

Genoomseleksioon – kuidas ja milleks?

Traditsiooniline sugulaste-põhine (valdavalt järglaste-põhine) aretus on viimase 50 aasta jooksul näidanud oma efektiivsust suurendamaks põllumajandusloomade geneetilist potentsiaali. Kuigi selles, et näiteks eesti holsteini tõugu veiste keskmine piimatoodang on 1965. aasta 3280 kg-lt kasvanud 2010. aastaks peaaegu 7800 kg-ni, on suur roll nii söötmis- kui ka pidamistingimuste muutumises, on toodangu kasvu peapõhjus siiski veisepopulatsiooni geneetilise võimekuse kasv kasutamaks ära muutunud tingimusi ja andmaks enam piima. Geneetilise hindamise korrektsust potentsiaalselt mõjutavate mittegeneetiliste faktorite mõju arvesse võtmine nn BLUP-mudelite kujul ning nende mudelite areng isamudelist tänapäeval rakendatavate kontrollpäeva loomamudeliteni on viinud aretusloomade fenotüübi- ja põlvnemisandmetel baseeruva seleksiooni maksimaalselt täpseks.

Geneetika arenguga lisandus põllumajandusloomade aretusse võimalus võtta arvesse loomade erinevusi DNA-tasandil – vastavat seleksioonimeetodit nimetatakse markerseleksiooniks. Küllaltki levinud on tõuloomade genotüpiseerimine üksikute midagi halba või head kaasa toovate (sageli retsessiivsete) geenilookuste osas. Näiteks genotüpiseeritakse tõupullid BLAD- ja CVM-geenide suhtes vältimaks antud lookuste osas heterosügootsete loomade (nö geeni kandjate) aretuses kasutamist. Piimavalgu κ -kaseiini ja β -laktoglobuliini geenide määramine noorpullidel loob võimaluse selekteerida juustutootmise efektiivsust suurendavate alleelide kandjaid. Et enamiku majanduslikult oluliste tunnuste väärtused kujunevad suure hulga väga väikese mõjuga geenide ja keskkonna koosmõju tulemusena, ei ole vastavate DNA-piirkondade (nn põhigeenide ehk QTL-de) tuvastamine markerseleksiooniks kasutamiseks vajaliku täpsusega realiseerunud. Näiteks on erinevad uuringud leidnud kokku üle 1000 piimatoodanguga potentsiaalselt seotud geneetilise markeri, samas on uuringute kooskõla suhteliselt nõrk ja ühegi lookuse keskmine efekt ei ole suurem kui 2-3% kogu aditiivgeneetilisest mõjust.

Genoomseleksioon erineb markerseleksioonist seeläbi, et enam ei püüta loomi genotüpiseerida ja selekteerida üksnes väikese hulga teadaolevalt märkimisväärset mõju omavate markerlookuste alusel. Efektiivsemad ja odavamad genotüpiseerimise tehnoloogiad võimaldavad kogu genoomi suhteliselt ühtlast ja tihedat katmist tuhandete ühenukleotiidiliste polümorfismidega (SNP-dega). Iga SNP peegeldab enese ümber paikneva (enesega aheldunud) DNA-piirkonna mõju ning tänu markerite tihedusele on iga QTL (ükskõik, kas teadaolev või mitte) eeldatavalt aheldunud vähemalt ühe SNP-ga. Genoomseleksiooni juba rakendavates riikides baseeruvad hinnangud 50 000 SNP-l, kasutamisevalmis on saanud 800 000 SNP-d määrata võimaldav geenikiip ning ilmselt pole kaugel aeg, mil muutub igapäevaseks kogu veise kolmest miljardist nukleotiidipaarist koosneva genoomi sekveneerimine (esimesed veise genoomi sekveneerimise tulemused publitseeriti 2009. aastal).

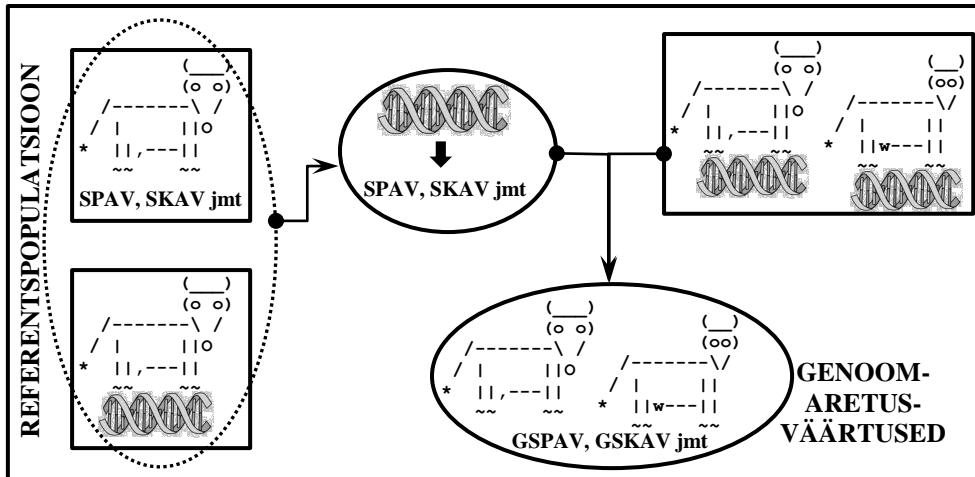
Genoomseleksiooni olemus

Genoomseleksioon baseerub loomade populatsioonil, mille kohta on teada võimalikult täpsed aretusväärtuste hinnangud (enamasti on tegu pullidega, kelle aretusväärtused on järglaste järgi suure täpsusega hinnatavad) ja genotüpiseerimise tulemused. Taolist populatsiooni nimetatakse referentspopulatsiooniks (Joonis 1). Aretusväärtuste asemel võib kasutada ka fenotüübiväärtuseid, aga siis on genoomseleksiooni tulemused ebatäpsemad. Et genotüpiseerimise tulemusena saadud markerite paneel katab kogu genoomi suhteliselt ühtlaselt, avaldub looma aretusväärtus (või ligikaudu ka fenotüübiline erinevus eakaaslastest) tema tuhandete geneetiliste markerite mõjude summana. Sestap on loomulik eeldada, et referentspopulatsiooni loomade aretusväärtuste erinevus peab peegelduma geenianndmete erinevuses. Hinnates kõigile geneetilistele markeritele oma arvulised mõjud, ongi tulemuseks seosed loomade aretusväärtuste ja geenianndmete vahel, mille rakendamine uute, üksnes genotüpiseeritud, loomade puhul annab tulemuseks genoomaretusväärtused.

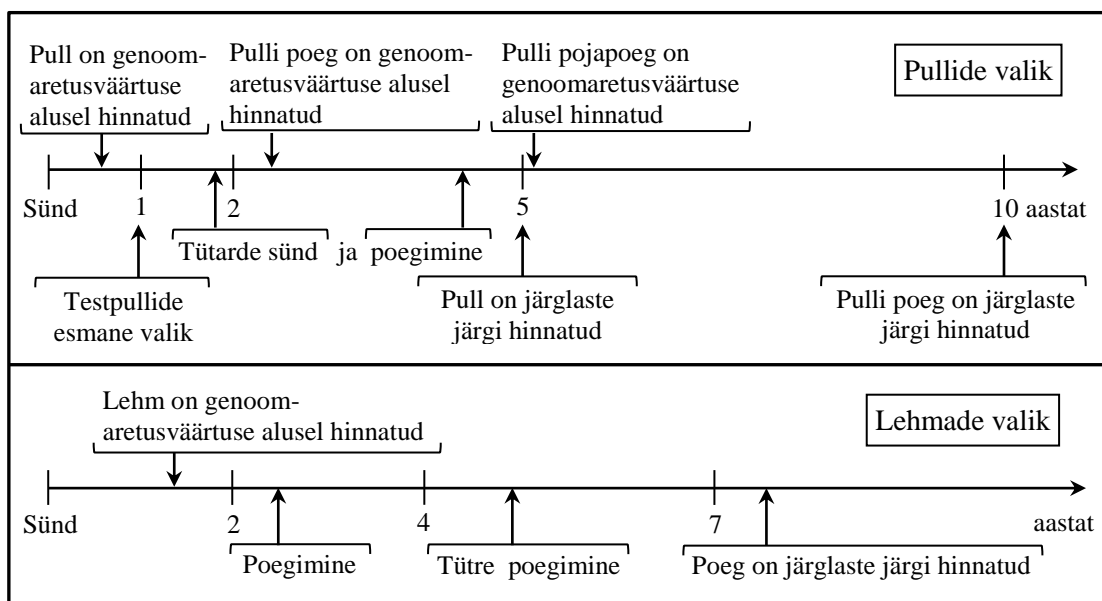
Seleksiooni intensiivsuse kasv

Genoomseleksiooni peamise plussina tuuakse välja võimalust hinnata looma (näiteks pulli) geneetilist potentsiaali juba koheselt peale sündi (kuigi praktikas hinnatakse loomade genoomaretusväärtused enamasti nende täisealiseks saamisel). Varajase hindamise majanduslik mõttekus on

- a) generatsiooniintervalli enam kui kahekordne vähenemine – kui klassikalise järglaste järgi hindamise puhul kulub pulli aretuses kasutamiseväärseks lugemiseks vähemalt 4,5 aastat, misjärel kulub veel vähemalt 3 aastat selleks, et oma headust juba tõestanud pullide järglased omakorda poegiks ja lüpsma hakkaksid, siis genoomselektiooni puhul jääks esimene 4,5 aastat ära (Joonis 2) –, mille tulemusena saavutatakse aretuseesmärk kiiremini;
- b) aretuses kasutamiseväärseteks mitteosutuvate indiviidide varasem realiseerimine – kaovad ära loomade söötmise ja pidamisega seotud kulud.



Joonis 1. Genoomaretusväärtuste hindamise skeem.



Joonis 2. Piimaveiste geneetilise hindamise ajaskaala traditsioonilise vanemate ja järglaste järgi hindamise (allpool ajatelge) ning genoomselektiooni (ülalpool ajatelge) rakendamise korral.

Täpsemad hinnangud

Genotüüpiseerimise andmete kasutamine loob täiendavaid võimalusi loomade eristamiseks. Näiteks, kuigi täisõvede sarnasus on klassikalise geneetika seaduspärade kohaselt 50%, on nende eristamine geneetilise potentsiaali alusel võimalik alles järglaste järgi, genoomselektioon võimaldab seda aga koheselt sünnijärgselt.

Geeniandmetel baseeruvad sugulus- ja inbriidingukoefitsiendid võimaldavad senisest täpseni arvestada loomadevahelist sugulust ning hoida efektiivsemalt kontrolli all homosügootsuse ja inbriidingu kasvu populatsioonis.

Genoomaretusväärtuste hinnangute täpsus on ühesugune sõltumata looma soost ja hinnatavast tunnusest (suurusjärku 0,5-0,7; madalama päritavusega tunnuste puhul peab lihtsalt referentspopulatsioon olema suurem). Sestap on genoomaretusväärtus sobiv selekteerimaks

loomi funktsionaalsete tunnuste (tervis, sigivus) alusel. Samas tuleb leppida tõsiasjaga, et siiani järglaste järgi hinnatud pullide aretusväärtuste hinnangute täpsus langeb harjumuspäraselt 0,8-0,9-lt 0,6-le. Lahenduseks on kaasata genoomaretusväärtuse arvutamise valemisse lisaks geenianndetele järglaste fenotüübiandmed, aga need saavad kättesaadavaks alles aastaid peale pulli genoomaretusväärtuse alusel valimist.

Referentspopulatsiooni suurus ja geneetiliste markerite hulk

Võimalikult suurt referentspopulatsiooni (tuhanded järglaste järgi hinnatud ja genotüüpiseeritud pullid) on vaja, omistamiseks kõigile markeralleelidele võimalikult täpselt mingit arvulist efekti. Näiteks soovides 20 000 pulli aretusväärtuse alusel hinnata 50 000 geneetilise markeri efekti, on ilmselgelt tegu üheselt mittelahenduva ülesandega. Reaalsuses on ülesanne lahendatav üksnes väga keerukate matemaatiliste mudelite abil ja sedagi vaid tänu sellele, et enamuse loomi on enamuste markeralleelide poolest ühesugused. Võimalikult suure ning võimalikult täpsete fenotüübi-, põlvnemis- ja genotüübiandmetega ning aretusväärtustega referentspopulatsiooni olemasolu on siiski peamine tingimus genoomselektiooni rakendamiseks.

Mida madalam on huvipakkuva tunnuse päritavus, seda suuremat referentspopulatsiooni on geneetiliste markerite mõjude hindamiseks vaja. Seega on sageli madalama päritavusega sigimis- ja tervisenäitajate geneetilisel hindamisel referentspopulatsiooni kvaliteet veelgi määravama tähtsusega, võrreldes toodangunäitajate geneetilise hindamisega.

Referentspopulatsioon ning selle baasil hinnatud seosed genotüübiandmetega ei ole mingid lõplikud suurused. Tänu populatsiooni struktuuri ja genoomi osade vaheliste seoste muutumisele ajas on korrektsete genoomaretusväärtuste saamiseks vajalik geneetiliste markerite paneeli ja loomade aretusväärtuste vaheliste seoste ümberhindamine iga paari generatsiooni järel. Lisaks tuleb kogu töö teha uuesti uue markerite paneeli kasutuselevõtu korral.

Mida tihedamalt on genoom geneetiliste markeritega kaetud, seda suurem peab olema referentspopulatsioon, hindamiseks kõigile markeritele mingit arvulist efekti. Näiteks modelleerimiskatsed on näidanud, et praegusel hetkel erinevate riikide ja konsortsiumite poolt kokku pandud 2 000 kuni 20 000 pealiste referentspopulatsioonide puhul ei anna 50 000-lt geneetiliselt markerilt 800 000-le markerile üleminek peaaegu mingit võitu genoomaretusväärtuste täpsuses – lihtsalt ei ole piisavalt infot hindamiseks lisandunud markerite mõju. Pigem näitavad uuringud, et tänu genoomi suhtelisele püsivusele on kogu 50 000-markerilise paneeli info 80-90%-lise täpsusega ära kirjeldatav ka vaid sobivalt valitud 3 000 markeri abil.

Genoomselektiooni miinused

Kõrvuti genoomselektiooni plussidega võib välja tuua ka mitmeid miinuseid, mille mõju vähendamiseks tegelevad nii loomakasvatusteadlased, geneetikud kui ka matemaatikud.

Genoomselektiooni rakendamise tagajärjel väheneb tunduvalt aretuses kasutatavate loomade hulk (testpulle pole enam vaja!) ning valituks osutuvad valdavalt samade perekondade esindajad. Tulemusena väheneb senisest kiiremini geneetiline mitmekesisus, eeldatavalt muutuvad vaid mõne generatsiooniga homosügootseks mitmed majanduslikult oluliste tunnuste avaldumisega seotud genoomi piirkonnad. Lahenduseks oleks teadlik geneetilise mitmekesisuse säilitamine ja loomade valik, garanteerimaks fikseeritud inbriidingu taset; aga samas kaasneb sellega ka geneetilise edu ja majandusliku tulu vähenemine.

Genoomaretusväärtuste hindamiseks vajalikud genotüübi ja aretusväärtuste vahelised seosed on täpselt hinnatavad vaid väga suurte ühtsete referentspopulatsioonide baasil. Sestap ei ole genoomselektiooni teostamine võimalik väikesearvulistel tõugudel ja/või ebatraditsiooniliste tingimuste tarvis. Lahendusena on teoreetilistes uuringutes püütud panna referentspopulatsiooni kokku mitmest tõust ning sedasi saadud markerefektide hinnangud töötavad keskmiselt hästi kõigi kaasatud tõugude puhul, aga siiski mitte nii hästi, kui vaid sama tõu alusel leitud hinnangud. Interpull on sarnaselt erinevates riikides järglaste järgi hinnatud aretusväärtuste transformeerimise mudelitele (MACE) võtnud analoogse meetodika kasutusele ka genoomaretusväärtuste tarvis (GMACE). Siiski on genoomaretusväärtuste puhul keeruline erinevate populatsioonide (riikide, tõugude) põhiste hinnangute võrdlemine ja erinevate söötmis-pidamistingimuste tarvis sobivamate indiviidide selekteerimine.

Kokkuvõte

Tänapäeva järjest enam globaliseerivas („holsteiniseerivas“) maailmas on genoomselektioon kujunemas standardseks veiste aretusmeetodiks. Kuivõrd on see rakendatav

väiksematel populatsioonidel (näiteks punastel tõugudel) või teistel loomaliikidel ning kuivõrd pärsivad meetodi rakendamist selle teadaolevad ja ehk alles rakendamise käigus ilmnevad puudused, peavad näitama juba lähiaastad. Loomade genotüpiseerimine läheb igatahes järjest odavamaks.