notes and notables**. J Anim Sci 2002, **80**:1-10.
24. Butler LJ (Ed): *Proceedings of the The Potential for Growth in the California Dairy / Forage Industry and Implications of the 2002 Farm Bill: Modesto, California*. 31st California Alfalfa and Forage Symposium; 2002.
25. Kinghorn B, Van der Werf J, Ryan M: *Animal breeding: Use of new technologies*. Post graduate foundation in veterinarianian science. University of Sydney; 1999.
26. Sanna SR, Casu S, Carta A (Eds): *Proceedings of the Breeding Programmes in Dairy Sheep: August 19-23, 2002; Montpellier, France*. 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production; 2002.
27. Neimann-Sorensen A, Robertson A: **The Association between Blood Groups and Several Production Characteristics in Three Danish Cattle Breeds**. Acta Agriculturae Scandinavica 1961, **11**(2):163-196.
28. Fernando RL, Grossman M: **Marker assisted selection using best linear unbiased prediction**. Genetics Selection Evolution 1989, **21**(4):467-477.
29. Boichard D, Fritz S, Rossignol MN, Boscher MY, Malafosse A, Colleau JJ (Eds): *Proceedings of the Implementation of Marker-Assisted Selection: Practical Lessons*

from Dairy Cattle: 2002; Montpellier, France. 7th world congress of genetics applied to livestock production, Communication no. 22-03; .

30. Food and Agriculture Organization of the United Nations: **MARKER-ASSISTED SELECTION. Current status and future perspectives in crops, livestock, forestry and fish.** *F A O* 2007, **Rome**.
31. Khatkar M, Thomson P, Tammen I, Raadsma H: **Quantitative trait loci mapping in dairy cattle: review and meta-analysis.** *Genetics Selection Evolution* 2004, **36(2):163-190.**
32. Meuwissen T, Hayes B, Goddard M: **Prediction of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps.** *Genetics* 2001, **157(4):1819-1829.**
33. Falconer DS, Longman TFCM: *Introduction to quantitative genetics:* 4th ed. Pearson Prentice Hall; 1996.
34. Schaeffer L: **Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle.** *J Anim Breed Genet* 2006, **123:218-223.**
35. Pryce JE, Goddard ME, Hayes BJ (Eds): *Proceedings of the Breeding Schemes for Dairy Cows Under Genomic Selection – what can we do? August 1-6; Leipzig, Germany.* 9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production; 2010.
36. Sellner EM, Kim JW, McClure MC, Taylor KH, Schnabel RD, Taylor JF: **Board-invited review: Applications of genomic information in livestock.** *Journal of Animal Science* 2007, **85(12):3148-3158.**
37. Habier D: **More than a third of the WCGALP presentations on genomic selection.** *J Anim Breed Genet* 2010, **127(5):336-337.**
38. Duchemin SI, Colombani C, Legarra A, Baloché G, Larroque H, Astruc J-, Barillet F, Robert-Granié C, Manfredi E: **Genomic selection in the French Lacaune dairy sheep breed.** *J Dairy Sci* 2012, **95(5):2723-2733.**
39. Salaris S, Casu S, Usai MG, Fresi P, Carta A: **Evaluating the accuracy of the genetic ranking of rams in the selected population of the Sarda dairy sheep breed.** *ICAR Technical Series* 2010, **14:19-22.**
40. Carillier C, Larroque H, Palhière I, Clément V, Rupp R, Robert-Granié C: **A first step toward genomic selection in the multi-breed French dairy goat population.** *J Dairy Sci* 2013, **96(11):7294-7305.**
41. Shumbusho F, Raoul J, Astruc JM, Palhière I, Elsen JM: **Potential benefits of genomic selection on genetic gain of small ruminant breeding programs.** *J Anim Sci* 2013, **91(8):3644-3657.**
42. Abdollahi-Arpanahi R, Pakdel A, Nejati-Javaremi A, Moradi-Shahrbabak M, Morota G, Valente BD, Kranis A, Rosa G, Gianola D: **Dissection of additive genetic**

variability for quantitative traits in chickens using SNP markers. J Anim Breed Genet 2014, .

43. Fulton JE: **Genomic selection for poultry breeding.** Animal Frontiers 2012, **2**(1):30-36.

44. Kranis A, Gheyas AA, Boschiero C, Turner F, Yu L, Smith S, Talbot R, Pirani A, Brew F, Kaiser P, Hocking PM, Fife M, Salmon N, Fulton J, Strom TM, Haberer G, Weigend S, Preisinger R, Gholami M, Qanbari S, Simianer H, Watson KA, Woolliams JA, Burt DW: **Development of a high density 600K SNP genotyping array for chicken.** BMC Genomics 2013, **14**:59.

45. Albers GAA: **Genomic selection in poultry and pig breeding: a breakthrough technology?** Advances in Animal Biosciences 2010, **1**(01):359-359.

46. Albrecht T, Wimmer V, Auinger H, Erbe M, Knaak C, Ouzunova M, Simianer H, Schön C: **Genome-based prediction of testcross values in maize.** Theor Appl Genet 2011, **123**(2):339-350.

47. Heslot N, Yang HP, Sorrells ME, Jannink JL: **Genomic selection in plant breeding: a comparison of models.** Crop Sci 2012, **52**:146-160.

48. Asoro FG, Newell MA, Beavis WD, Scott MP, Jannink J: **Accuracy and Training Population Design for Genomic Selection on Quantitative Traits in Elite North American Oats.** Plant Gen. 2011, **4**(2):132-144.

49. Grattapaglia D, Resende MD: **Genomic selection in forest tree breeding.** Tree Genetics & Genomes 2011, **7**(2):241-255.

50. de los Campos G, Gianola D, Allison DB: **Predicting genetic predisposition in humans: the promise of whole-genome markers.** Nat Rev Genet 2010, **11**(12):880-886.

51. de los Campos G, Vazquez AI, Fernando R, Klimentidis YC, Sorensen D: **Prediction of Complex Human Traits Using the Genomic Best Linear Unbiased Predictor.** PLoS Genet 2013, **9**(7):e1003608.

52. Vazquez AI, de los Campos G, Klimentidis YC, Rosa GJM, Gianola D, Yi N, Allison DB: **A Comprehensive Genetic Approach for Improving Prediction of Skin Cancer Risk in Humans.** Genetics 2012, **192**(4):1493-1502.

53. Stamatoyannopoulos JA: **What does our genome encode?** Genome Res 2012, **22**(9):1602-1611.

54. Ioannidis J: **Genetic associations: false or true?** Trends Mol Med 2003, **9**(4):135-138.

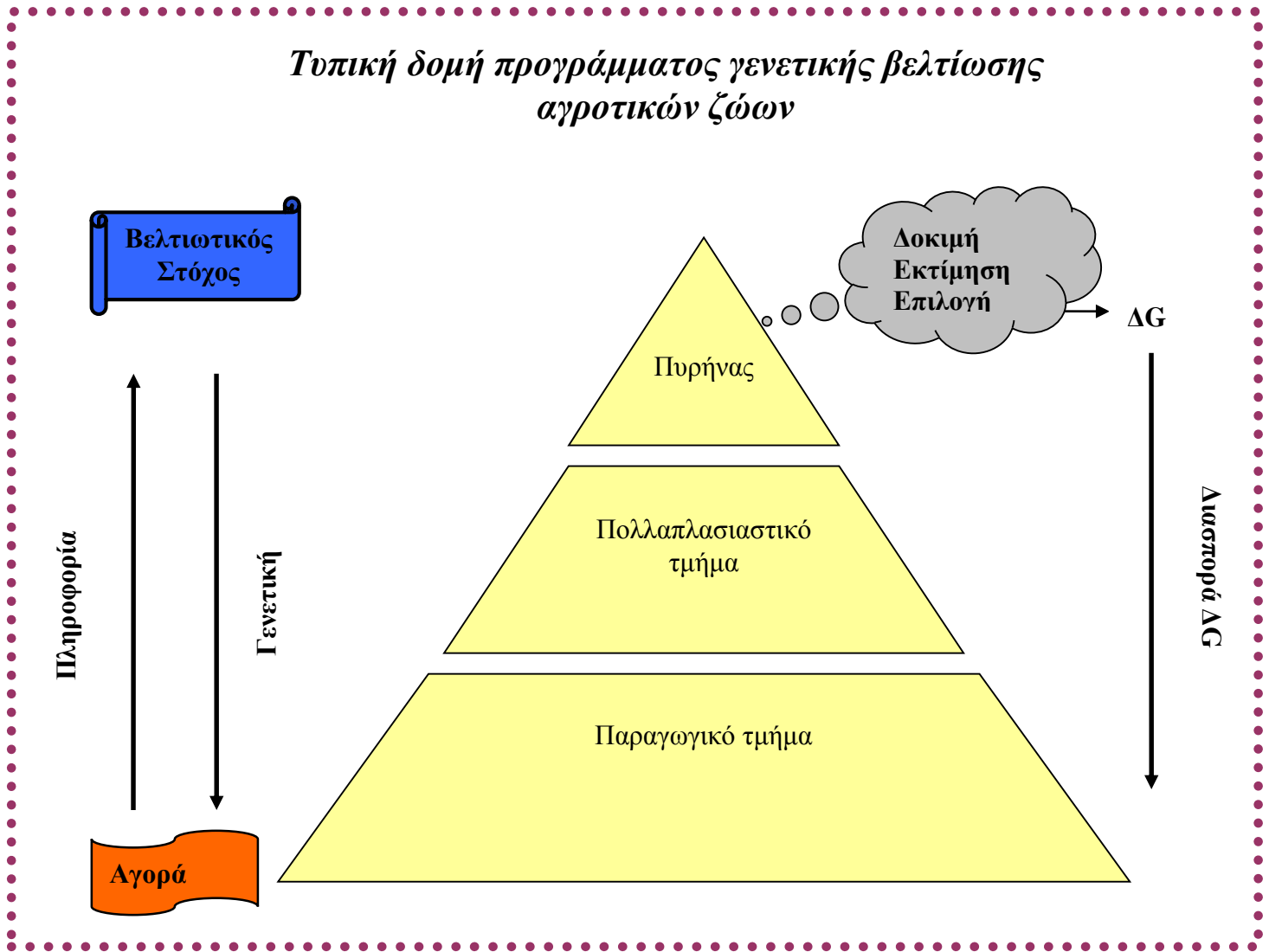
55. Pavlidis P, Jensen JD, Stephan W, Stamatakis A: **A Critical Assessment of Storytelling: Gene Ontology Categories and the Importance of Validating Genomic Scans.** Molecular Biology and Evolution 2012, .

56. Ioannidis JP: **Why most discovered true associations are inflated.** *Epidemiology* 2008, **19**(5):640-648.
57. Ioannidis JP: **This I believe in genetics: discovery can be a nuisance, replication is science, implementation matters.** *Frontiers in genetics* 2013, **4**.
58. Schubert C: **Single-cell analysis: The deepest differences.** *Nature* 2011, **480**(7375):133-137.
59. Δαδούσης Χ: **Αξιολόγηση Προγραμμάτων Γενετικής Βελτίωσης στο Πρόβατο Φυλής Χίου με τη Χρήση Γονιδιωματικής Επιλογής.** *MSc. Δ.Π.Θ., Ορεστιάδα;* 2010

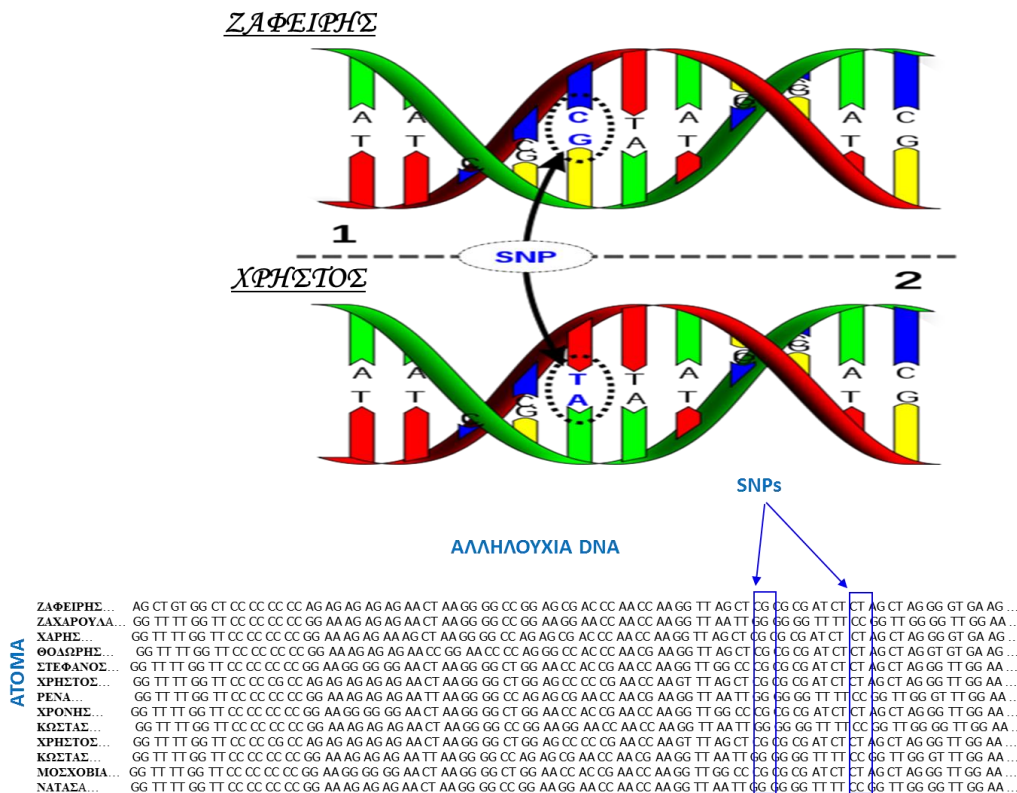


Εικόνα 1 Χρονικό αλληλούχισης των γονιδιωμάτων διαφόρων οργανισμών.

*Τυπική δομή προγράμματος γενετικής βελτίωσης
αγροτικών ζώων*



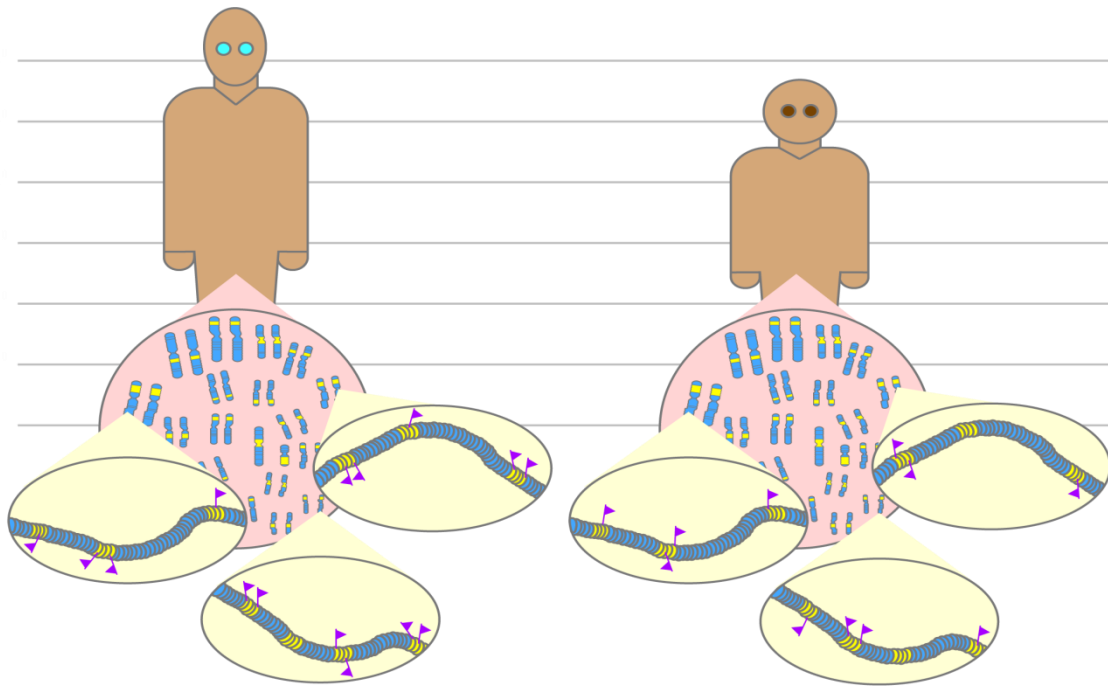
Εικόνα 2. Περιγραφή ενός τυπικού προγράμματος γενετικής βελτίωσης πυραμιδικής δομής.




Εικόνα 3. Πολυμορφισμός μονού νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphism; SNP).



Εικόνα 4. Illumina 50k SNP chip βοοειδών



 Εκτίμηση μιας τιμής (g) για κάθε ένα από τα σημεία-δείκτες του γονιδιώματος ώστε το άθροισμα όλων των τιμών να μας δώσει τον φαινότυπο.

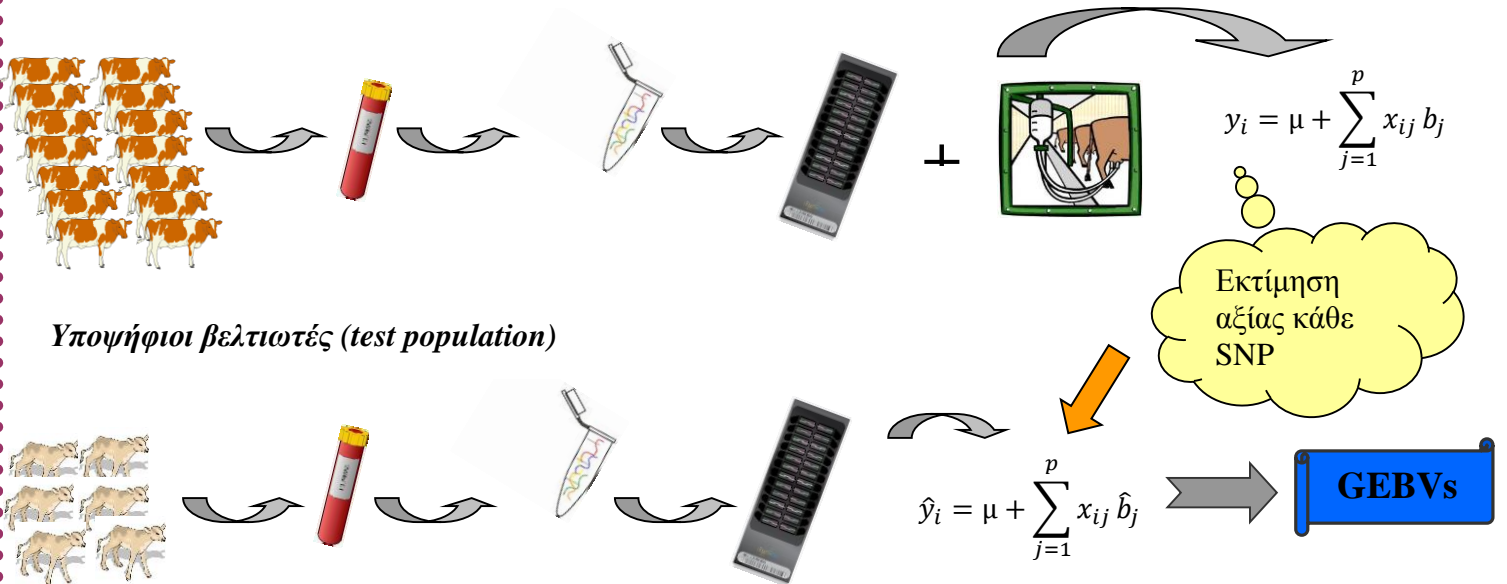
$$GEBV = \sum_{j=1}^n S_j g_j$$

S : SNP
 g : τιμή SNP

Εικόνα 5. Περιγραφή της βασικής ιδέας των στατιστικών μοντέλων της γονιδιωματικής επιλογής.

Σχέδιο λειτουργίας γονιδιοματικής επιλογής (Genomic selection)

Πληθυσμός αναφοράς (reference population)



Εικόνα 6. Περιγραφή λειτουργίας της γονιδιοματικής επιλογής