

ŠLECHTĚNÍ

Cílevědomý výběr zvířat vedoucí ke genetické fixaci vlastností, které jsou součástí chovatelského cíle

ŠLECHTĚNÍ

- ☒ Zákon č. 154/2000 Sb
- ☒ Navazující vyhlášky

CHOVATELSKÝ CÍL

- ☒ Vlastnosti zdraví
- ☒ Vlastnosti užitkové

GENETIKA VE ŠLECHTĚNÍ

- Genetika normálních znaků (*kvantitativních i kvalitativních*)
- Genetika zdraví

GENETIKA VE ŠLECHTĚNÍ

- Genetika normálních znaků: *exteriér, užitkovost*
- Genetika zdraví: *DO, VVV, resistance, reakce na léčbu, environmentální mutageny, genové manipulace*

GENETIKA ZDRAVÍ VE ŠLECHTĚNÍ ZVÍŘAT

ZDRAVÍ

- ☒ Předpoklad naplnění šlechtitelského cíle
- ☒ Součást šlechtitelského cíle

ŠLECHTĚNÍ

Selekce

Plemenitba

ŠLECHTĚNÍ

Selekce

Plemenitba

Selekce

přírodní/umělá

negativní/pozitivní

na jeden znak/na více znaků

fenotypová/genotypová

Selekce

přírodní/umělá

negativní/pozitivní

na jeden znak/na více znaků

fenotypová/genotypová

Selekce

přírodní/umělá

negativní/pozitivní

na jeden znak/na více znaků

fenotypová/genotypová

Selekce

přírodní/umělá

negativní/pozitivní

na jeden znak/na více znaků

fenotypová/genotypová

Selekce na jeden znak

- ☒ Direkcionální
- ☒ Stabilizační
- ☒ Disruptivní

Selekce na více znaků

- ☒ Tandemová
- ☒ Nezávislé vyřazování
- ☒ Simultánní – *selekční indexy*

Selekce

- ☒ přírodní/umělá
- ☒ negativní/pozitivní
- ☒ na jeden znak/na více znaků
- ☒ fenotypová/genotypová

GENOTYPOVÁ SELEKCE

Zdrojem genotypové selekce je

geneticky podmíněná proměnlivost

DĚDIČNOST KVANTITATIVNÍHO ZNAKU

Rozklad fenotypové variance:

$$V_P = V_G + V_E$$

$$V_G = V_A + V_D + V_I$$

$$V_E = V_{E_p} + V_{E_t}$$

DĚDIČNOST KVANTITATIVNÍHO ZNAKU

Genetická variabilita

$$V_G = V_A + V_D + V_I$$

neaditivní

V širším smyslu

Koeficient heritability:

$$h^2$$
$$V_G/V_P$$

V užším smyslu

Koeficient heritability:

$$h^2$$
$$V_A/V_P$$

Možnost predikce

Genotypová selekce

**Nutnost odhadu
plemenné hodnoty**

ODHAD PLEMENNÉ HODNOTY

- Podle příbuzenstva
- Podle markerů

ODHAD PLEMENNÉ HODNOTY

- Podle příbuzenstva
- Podle markerů

PH podle příbuzenstva

- Vlastní užítkovost
- Předkové a kolaterální příbuzní
- Potomci

PH podle potomků

- ☒ Metoda vrstevnic
 - ☒ Skupiny potomstva
- Integrované metody
- BLUP
 - Animal model

ODHAD PLEMENNÉ HODNOTY

- ☒ Podle potomků
- ☒ Podle markerů

ODHAD PLEMENNÉ HODNOTY

Genomická selekce:

- SNPs
- Haplotypové bloky

GENETIKA VE ŠLECHTĚNÍ ZVÍŘAT

**Identifikace genů - markerů
pro zdraví a užitkovost**

- ☒ Období redukcionismu
- ☒ Období holistické

Hledání markerů

**GENOMIKA
A PROTEOMIKA**

GENOMIKA A PROTEOMIKA

**Systematická a
komplexní analýza
genomu a proteomu**

GENOMIKA A PROTEOMIKA

Systematická a komplexní analýza genomu a proteomu

GENOMIKA DOMÁCÍCH ZVÍŘAT

- Markery
- Parentita
- Dohledatelnost

GENOMIKA DOMÁCÍCH ZVÍŘAT

- Markery
- Parentita
- Dohledatelnost

GENOMIKA A PROTEOMIKA VE ŠLECHTĚNÍ

„Animal genomics“

- Systematické hledání markerů
- Analýza komplexních znaků užitkovosti a zdraví

METODICKÝ POTENCIÁL

Genom

PCR
Sekvence
SNP
EST

Transkriptom

RT-PCR
Microarrays
SAGE

Proteom

2D, MS
3D
Arrays

Strukturální genomika domácích zvířat

- Komplettní sekvence genomů
- Ekonomicky významné znaky, kandidátní geny
- Genomový screen: GWAS

Strukturální genomika domácích zvířat

- Kompletní sekvence genomů
- Ekonomicky významné znaky, kandidátní geny
- Genomový screen: WHS

Geny zdraví a nemoci

Genomika nebo postgenomika?

Postgenomická éra

Období, kdy jsou známy kompletní sekvence genomů významných organismů (lidský genom 2001)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genomes/>

Období strukturální a funkční anotace genomu „High-throughput“ techniques

Kompletní sekvence genomů

```
1atgtgcccgc ogcgggctt cctctgtg gocatctgg toctctaaa ccactggac
61 caccitagt tggcaggaa cctcccaca gccacaccg gccaggaaat
gttccagtgc 121 ctcaacct cccaaaacct gctgaggacc gtcagcaaca
cgctcagaa ggccaggcaa 181 acoclaaat tctactctg cactctgaa
gagatcgtc atgaggatc cacaaaagc 241 aagagcaga ccgtccagc
ctgctccc ctgaaactg cccgaagca gattgctg 301 gctccagag
agatcttt cataactat gggattgc tgaccccg aaagccct 361
tctatgta cgtctgct tagcagc atgaggact tgaagatga ccaggaggag
421 tcaaggcca tgaatgcaa gctgtgata gatctcaga ggcgatctt
tctggatgag 481 aacatgcta cagcaatga caagctgat caggccctga
actcaacag tgagactg 541 ccacaaagc cctccctga aggactgat
tttataaaa ctaaagcaa gctcgcac 601 ctcttcag cctcagaat
ccgcagcag accatcaaca ggatgagg ctatcgaat 661 gctctcaa
```

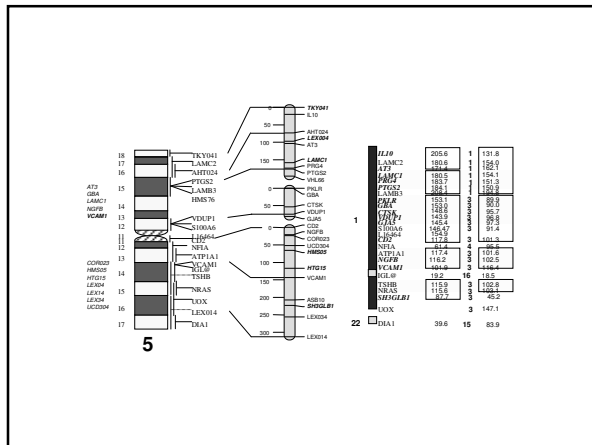
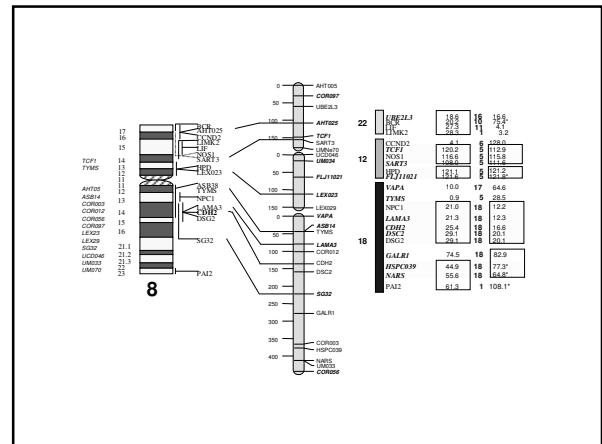
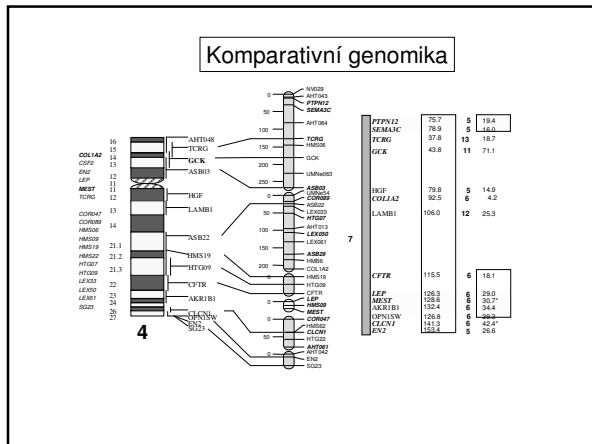


Variation of the horse genome

- SNP rate: ~1/1500
- 1.162 753 SNPs
- 746 073 genic SNPs
- 9 803 multi-breed SNPs
- 355 620 breed SNPs

Využití znalosti kompletní sekvence genomů

1. Identifikace genů a genových drah „*in silico*“
2. Komparativní genomika, význam modelů
3. Analýza genetické variability: *SNP*
4. Analýza genové exprese: *EST*, *RNA*, *proteomika*



Myš jako model lidských onemocnění

➤ <http://www.cmhd.ca/databases/index.html>

➤ <http://www.informatics.jax.org/>

➤ <http://www.mouseclinic.de/>

Využití znalosti kompletní sekvenční genomů

1. Identifikace genů a genových drah „in silico“
2. Komparativní genomika, význam modelů
3. Analýza genetické variability: *SNP*, *CNV*
4. Analýza genové exprese: *EST*, *RNA*, *proteomika*

Geny zdraví a nemoci

➤ Monogenní dědičná onemocnění/znaky

➤ Komplexní nemoci a genetická predispozice/užitkové znaky

DĚDIČNÁ ONEMOCNĚNÍ ZVÍŘAT

OMIA

*On-line Mendelian Inheritance in
Animals*

<http://www.anqis.org.au/Databases/BIRX/omia/>

Diagnostika

Testy DNA u psů a koček

<http://www.genome.gov/11008069>

<http://www.cbi.pku.edu.cn/mirror/GenomeWeb/vert-gen-db.html>

<http://www.vetgen.com>

<http://www.doggenetichealth.org/faq.php>

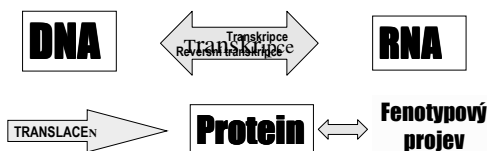
<http://members.ozemail.com.au/~gentest/>

Geny zdraví a nemoci

- Monogenní dědičná onemocnění/znaky
- **Komplexní nemoci a genetická predispozice/užitkové znaky**

GENOMICKÉ PŘÍSTUPY: komplexní analýza

OD FENOTYPU KE GENOTYPU



OD GENOTYPU K FENOTYPU

Molekulární disekce komplexních znaků

1. Fenotypizace
2. Genome-wide association study (GWAS)
3. Analýza genové exprese: *RNA, proteiny*
4. Analýza drah (*pathway analysis*)

Molekulární disekce komplexních znaků

1. Fenotypizace
2. Genome-wide association study (GWAS)
3. Analýza genové exprese: *RNA, proteiny*
4. Analýza drah (*pathway analysis*)

Molekulární disekce komplexních znaků

1. Fenotypizace
2. Genome-wide association study (GWAS)
3. Analýza genové exprese: *RNA, proteiny*
4. Analýza drah (*pathway analysis*)

Genomový screen, GWAS

- ☒ **Princip:** *markery ve vazbě k dosud neznámým významným genům*
- ☒ **Markery:** *mikrosatelity, SNP*
- ☒ **Postup:** *srovnání skupin extrémních fenotypů*
- ☒ **Výsledky:** *kandidátní chromosomální oblasti*
- ☒ **Další postup:** *mapování oblasti, kandidátní geny*

➔ Analýza funkce identifikovaných genů

Molekulární disekce komplexních znaků

1. Fenotypizace
2. Genome-wide association study (GWAS)
3. Analýza genové exprese: *RNA, proteiny*
4. Analýza drah (*pathway analysis*)

Genová exprese

1. Validace GWAS
2. Identifikace kandidátních genů
3. Identifikace funkčně významných drah

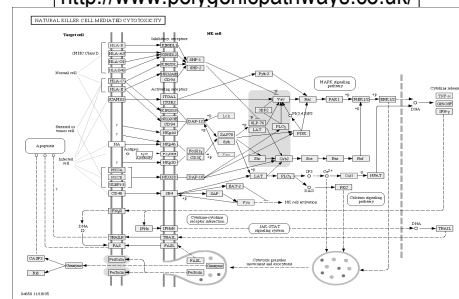
Molekulární disekce komplexních znaků

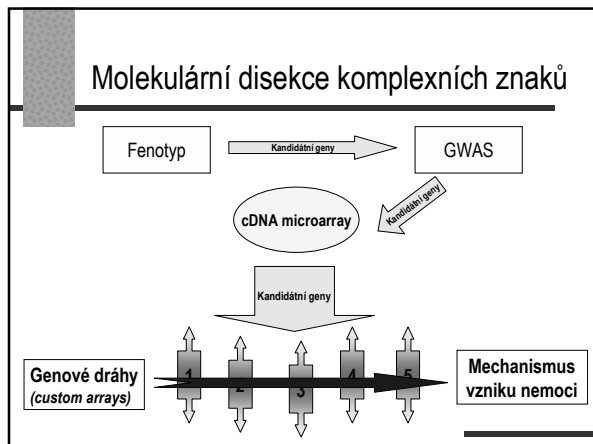
1. Fenotypizace
2. Genome-wide association study (GWAS)
3. Analýza genové exprese: *RNA, proteiny*
4. Analýza drah (*pathway analysis*)

Genové dráhy

(*regulační, signální, metabolické etc.*)

<http://www.polygenicpathways.co.uk/>





Genové dráhy a mechanismus nemoci (patogeneze)

<http://www.polygenicpathways.co.uk/>

Family	Gene
Cholesterol and lipoprotein-related	A2M, ABCA1, APOA1, APOA4, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, CD36, CETP, HMGCR, LDLR, LIPA, LRP1, LRP6, LPA, LPL, OLR1, SREBF1
Cytokines	CCL2, CCR2, IL1B, IL1RN, IL6, IL18, TGFB1, TNF
Oxidative stress	ALDH2, GSTM1, GSTT1, HFE, MPO, NOS3, PON1, PON2
Nuclear receptor and related	CYP19A1, ESR1, PPARA
Proteases	ACE, CST3, MMP1, MMP3, SERPINE1
Miscellaneous	BCHE, CBS, CD14, CRP, GNB3, HLA-A2, HTR6, KCAM1, MEF2A, MTHFR, FPGS2, TLR4

Genes associated with both atherosclerosis/hypercholesterolaemia and Alzheimer's

- ### Komplikace při analýze komplexních nemocí
1. Analýza dat: bioinformatika
 2. Příliš složité interakce
 3. Regulace na úrovni DNA, RNA, proteinu
 4. Individuální a epigenetická variabilita genové exprese

STRUKTURÁLNÍ GENOMIKA

METODY GENOVÉHO MAPOVÁNÍ ZVÍŘAT

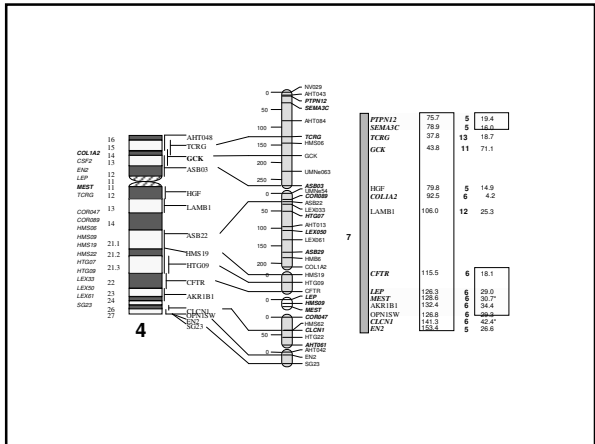
- ☒ Mapy genetické
- ☒ Mapy cytologické
- Mapy integrované

- ### Metody mapování genů u domácích zvířat
- ☒ Genetické mapování
 - ☒ Fyzické mapování

- ### Mapy genetické
- ☒ Vazebná analýza
 - ☒ Single sperm typing

Mapy cytologické

- FISH
- RH panel
- Mikrodisekce
- BACs, YACs



Genové mapy zvířat

<http://locus.jouy.inra.fr>
<http://www.ri-bbsrc.ac.uk>
<http://www.genome.iastate.edu>
<http://www.sol.marc.usda.gov>

Institut National de Recherche Agronomique
 Laboratoire de génétique biochimique - Jouy-en-Josas

Welcome to Horsemap Database

World Wide Web Version 2.00
 Last code change : 20 Feb2003

Main Menu

SUMMARY	REQUEST ON LOCI	GENE LIST
LOCI LIST	MAPPING LOCI LIST	REQUEST ON POLYMORPHISM
REQUEST ON BREED POLYMORPHISM	HOMOLOGY QUERY	SEQUENCES
PHENES LIST	CARTOGRAPHY	

The WWW version of Horsemap was developed by Delphine & Franck Samson, and the last one, Bernard Weiss
 For bugs reporting and feedback : [G.Guazou, B.Weiss](mailto:G.Guazou@jouy.inra.fr)

INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE
 Laboratoire de Génétique Biochimique et de Cytogénétique de Jouy-en-Josas

Mapping the Equine Genome

Entry of the Horsemap database - [click here](#)

[SUBMIT DATA FOR HORSEMAP](#)

[ART FOR ANIMAL GENOME MAPPING](#)

Around HORSEMAP database
(external databases referenced in Horsemap) ([help/links](#))

Other Equine Genome Ressources
Gene Genome Workshop
www.genome.washington.edu/equine/submit/ Japan
 Institute of Equine Science, National Institute of Animal Health, Tsukuba, Japan
www.nvri.nl/
www.arsu.edu/
 Laboratory for Genomics and Epigenetics (LSA) - US - Horse (JST)

GENETIKA VE ŠLECHTĚNÍ ZVÍŘAT

Geny ovlivňující užitek - příklady QTLs

- prase: chr. 4, 6, 7,
- skot: chr. 6, 14, 20

Majorgeny

- skot: kappa-kasein
- prase: ESR, RN, myostatin
- ovce: boorola

QTLs and CGs for meat production in pigs

QTLs identified for:

‡ growth

chrom.: 3, 4, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, X

‡ meat quality

chrom.: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18,

‡ fat

chrom.: 1, 5, 6, 7, 13, 14, 18, X

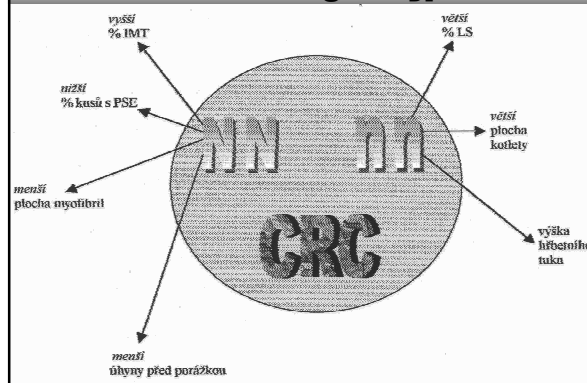
Candidate genes for meat production:

Quantitative traits	Candidate genes
% of lean meat, PSE meat	HAL, RYR1, CRC, c-myc
MHS → QTG → CRC	
stress	RYR + HSP70 + Triad
Muscle building capacity	MYOD family, MYF4
Muscle mass	MYOST
Birth weight	POU1F1
Weight gain	GH
Fat percentage	LEP
% IMF	H-FABP
Feed conversion	CCK

QTLs and candidate genes for reproduction traits in pigs

locus/ gene	trait	chromosome
ESR	Litter size	1
QTL	Age in first heat	1
FSHB	Litter size	2
QTL	Ovulation rate	4, 3
QTL	Number of embryos Ovulation ratio uterus size	8
QTL	Length of pregnancy	9
StAR	reproduction	15
PRLR	Litter size	16
OPN	Litter size	8

Effect of CRC genotypes



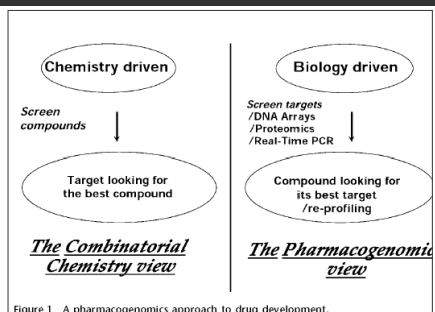
Praktické aplikace

- ☒ Negativní selekce
- ☒ Pozitivní selekce (MAS)
- ☒ AI, ET, klonování, transgenozé
- ☒ Produkce léčiv a vakcín
- ☒ Rekombinantní technologie

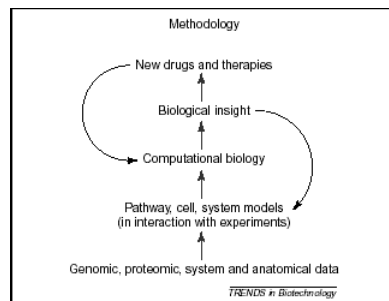
Zmatení pojmů

- Farmakogenomika
- Farmakogenetika

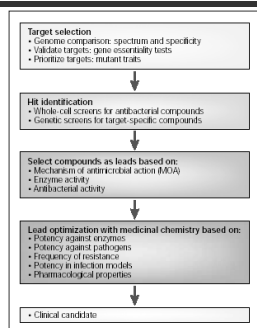
Farmakogenomika v produkci léčiv



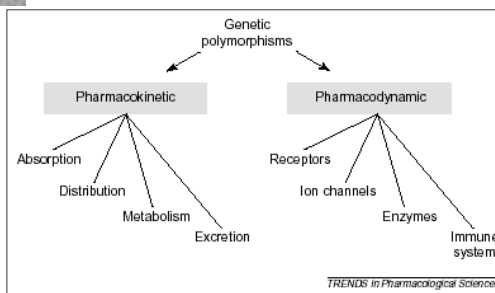
Farmakogenomika v produkci léčiv



Genomika patogenů: antimikrobiální léčiva



FARMAKOGENETIKA



Pirmohamed, Park, 2001

Cíle personalizované medicíny

(Ross, Ginsburg, 2002)

- ❖ Výběr optimálních cílů terapie
- ❖ Optimalizace dávkování
- ❖ Selekcce a monitoring pacientů pro efektivnější klinické zkoušky
- ❖ Predikce individuální odpovědi a reakce na léčiva
- ❖ Redukce nákladů na výrobu léčiv
- ❖ Celkové zlepšení lékařské péče

ŠLECHTĚNÍ

- ☒ Selekcce
- ☒ Plemenitba

Rozdělení metod plemenitby

- ☒ Podle podobnosti rodičů a potomků
- ☒ Heteróza

Rozdělení metod plemenitby

- ☒ Podle podobnosti rodičů a potomků
- ☒ Heteróza

Rozdělení metod plemenitby

Podle podobnosti rodičů a potomků:

- Čistokrevná plemenitba
- Pozměňovací křížení

Čistokrevná plemenitba

- Čistokrevná plemenitba s.s.
- Osvěžení krve
- Liniová plemenitba
- Příbuzenská plemenitba

Pozměňovací křížení

- Zušlecht'ovací křížení
- Převodné křížení
- Kombinační křížení

Rozdělení metod plemenitby

- ☒ Podle podobnosti rodičů a potomků
- ☒ Heteróza

Rozdělení metod plemenitby

Heteróza:

- Specifická kombinační návaznost
- Náhodná kombinace – *užitková křížení*

Specifická kombinační návaznost

- *Selekce linií*
- *Rekurentní selekce*
- *Reciproká rekurentní selekce*

Užitková křížení

- *Jednoduché*
- *Vícenásobné*
- *Mezidruhové*

ŠLECHTĚNÍ

- ☒ *Šlechtitelské programy*
- ☒ *Hybridizační programy*