

Genetika živočichů

Genetika domácích zvířat: komparativní přístupy

Domácí zvíře jako model

1. Domestikace jako „evoluce v akci“
2. Model lidských znaků (nemocí)
3. Model aplikace základní vědy
4. Model pro SZZ

Domácí zvířata

1. Domácí a hospodářské zvíře
2. Postavení domácích zvířat v systému klasifikace živých organismů

Nižší taxony

	Horses	Sheep	Cattle	Goats	Pigs	Chickens	Turkey
Kingdom	Animalia						
Phylum	Chordata						
Class	Mammalia					Aves	
Order	Perissodactyla	Artiodactyla				Columbiformes	
Family	Equidae	Bovidae		Suidae	Phasianidae		
Genus	Equus	Ovis	Bos	Capra	Sus	Gallus	Meleagris
Species	caballus	aries	taurus, indicus	hircus	scrofa	domesticus	gallopavo

Nižší taxony

1. Plemeno, linie, rás
2. Rozdělení plemen domácích zvířat

Rozdělení plemen

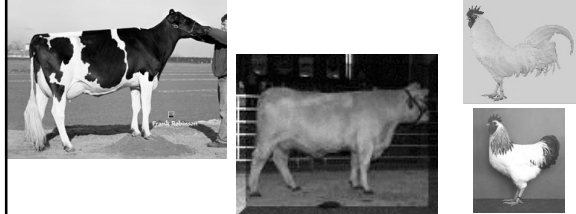
- Podle původu
- Podle morfologie (*kraniologie*)
- Podle geografického rozšíření
- Podle užitkového zaměření

Rozdělení plemen

- Podle původu
- Podle morfologie (*kraniologie*)
- Podle geografického rozšíření
- Podle užitkového zaměření

Plemena

<http://www.ca.uky.edu/agripedia/Classes/ASC106/CLASSZOO.asp>



Nižší taxony

1. Plemeno, linie, rás
2. Rozdělení plemen domácích zvířat

Domestikace: Neolitická revoluce

The most important technological development ever to occur in human history was the domestication of plants (agriculture) and animals (pastoralism). Together these developments are called the Neolithic Revolution and they allowed the development of urban centers (towns and, later, cities), trade and most of the other things we consider to be components of "civilization."



<http://www.rivervalleycivilizations.com/neolithic.php>

Domestikace

1. Nezávislost na fluktuaci prostředí
2. Soustředění na zdroje obživy
3. Změny v demografické distribuci
4. Předpoklady pro vzestup civilizace

Domestikace

1. Vzácná událost v omezeném počtu lokalit
2. mtDNA: nezávislost ohnisk domestikace
3. Zpětné křížení s divokými předky

Evolve v akci (Andersson 2011)

- High phenotypic diversity and less extensive genetic heterogeneity than humans
- Related domesticated, captive and free-ranging species living in different environments
- Signatures of natural and artificial selection in the genomes

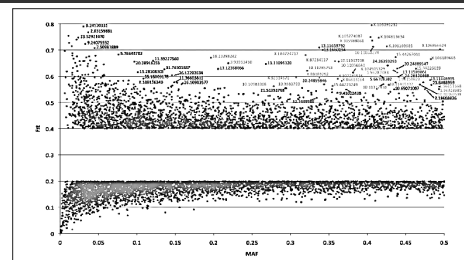
Domestikace a genetická variabilita jako základ šlechtění

- Fenotypová
- Genotypová

Příklad: domácí pes



SNPs in 79 dog breeds and their associations to morphology (in red)



Functional variation: The genomic signature of dog domestication reveals adaptation to a starch-rich diet. Erik Axelsson et al.: *Nature* (2013) 495, 360–364

Boyko et al *PLOS Biol* 2010

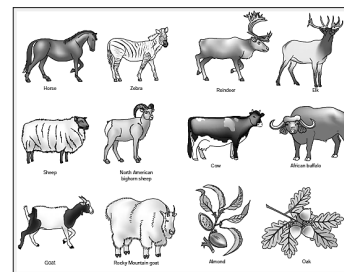
The cost of domestication: deleterious mutations in dogs

Proportion of Nonsynonymous and Synonymous Changes

Species	ω	$N \cdot d_N$	$S \cdot d_S$
Dog	0.3225 (0.209–0.5121)	49.3 (32.4–69.2)	58.1 (37.7–78.6)
Wolf	0.2098 (0.1947–0.2265)	45.7 (34.6–57.9)	82.8 (63.6–103.8)
Cat	0.2098 (0.1947–0.2265)	5515.6 (3644.6–6035.7)	9989.3 (6658.6–10711.9)

Cruz et al *Mol Biol Evol* 2008

Comparisons of domesticated wild species (left of each pair) and their never-domesticated close relatives (right)



Daimond *Nature* 2002

Domestikace a genetická variabilita
jako základ šlechtění

- Fenotypová
- Genotypová

GENOTYPOVÁ SELEKCE

Zdrojem genotypové
selektce 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

Koeficient heritability

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

Domestikace a genetická variabilita
jako základ šlechtění

Od fenotypové ke genotypové
selektci

Art of Breeding

Old Norway Sheep



Soay sheep



Provided by Trygve Fjærli

Art, history and conservation



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**

Znaky: kvalitativní a kvantitativní

- **Genetika normálních znaků**
- **Genetika zdraví**

GENETIKA VE ŠLECHTĚNÍ

- Genetika normálních znaků: *exteriér, užítkovost*
- 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

- ☒ Selekcce
- ☒ Plemenitba

ŠLECHTĚNÍ

- ☒ Selekcce
- ☒ Plemenitba

Selekcce

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

Selekcce

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

Selekce

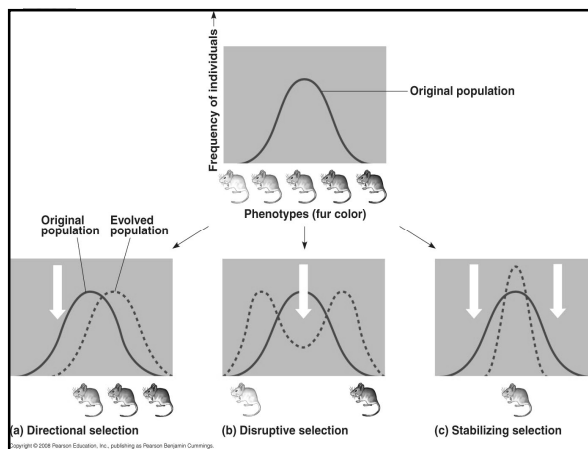
- ☒ přírodní/umělá
- ☒ negativní/pozitivní
- ☒ na jeden znak/na více znaků
- ☒ fenotypová/genotypová

Selekce

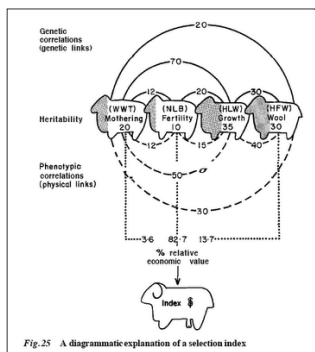
- ☒ přírodní/umělá
- ☒ negativní/pozitivní
- ☒ na jeden znak/na více znaků
- ☒ fenotypová/genotypová

Selekce na jeden znak

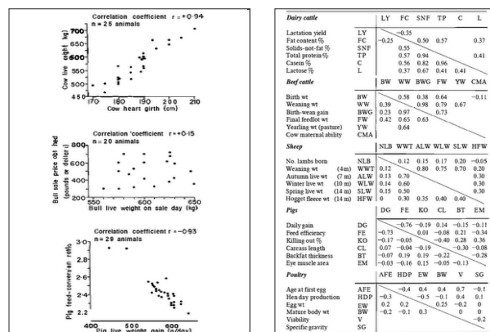
- ☒ Direkcionální
- ☒ Stabilizační
- ☒ Disruptivní



Korelace mezi znaky



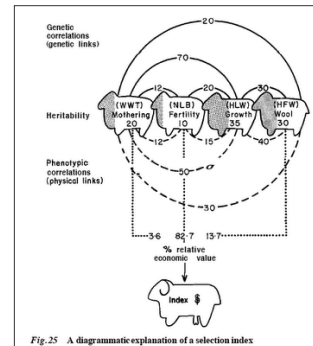
RELATIONSHIPS BETWEEN TRAITS



Selekce na více znaků

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

Selekční index



Selekční indexy

Table 9 Features of a selection index for sheep

Trait	Predicted average genetic gain	Relative Economic Value (REV)	Contribution to economic response (percentage)
	(1)	(2)	(3)
No. lambs born (NLB)	0.05 lambs	554	65
Weaning wt (WWT)	0.5 kg	24	28
Hogget live wt (HLW)	1.2 kg	0	0
Hogget fleece wt (HFW)	0.03 kg	82	7

Selekce

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

Genotypová selekce

Nutnost odhadu plemenné hodnoty

Identifikace genu

- ☒ Hybridologická analýza
- ☒ Molekulární analýza
- ☒ Analýza *in silico*

ODHAD PLEMENNÉ HODNOTY

- ☒ Podle příbuzenstva
- ☒ Podle markerů

ODHAD PLEMENNÉ HODNOTY

- ☒ Podle příbuzenstva
- ☒ Podle markerů

PH podle příbuzenstva

- ☒ Vlastní užitkovost
- ☒ Předkové a kolaterální příbuzní
- ☒ Potomci

PH podle potomků

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

ODHAD PLEMENNÉ HODNOTY

- ☒ Podle potomků
- ☒ Podle markerů

Identifikace molekulárního markeru

- ☒ Cílená analýza
- ☒ Celogenomová analýza

Identifikace genů - markerů pro zdraví a užítkovost

☒ **Redukcionismus**

vs.

☒ **Holismus**

Holismus v biologii a genetice

„OMIKY“

Relative Perspective (Field of Corn)



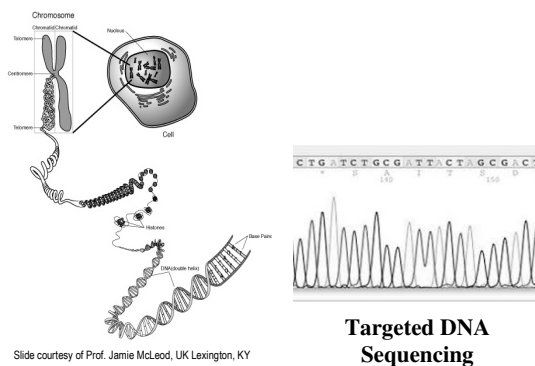
Slide courtesy of Prof. Jamie McLeod, UK Lexington

Relative Perspective (Field of Corn)



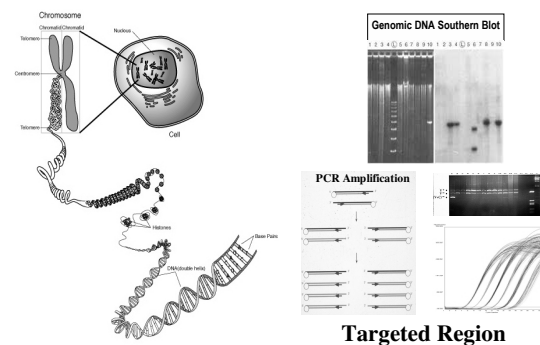
Slide courtesy of Prof. Jamie McLeod, UK Lexington

Relative Perspective (Equine Genome)



Slide courtesy of Prof. Jamie McLeod, UK Lexington, KY

Relative Perspective (Equine Genome)



Slide courtesy of Prof. Jamie McLeod, UK Lexington, KY

Relative Perspective (Equine Genome)

Chromosome
Chromatid/Chromatid
Nucleolus
Nucleus
Cell

Chromosome Analysis

Slide courtesy of Prof. Jamie McLeod, UK Lexington, KY
Images courtesy of Dr. Teri Lear

Relative Perspective (Equine Genome)

Chromosome
Chromatid/Chromatid
Nucleolus
Nucleus
Cell

Whole Genome Analysis

Slide courtesy of Prof. Jamie McLeod, UK Lexington, KY

Relative Perspective (Equine Genome)

Chromosome
Chromatid/Chromatid
Nucleolus
Nucleus
Cell

Whole Genome Analysis

Slide courtesy of Prof. Jamie McLeod, UK Lexington, KY

Gene discovery

GWAS

→

QTL or GWAS

→

Expression profiling

→

Excise or genome editing

→

Scrapie Cell Assay

Knockout

Transgenic

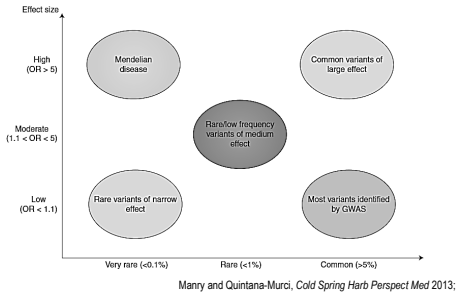
Genome-wide approaches

- Simple traits (coat color, disease...)
- Complex traits (production, disease, predisposition to disease.....)

Identifikace molekulárního markeru

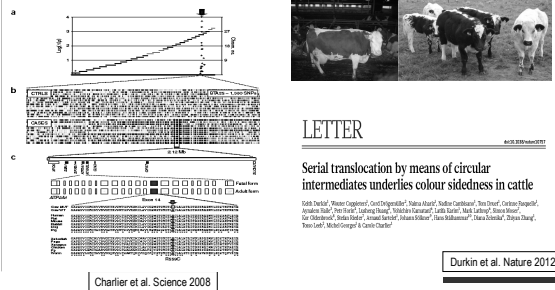
- ☒ **Cílená analýza**
- ☒ **Celogenomová analýza**

Frequency of variants and their effects in the framework of genome-wide association studies based on genotyping by NGS



Simple traits: search for causative mutations

High throughput methods – next generation sequencing

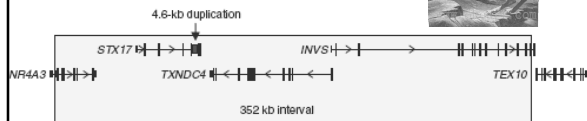


Simple traits are not always simple

Nature Genetics

A cis-acting regulatory mutation causes premature hair greying and susceptibility to melanoma in the horse

Geoff Hovav, Philipp A. Anzures, Anna C. C. et al.



Greying and melanoma



- Old Kladruber horse
- the same mutation
- markers associated with melanoma (*greying, IR gene SNPs, msats*) explain additional variation

Fulus et al., Tissue Antigen 2013

Identifikace molekulárního markeru

- ☒ Cílená analýza
- ☒ Celogenomová analýza

GENOMIKA A PROTEOMIKA

Systematická a komplexní analýza genomu a proteomu

Geny zdraví a nemoci

Genomika a postgenomika

Postgenomická éra

Období, kdy jsou známy kompletní sekvence genomů významných organismů (lidský genom 2001)
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genomes/>

Genom domácích zvířat

- Struktura
- Variabilita
- Funkce
- Využití

METODICKÝ POTENCIÁL

Genom

**Sekvenace
PCR
SNP
EST**

Transkriptom

**RT-PCR
Microarrays
SAGE**

Proteom

**2D, MS
3D
Arrays**

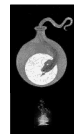
Strukturní genomika

- Celogenomové sekvence

<http://www.ensembl.org/>

Kompletní sekvence genomů

```
1atgtgcccgc cgcgcccct cctctgtg gccatctgg tctctctaaa ccacctggac  
61 caccctagtt tggccaggaa cctcccaca gccacaccag gcccaggaat  
gttccagtg 121 ctaaccact ccaaaaaact gctgaggacc gtcagcaaca  
cgcttcagaa ggccaaggcaa 181 accctagaat tctactctg cactctgaa  
gagatcgtac atgaggatat caaaaaagac 241 aagagcagca ccgtggcggc  
ctgcctccc ctggaactg cccgaacga gattgctctg 301 gctccagag  
agatctctt cataactaact gggagttgcc tgacccccg aaaggcctt 361  
tctatgata cgcctgtcct tagcagcacc tatgaggact tgaagatgta ccagtgag  
421 tcaaggcca tgaatccaa gctgtgata gatcctcaga gccagatctt  
totggatgag 481 aacatgctga cagccallga caagctgat caggccctga  
actcaacag tgagactgtg 541 ccacaaaagc cctccctgta aggactggat  
tttataaaa ctaaaagcaa gctctgcatc 601 ctcttcag ccttcagaat  
ccgcccagtg accatacaaca ggalgatggg ctactgaaat 661 gctcttaa
```



Strukturní a funkční anotace genomu

Genom domácích zvířat

- **Struktura**
- **Variabilita**
- **Funkce**
- **Využití**

Příklad: variabilita koňského genomu

The September 2007 *Equus caballus* draft assembly EquCab2 (UCSC version equCab2) produced by The Broad Institute: <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway?hgsid=141394813&clade=mammal&org=Horse&db=0>

- Coverage: 6.8x (7.3x)
- Genome size: 2.67 GB (2.40 GB)
- SNP rate: ~1/1500 (~1/1700)
- Anchored: 96% (98%)
- 46% repetitive (SINES, LINES), but not duplicated
- Current gene set: 20,322 protein coding genes
- 15,027 one-to-one orthologous to human
- 87% of the 18,039 human overlapping genes predicted by ENSEMBL were confirmed

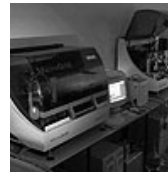
Wade et al. Science 2009

Variabilita genomu

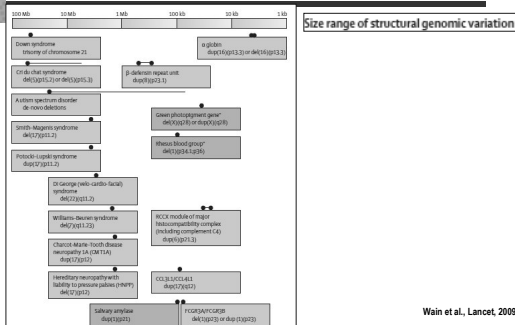
- **SNP**
- **Repetice: msats**
- **CNV**

Single nucleotide polymorphisms (SNPs)

http://www.humgen.nl/SNP_databases.html



CNV – copy number variation



Využití znalosti kompletní sekvenční genomů

1. Identifikace genů a genových drah „in silico“
2. Komparativní genomika, význam modelů

Identifikace genu

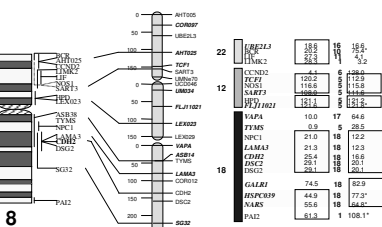
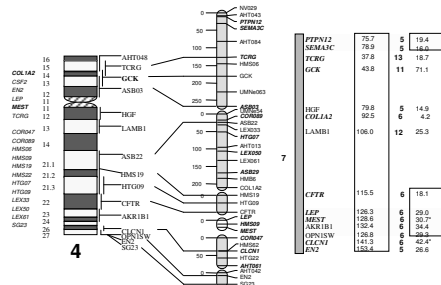
- Hybridologická analýza
- Molekulární analýza
- Analýza *in silico*

Využití znalosti kompletní sekvence genomů

1. Identifikace genů a genových drah „*in silico*“
2. Komparativní genomika, význam modelů

KOMPARATIVNÍ GENOMIKA

- Evoluce: *fylogeneze, speciace*
- Strukturní: *sekvenční podobnost, homologie, ortologie*
- Geny pro nemoci: *biomodely*



Myš jako model lidských onemocnění



- <http://www.cmhd.ca/databases/index.html>
- <http://www.informatics.jax.org/>
- <http://www.mouseclinic.de/>

Genom domácích zvirat

- **Struktura**
- **Variabilita**
- **Funkce**
- **Využití**

METODICKÝ POTENCIÁL

Genom

Sekvence
PCR
SNP
EST

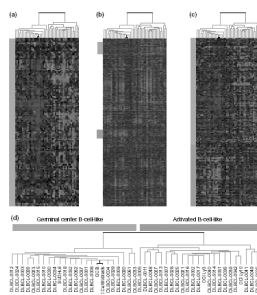
Transkriptom

RT-PCR
Microarrays
SAGE

Proteom

2D, MS
3D
Arrays

cDNA microarrays



(Perou et al., 2000)

METODICKÝ POTENCIÁL

Genom

Sekvence
PCR
SNP
EST

Transkriptom

RT-PCR
Microarrays
SAGE

Proteom

2D, MS
3D
Arrays

PROTEOMIKA

**Studium proteinů exprimovaných v
buňce**



Genom domácích zvirat

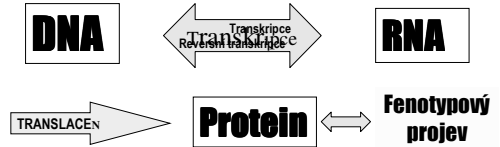
- **Struktura**
- **Variabilita**
- **Funkce**
- **Využití**

Využití genomiky

- Celogenomový přístup
- Kandidátní geny

Molekulární disekce komplexních znaků

OD FENOTYPU KE GENOTYPU



OD GENOTYPU K FENOTYPU

Molekulární disekce komplexních znaků

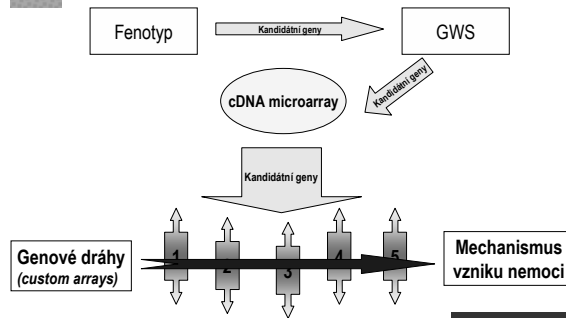
1. Fenotypizace
2. Genome wide association study (GWAS)
3. Analýza genové exprese: RNA, proteiny
4. Analýza drah (pathway analysis)

GWAS

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

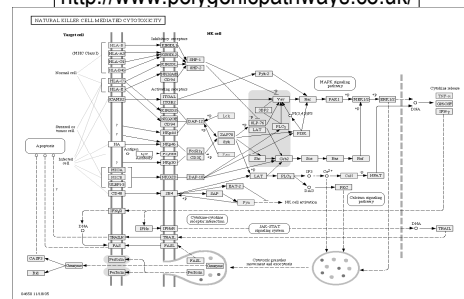
➔ Analýza funkce identifikovaných genů

Molekulární disekce komplexních znaků



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, TGFBI, 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, ICAM1, MEF2A, MTHFR, FPGS2, TLR4

Genes associated with both atherosclerosis/hypercholesterolaemia and Alzheimer's

Genomika v chovu zvířat

- Molecular breeding value (MBV)
- Parentita, dohledatelnost
- Monogenní dědičná onemocnění
- Komplexní nemoci a genetická predispozice

Využití genomiky

- Celogenomový přístup
- Kandidátní geny

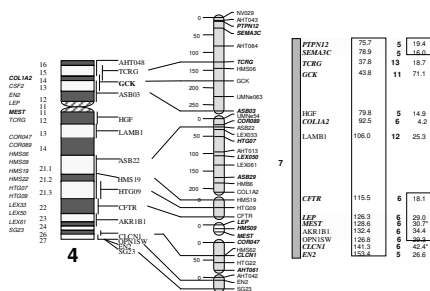
STRUKTURNÍ GENOMIKA

- ☒ Mapy fyzické
- ☒ Mapy genetické
- ☒ Mapy cytologické

Mapy integrované

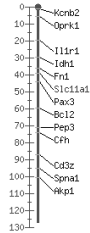
Mapy cytologické

- ☒ 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.Guette](#), [B.Weiss](#)

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

(several databases referenced in Horsemap (to update...))

Other Equine Genome Ressources

Genome Sequencing
Genome Sequencing in Equine cells (Japan)
Catalog of equine genes of interest in equine genetics and reproduction (IAS, USA)
Genome Sequencing (USA)
Laboratory for Genomics and Phenomics (UGA - US - Horse ESTs)

Kandidátní geny ovlivňující užitek - příklady

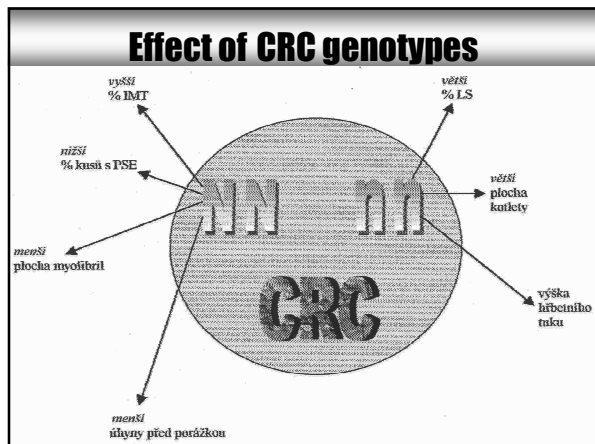
- skot: kappa-kasein
- prase: ESR, RN, myostatin
- ovce: Boorola

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



APLIKACE VE ŠLECHTĚNÍ

- ☒ MAS: Zpřesnění odhadu plemenné hodnoty, MBV, EBV
- ☒ Genomická selekce: Odhad plemenné hodnoty na základě SNP chipů

ŠLECHTĚNÍ

- ☒ Selektce
- ☒ 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

- Zušlechťovací 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
