



2001-2002

תקופת המחקר:

364-0156-02

קוד מחקר:

Subject: APPLICATION OF INTEGRATED BREEDING INDEX WITH GENETIC MARKERS FOR INCREASED GENETIC IMPROVEMENT IN CATTLE.

Principal investigator: RON MICHAEL

Cooperative investigator: WELLER JOEL IRA

Institute: Agricultural Research Organization (A.R.O.)

שם המחקר: יישום אינדקס טיפוח משולב בסמנים להשאת ההתקדמות הגנטית בבקר

חוקר ראשי: מיכאל רון

חוקרים שותפים: יהודה ולר

מוסד: מינהל המחקר החקלאי, ת.ד. 6 בית דגן 50250

תקציר

הושלמה סריקת הגנום של בקר לחלב בישראל לגנים המשפיעים על תשע תכונות כלכליות; ק"ג חלב, ק"ג שומן, ק"ג חלבון, % שומן % חלבון, ספירת תאים סומאטיים (סת"ס), פוריות נקבית, ואינדקס הטיפוח הישראלי (PD00). נקבעו גנוטיפים ל-5949 פרות, בנות 11 פרים, עבור 73 סמנים גנטיים מיקרוסטליטים. על כל אחד מ-29 האוטוזומים של בקר היה לפחות סמן אחד. ע"י השוואת הגנוטיפים של הבנות והאבות, על פי הרישום בספר-העדר, קבעו ש-688 פרות (11.6%) לא היו בנות הפר הרשום. זיהוי אבהות מהווה כלי לבקרת איכות של פעולת המזריעים, האגודות להזרעה והמשקים. יש תרומה כלכלית משמעותית באימות קביעת אבהות בעתודות ובבנות פרים צעירים.

התקבלו 84 השפעות מובהקות ברמה של 5%, בהן 14 השפעות עבור ק"ג חלב ואחוז שומן, ועשר עבור PD00. ההשפעות החזקות על PD00 היו בכרומוזומים 2, 3, 6, 7 ו-14 ועל חלבון בכרומוזומים 2 ו-7. בכרומוזומים 2, 6, 7, 14, ו-27 נקבעו גנוטיפים לסמנים נוספים במשפחות עם השפעות מובהקות וביצענו "מיפוי לפי מקטעים" (Interval mapping) לקביעת תחום המקטע הכרומוזומלי הנושא את הגן. מיפוי עדין בכרומוזום 14 הראה שהסמן ILSTS039, הקרוב מאד לצנטרומר, נמצא בתאחיזה חזקה לגן המשפיע על תנובת חלב וריכוז שומן וחלבון בבנות הפרים גנדי וטבע. בכרומוזום 15 בעכבר, ההומולוגי לכרומוזום 14 בבקר, ממוקם הגן DGAT, המעורב במטבוליזם של שומנים ויצור חלב בעכברות. נבדקו 411 פרים עבור הפולימורפיזם בגן הזה, ונמצאו השפעות חזקות על תכונות יבול חלב ושומן. ע"י מיפוי עדין צמצמנו את רווח האמינות למיקום הגן הכמותי המשפיע על אחוז חלבון בכרומוזום 6 לארבע יחידות מיפוי, קרוב לאמצע הכרומוזום. הגן מתפצל בפרים מפי וגולית. אנליזה של אוכלוסיית הפרים הראתה שייתכן שמתפצלים שני גנים, אחד שמשפיע על חלב, והשני שמשפיע על ק"ג חלבון בשומן.

פיתחנו שיטה לא פולשנית לאיסוף תאי נרתיק של פרות, הנוחה לדוגם ולאנליזה גנטית ממוכנת במעבדה. שיטה זו אפשרה זיהוי אבהות וקביעה של הגן DGAT ב-253 פרות עתודות. החל משנת 2003 ישולב מידע גני באינדקס הטיפוח הישראלי של פרות ופרים.

- רון, מ., ד. קליגר, א. פלדמסר, א. סרוסי, א. עזרא, ו-י. ולר (2001) מיפוי גנים לתכונות ייצור על כרומוזום 6 בבקר. *משק הבקר והחלב* 291; 11-7.
- רון, מ., א. פלדמסר, מ. גוליק, א. תגר-כהן, ד. קליגר, ו. רייס, ר. דומוחובסקי, א. סרוסי, א. עזרא, ו-י. ולר (2001) סיכום סריקת הגנום של בקר לחלב בישראל. *משק הבקר והחלב* 297; 17-9.
- Cohen, M., Serrousi, E., Ron, M., Reichenstein, M., Plis-Finarov, A., Shani, M., and Weller, J. I. (2002) Population-wide linkage disequilibrium between a SNP and a QTL affecting milk protein production on BTA6 in dairy cattle. *Proc. 7th World Cong. Genet. Appl. Livest. Prod.* Montpellier, France. 31; 51-54.
- Cohen, M., Serrousi, E., Ron, M., Reichenstein, M., Plis-Finarov, A., Shani, M., and Weller, J. I. (2002a) Population-wide linkage disequilibrium between a SNP and a QTL affecting milk protein production on BTA6 in dairy cattle. 28th Conference of the International Society for Animal Genetics, Germany.
- Feldmesser, E., Weller, J. I., Tager, I., Kliger, D., Golik, M., Analia, V., Ezra, E., and Ron, M. (2001) Analysis of factors affecting misidentification rate in paternity in the Israeli Holstein cattle. 13th Ruminant Science Conference p 73. Zichron Yakov, Israel.
- Golik, M., Ezra, E., Seroussi, E., Ron, M., and Weller, J. I. (2002) Identification of the gene on BTA14 affecting milk fat percent. 14th Ruminant Science Conference, Ashkelon, Israel.
- Golik, M., Seroussi, E., Weller, J. I., Ezra, E., and Ron, M. (2002) Population-wide analysis of a QTL affecting milk-fat production in the Israeli Holstein population. 28th Conference of the International Society for Animal Genetics, Germany.
- Israel, C. and Weller, J. I. (2002) Estimation of quantitative trait loci effects in dairy cattle populations. *J. Dairy Sci.* 85; 1285-1297.
- Ron, M., Domochofsky, R., Golik, M., Seroussi, E., Ezra, E., Shturman, C., and Weller, J. I. (2002) Marker-assisted selection and paternity identification of elite cows by genetic analysis of vaginal smears. 14th Ruminant Science Conference, Ashkelon, Israel.
- Ron, M., Domochofsky, R., Golik, M., Seroussi, E., Ezra, E., Shturman, C., and Weller, J. I. (2003) Analysis of vaginal swabs for paternity testing and marker-assisted selection in cattle. *J. Dairy Sci.* 86; (In press).

דו"ח לתכנית מחקר מספר 02-0156-364

יישום אינדקס טיפוח משולב בסמנים להשאת ההתקדמות הגנטית בבקר

Application of marker assisted selection in cattle for breeding and export

מוגש לקרן המדען הראשי במשרד החקלאות

ע"י

מיכה רון המחלקה לגנטיקה, המכון לבעלי חיים, מינהל המחקר החקלאי

יהודה ולר המחלקה לגנטיקה, המכון לבעלי חיים, מינהל המחקר החקלאי

Micha Ron, Department of Quantitative and Molecular Genetics, Institute of Animal Sciences, ARO, The Volcani Center, P. O. Box 6, Bet Dagan 50250.

E-mail: Micha@agri.huji.ac.il

Joel Ira Weller, Department of Quantitative and Molecular Genetics, Institute of Animal Sciences, ARO, The Volcani Center, P. O. Box 6, Bet Dagan 50250.

E-mail: Weller@agri.huji.ac.il

מרץ 2003

אדר ב' תשס"ג

הממצאים בדו"ח זה הנם תוצאות ניסויים.

הניסויים מהווים המלצות לחקלאים: כן/לא מחק את המיותר*

חתימת החוקר 24.3.03/2

*

תקציר

הושלמה סריקת הגנום של בקר לחלב בישראל לגנים המשפיעים על תשע תכונות כלכליות; ק"ג חלב, ק"ג שומן, ק"ג חלבון, % שומן % חלבון, ספירת תאים סומאטיים (סת"ס), פוריות נקבית, ואינדקס הטיפוח הישראלי (PD00). נקבעו גנוטיפים ל-5949 פרות, בנות 11 פרים, עבור 73 סמנים גנטיים מיקרוסטליטים. על כל אחד מ-29 האוטוזומים של בקר היה לפחות סמן אחד. ע"י השוואת הגנוטיפים של הבנות והאבות, על פי הרישום בספר-העדר, קבענו ש-688 פרות (11.6%) לא היו בנות הפר הרשום. זיהוי אבהות מהווה כלי לבקרת איכות של פעולת המזריעים, האגודות להזרעה והמשקים. יש תרומה כלכלית משמעותית באימות קביעת אבהות בעתודות ובבנות פרים צעירים.

התקבלו 84 השפעות מובהקות ברמה של 5%, בהן 14 השפעות עבור ק"ג חלב ואחוז שומן, ועשר עבור PD00. ההשפעות החזקות על PD00 היו בכרומוזומים 2, 3, 6, ו-7 ועל חלבון בכרומוזומים 2 ו-7. בכרומוזומים 2, 6, 7, 14, ו-27 נקבעו גנוטיפים לסמנים נוספים במשפחות עם השפעות מובהקות וביצענו "מיפוי לפי מקטעים" (Interval mapping) לקביעת תחום המקטע הכרומוזומלי הנושא את הגן. מיפוי עדין בכרומוזום 14 הראה שהסמן ILSTS039, הקרוב מאד לצנטרומר, נמצא בתאחיזה חזקה לגן המשפיע על תנובת חלב וריכוז שומן וחלבון בבנות הפרים גנדי וטבע. בכרומוזום 15 בעכבר, ההומולוגי לכרומוזום 14 בבקר, ממוקם הגן *DGAT*, המעורב במטבוליזם של שומנים ויצור חלב בעכברות. נבדקו 411 פרים עבור הפולימורפיזם בגן הזה, ונמצאו השפעות חזקות על תכונות יבול חלב ושומן. ע"י מיפוי עדין צמצמנו את רווח האמינות למיקום הגן הכמותי המשפיע על אחוז חלבון בכרומוזום 6 לארבע יחידות מיפוי, קרוב לאמצע הכרומוזום. הגן מתפצל בפריס מפי וגולית. אנליזה של אוכלוסיית הפרים הראתה שייתכן שמתפצלים שני גנים, אחד שמשפיע על חלב, והשני שמשפיע על ק"ג חלבון בשומן. פיתחנו שיטה לא פולשנית לאיסוף תאי נרתיק של פרות, הנוחה לדוגם ולאנליזה גנטית ממוכנת במעבדה. שיטה זו אפשרה זיהוי אבהות וקביעה של הגן *DGAT* ב-253 פרות עתודות. החל משנת 2003 ישולב מידע גני באינדקס הטיפוח הישראלי של פרות ופריס.

רשימת פרסומים

רון, מ., ד. קליגר, א. פלדמסר, א. סרוסי, א. עזרא, ו-י. ולר (2001) מיפוי גנים לתכונות ייצור על כרומוזום 6 בבקר. *משק הבקר והחלב* 291; 7-11.
רון, מ., א. פלדמסר, מ. גוליק, א. תגר-כהן, ד. קליגר, ו. רייס, ר. דומוחובסקי, א. סרוסי, א. עזרא, ו-י. ולר (2001) סיכום סריקת הגנום של בקר לחלב בישראל. *משק הבקר והחלב* 297; 9-17.

Cohen, M., Serrousi, E., Ron, M., Reichenstein, M., Plis-Finarov, A., Shani, M., and Weller, J. I. (2002) Population-wide linkage disequilibrium between a SNP and a QTL affecting

- milk protein production on BTA6 in dairy cattle. *Proc. 7th World Cong. Genet. Appl. Livest. Prod.* Montpellier, France. 31; 51-54.
- Cohen, M., Serrousi, E., Ron, M., Reichenstein, M., Plis-Finarov, A., Shani, M., and Weller, J. I. (2002a) Population-wide linkage disequilibrium between a SNP and a QTL affecting milk protein production on BTA6 in dairy cattle. 28th Conference of the International Society for Animal Genetics, Germany.
- Feldmesser, E., Weller, J. I., Tager, I., Kliger, D., Golik, M., Analia, V., Ezra, E., and Ron, M. (2001) Analysis of factors affecting misidentification rate in paternity in the Israeli Holstein cattle. 13th Ruminant Science Conference p 73. Zichron Yakov, Israel.
- Golik, M., Ezra, E., Seroussi, E., Ron, M., and Weller, J. I. (2002) Identification of the gene on BTA14 affecting milk fat percent. 14th Ruminant Science Conference, Ashkelon, Israel.
- Golik, M., Seroussi, E., Weller, J. I., Ezra, E., and Ron, M. (2002) Population-wide analysis of a QTL affecting milk-fat production in the Israeli Holstein population. 28th Conference of the International Society for Animal Genetics, Germany.
- Israel, C. and Weller, J. I. (2002) Estimation of quantitative trait loci effects in dairy cattle populations. *J. Dairy Sci.* 85; 1285-1297.
- Ron, M., Domochofsky, R., Golik, M., Seroussi, E., Ezra, E., Shturman, C., and Weller, J. I. (2002) Marker-assisted selection and paternity identification of elite cows by genetic analysis of vaginal smears. 14th Ruminant Science Conference, Ashkelon, Israel.
- Ron, M., Domochofsky, R., Golik, M., Seroussi, E., Ezra, E., Shturman, C., and Weller, J. I. (2003) Analysis of vaginal swabs for paternity testing and marker-assisted selection in cattle. *J. Dairy Sci.* 86; (In press).
- Ron, M., Kliger, D., Feldmesser, E., Seroussi, E., Ezra, E., and Weller, J. I. (2001) Multiple QTL analysis of bovine chromosome 6 in the Israeli Holstein population by a daughter design. *Genetics* 159; 727-735.
- Weller, J. I., Feldmesser, E., Tager, I., Kliger, D., Golik, M., Analia, V., Domochofski, R., Ezra, E., and Ron, M. (2001) Identification of genes in cattle affecting selection index and additional traits - mapping and verification. 13th Ruminant Science Conference p 77. Zichron Yakov, Israel.
- Weller, J. I., Feldmesser, E., Domochofski, R., Kliger, D., Tager, I., Golik, M., Reis, A., Seroussi, E., Ezra, E., and Ron, M. (2002) Complete genome-scan in the Israeli Holstein population for genes affecting economical traits using a daughter-design. 14th Ruminant Science Conference, Ashkelon, Israel.

- Weller, J. I., Golik, M., Feldmesser, E., Ezra, E., Serroussi, E., and Ron, M. (2002) Population-wide analysis of a QTL affecting milk-fat production in the Israeli Holstein population. Plant and Animal Genome X conference, San Diego, CA, USA. P569
- Weller, J. I., Golik, M., Serroussi, E., Ezra, E., and Ron, M. (2003) Population-wide analysis of a QTL affecting milk-fat production in the Israeli Holstein population. *J. Dairy Sci.* 86; (In press).
- Weller, J. I., Weller, H., Kliger, D., and Ron, M. (2002) Estimation of quantitative trait locus allele frequency via a modified granddaughter design. *Genetics* 162; 841-849.

מבוא

סלקציה ברמה של זירמה/עובר/פרט למספר רב של גנים המשפיעים על הייצור היא בעלת ערך רב לעומת המוצר הקיים בשוק הגנטי העולמי. כיום לא קיימת שיטה יעילה המשלבת מידע על גנים בודדים עם מידע כמותי על הייצור. מטרת המחקר היא לפתח כלים וסטנדרטים ליישום אופטימלי של מידע גני ופוליגני שיביא להתקדמות גנטית מרבית.

סיימנו את סריקת גנום הבקר הישראלי לגנים המשפיעים על תשע תכונות כלכליות; ק"ג חלב, ק"ג שומן, ק"ג חלבון, % שומן % חלבון, ספירת תאים סומאטיים (סת"ס), פוריות נקבית, ואינדקס הטיפוח הישראלי (PD00). נקבעה המוטציה האחראית להשפעה על ריכוז שומן בכרומוזום 14, התקדמנו במיפוי עדין של הגן המשפיע על ריכוז חלבון בכרומוזום 6 ואנחנו מתחילים בשילוב מידע גני באינדקס הטיפוח. פיתחנו שיטה לאיסוף תאי נרתיק של פרות הנוחה לדוגם, ולאנליזה גנטית ממוכנת במעבדה.

תוצאות המחקר

סריקת הגנום

73 המיקרוסטליטים נבדקו בשש מערכות, בהן הורצו מ-10 ועד 15 סמנים בו-זמנית. על כל אחד מ-29 האוטוזומים של בקר היה לפחות סמן אחד. כרומוזומי המין לא נבדקו בסריקה הגנומית. המרחק המירבי בין סמנים היה 53 יחידות מפה גנטיות (י"ח), והמרחק המירבי בין סמן

וקצה הכרומוזום היה 50 י"ח. מספרי הפרות והגנוטיפים שנקבעו עבור כל מערכות הסמנים מופיעים בטבלה 1. בממוצע נבדקו 3010 פרות עבור כל מערכת סמנים, וסה"כ היו 163,733 גנוטיפים תקינים מתוך 219,685 גנוטיפים אפשריים. לכן, יעילות קביעת הגנוטיפים הייתה 75%.

טבלה 1. מספרי הפרות והגנוטיפים שנקבעו לפי

מערכות הסמנים.

| מספר מערכת סמנים | פרות למערכת | סמנים*פרות | גנוטיפים תקינים |
|------------------|-------------|------------|-----------------|
| 1 | 15 | 2629 | 31,555 |
| 2 | 10 | 2487 | 22,222 |
| 3 | 11 | 3317 | 28,577 |
| 4 | 14 | 3229 | 27,531 |
| 5 | 12 | 3287 | 31,055 |
| 6 | 11 | 3113 | 22,793 |
| סה"כ | 73 | 3010 | 163,733 |
| | | 219,685 | |

טבלה 2. מספר פרות עם אומדני תורשה וגנוטיפים לפי בתי אב

| הפר | מספר בנות |
|-------|-----------|
| מפי | 682 |
| גנדי | 419 |
| פלור | 515 |
| בוטח | 693 |
| פצפון | 509 |
| גולית | 240 |
| סיר | 502 |
| סינבד | 422 |
| טבע | 595 |
| שנף | 334 |
| סקורר | 310 |
| סה"כ | 5221 |

נקבעו גנוטיפים ל-5949 פרות, בנות 11 פרים, עבור 73 סמנים גנטיים מיקרוסטיליטים. פרות נדגמו מיישובי הצפון ועד הנגב. יישובי הערבה בה מתבצעת הזרעה עצמית לא נדגמו. ע"י השוואת הגנוטיפים של הבנות והאבות, על פי הרישום בספר-העדר, קבענו ש-688 פרות (11.6%) לא היו בנות הפר הרשום. פרות אלו נגרעו מהאנליזה של חיפוש גנים. לעוד 40 פרות לא היו אומדני תורשה לתכונות יכול חלב. לכן, קובץ הנתונים לאיתור גנים כלל רשומות על 5221 פרות. מספר הפרות בניתוח לפי בתי אב מופיע בטבלה 2.

ניתוח הגורמים המשפיעים על שיעור הטעות בקביעת

אבהות

אומדן מהימן של פרמטרים גנטיים באוכלוסיה והערכות גנטיות של פרים ופרות מותנה בזיהוי נכון של אבהות באוכלוסיה. באמצעות הדמיה נמצא שעשרה אחוז טעות בקביעת הורות מקטינים את ההתקדמות הגנטית ב-4.3% (Israel and Weller 2000, *J. Dairy Sci.* 83; 181-187). בעולם לא קיימים נתונים על שיעור הטעות האמיתי, וההערכות נעות בין 5 ל-40% על בסיס מדגמים קטנים של זיהוי אבהות. זיהוי אבהות מהווה כלי לבקרת איכות של פעולת המזריעים, האגודות להזרעה והמשקים.

אבהות נקבעת בספר-העדר על בסיס דיווחי הזרעה והמלטה של פרות. כתוצר לוואי של הסריקה הגנומית באמצעות סמנים גנטיים מתקבל זיהוי גנטי מדויק (99.9%) של הפרות הניתן להשוואה עם קביעת אבהות בספר-העדר. פרה שאינה מכילה אלל אבהי בשני סמנים או יותר נקבעת כלא-בת לפר הרשום. הדרישה של אי-התאמה בשני סמנים לפחות מונעת קביעה שגויה של "לא-בת" בגלל אי-דיוק בקביעת הגנוטיפ ואירוע נדיר של מוטציה בסמן גנטי.

כאמור, נמצאו 668 פרות עם קביעת אב שגויה (11.6%). שיעור הטעות נבדק באזורים גאוגרפיים שונים ומוצג בטבלה 3. השיעור הנמוך של טעות היה בעמק הירדן (5.3%) והגבוה בנגב (14.6%). נבדקו השפעות שנת הלידה של פרות על שיעור הטעות. הייתה ירידה של פי 2 בשיעור הטעות מ-14% ב-1991 ל-7.3% ב-1996. נראה שקביעת אבהות בספר העדר השתפרה עם הזמן.

טבלה 3: ממוצעי אזורים גאוגרפיים לשיעור הטעות בקביעת אבהות.

| אזור | מספר פרות | מספר לא-בנות | % לא-בנות |
|------------|-----------|--------------|-----------|
| הדר | 125 | 16 | 12.8 |
| עמק הירדן | 973 | 52 | 5.3 |
| עמק יזרעאל | 307 | 22 | 7.2 |
| נגב | 974 | 142 | 14.6 |
| רצועת החוף | 2098 | 225 | 10.7 |
| שאר ארץ | 1074 | 157 | 14.6 |

באנליזה של שיעור הטעות בין פרים נמצאו פרים בעלי ערכים סוטים; שנף וסקורר עם 7 ו-8 אחוז, לעומת גולית עם 21% טעות. כמו כן, נמצאו הבדלים משמעותיים בין האגודות להזרעה, משקים ומזריעים.

השפעות הסמנים על התכונות הכמותיות

טבלה 4. התפלגות ההשפעות

| המובהקות לפי תכונות | התכונות | מספר השפעות מובהקות |
|---------------------|---------|---------------------|
| ק"ג חלב | 14 | |
| ק"ג שומן | 9 | |
| ק"ג חלבון | 6 | |
| % שומן | 14 | |
| % חלבון | 11 | |
| סת"ס | 8 | |
| הישרדות | 8 | |
| פוריות | 4 | |
| PD00 | 10 | |
| סה"כ | 84 | |

השפעת כל סמן על כל אחת מתשע התכונות נבדקה ע"י ניתוח שונות של אומדני התורשה של הפרות, לפי מודל שכלל את השפעת האב והאלל האבהי מקונן בתוך בת-אב. עבור כל סמן נכללו בניתוח רק בנות של האבות שהיו הטרוזיגוטים לסמן הגנטי, ומהן רק פרות שניתן היה לקבוע את האלל של הסמן שהבת קבלה מהאב.

היו סה"כ 657 מבחנים סטטיסטיים (9 תכונות * 73 סמנים). התפלגות ההשפעות המובהקות ברמה של 5% לפי תכונות מופיעה בטבלה 4. עקב המספר העצום של המבחנים הסטטיסטיים, רמות מובהקות "רגילות" של 5% או

1% הן חסרות משמעות. לכן, המובהקות נקבעה לפי שיטת "שיעור הגילוי השקרי" (False discovery rate). מתוך 657 מבחנים צפוי שבמקרה יהיו כ-33 תוצאות מובהקות ברמה של 5%. אולם, בפועל התקבלו 84 השפעות מובהקות ברמה זו. לכן, ניתן להסיק שכ-60% מההשפעות "המובהקות" אכן מתייחסות להשפעות אמיתיות שמקורן בגנים מתפצלים. היות ונבדקו 73 סמנים עבור כל תכונה, צפויה הופעה מקרית של שלוש עד ארבע השפעות מובהקות ברמה של 5%. לפוריות נקבית נמצאו רק ארבע השפעות מובהקות ברמה של 5%, ולכולן היה שיעור מובהקות נמוך יחסית. לכן, ניתן להסיק שלא נמצאו השפעות אמיתיות לתכונה זו. לעומת זאת, המספר הגבוה ביותר של השפעות (14) התקבל לתכונות ק"ג חלב ואחוז שומן. כמו כן, נמצאו עשר השפעות מובהקות עבור PD00, וניתן להסיק שמתוכן שש השפעות הן אכן אמיתיות. ההשפעות המובהקות לפי כרומוזום מופיעים בציורים 1, 2, ו-3 עבור כל התכונות הכלכליות, להוציא פוריות נקבית. ציר המובהקות הוא אחד חלקי ההסתברות ממבחן F. היו השפעות מובהקות על כל הכרומוזומים, פרט לכרומוזומים 1, 17, ו-23. ההשפעות החזקות ביותר היו על אחוז שומן וחלבון בכרומוזומים 6 ו-14. לרוב הסמנים עם השפעה מובהקת על אחוז חלבון הייתה גם השפעה על אחוז שומן. ההשפעות החזקות על PD00 היו בכרומוזומים 2, 3, 6, ו-7. ההשפעות החזקות ביותר על חלבון היו בכרומוזומים 2 ו-7.

מיפוי לפי מקטעים

בכרומוזומים 2, 6, 7, 14, ו-27 נקבעו גנוטיפים לסמנים נוספים במשפחות עם השפעות מובהקות וביצענו "מיפוי לפי מקטעים" (Interval mapping). בכל האוטוזומים (כרומוזומי הגוף) של הבהר, הצנטרומר נמצא בקצה אחד של הכרומוזום, ומקום זה נקבע כמקום אפס על המפה. היו שלושה פרים הטרוזיגוטים לגן המתפצל בקצה כרומוזום 2; גנדי, בוטח, וסינבד. הגן הזה כנראה משפיע על כל תכונות יבול חלב וכן על אינדקס הטיפוח. נקבעו גנוטיפים לסמנים נוספים עבור בנות הפרים האלה. תוצאות המיפוי לפי מקטעים עבור בנות בוטח מופיעים בציור 4. מיקום הגן קרוב למקום 110 יחידות מיפוי (י"מ). ההשפעה החזקה ביותר בפר בוטח הייתה על ק"ג

חלבון, אך הייתה השפעה חזקה גם על אינדקס הטיפות. בפר סינבד ההשפעה החזקה ביותר הייתה על ק"ג שומן.

תוצאות המיפוי לפי מקטעים על כרומוזום 6 התפרסמו בכתב-עת *Genetics* וכן במשק הבקר והחלב (רון ושות' 2001, 2001a). הפרים מפי וגולית היו הטרוזיגוטים לגן העיקרי שמשפיע על אחוז חלבון, ונמצא קרוב מאוד לאמצע הכרומוזום. תוצאות המיפוי לפי מקטעים עבור הפרים מפי ובוטח מופיעים בציורים 5 ו-6, בהתאמה. רווח האמינות למיקום הגן הכמותי צומצם לארבע י"מ. הפר מפי היה הטרוזיגוט לגן נוסף קרוב בהתחלת הכרומוזום שמשפיע על ק"ג חלב שומן וחלבון. הפר בוטח היה הטרוזיגוט לגן שלישי הממוקם בסוף הכרומוזום ומשפיע בעיקר על תנובת חלב ו-1% שומן.

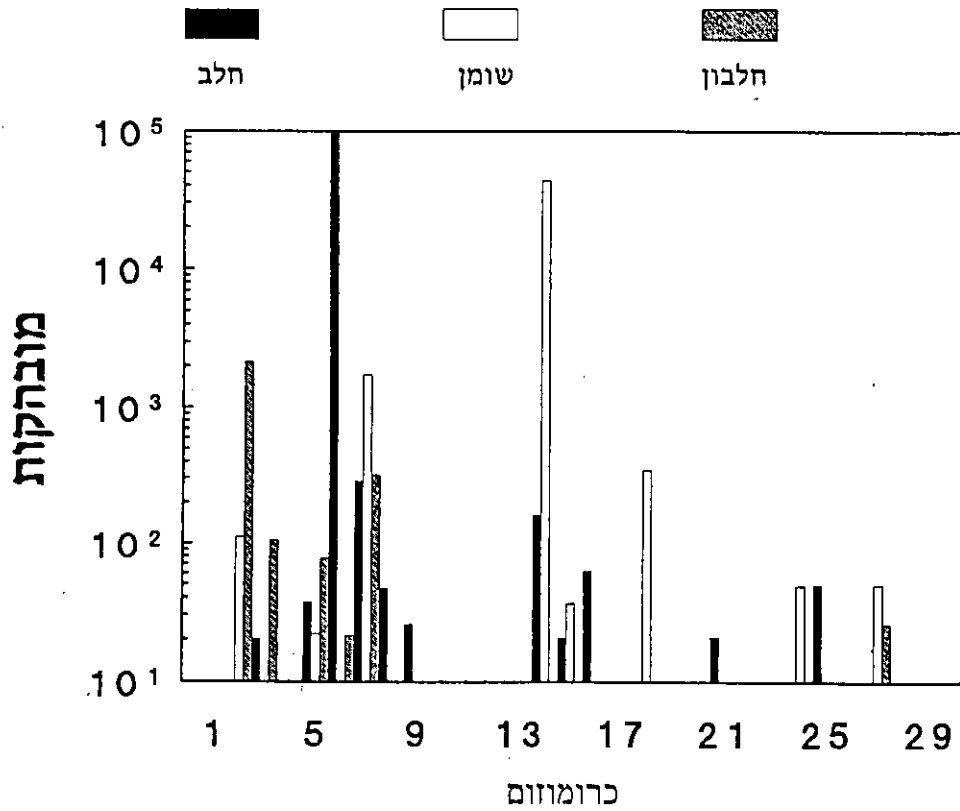
גם עבור הגן המתפלג בכרומוזום 7 היו שלושה פרים הטרוזיגוטים: פלור, בוטח, וסינבד. הגן המתפלג בכרומוזום 7 משפיע על תנובת חלב, שומן, חלבון, ואינדקס הטיפות. נקבעו גנוטיפים לסמנים נוספים עבור בנות פלור. תוצאות המיפוי לפי מקטעים מופיעות בציור 7. כנראה בנוסף לגן המשפיע על תכונות יבול חלב, הנמצא קרוב למקום 25 י"מ, יש גן שני מתפלג המשפיע על סת"ס והישרדות שנמצא קרוב למקום 50 י"מ.

תוצאות המיפוי לפי מקטעים של בנות טבע בכרומוזום 27 מופיעות בציור 8. ההשפעה החזקה ביותר הייתה על אחוז שומן קרוב להתחלת הכרומוזום, אך היו גם השפעות חזקות על יבול שומן וחלבון קרוב למקום 30 י"מ.

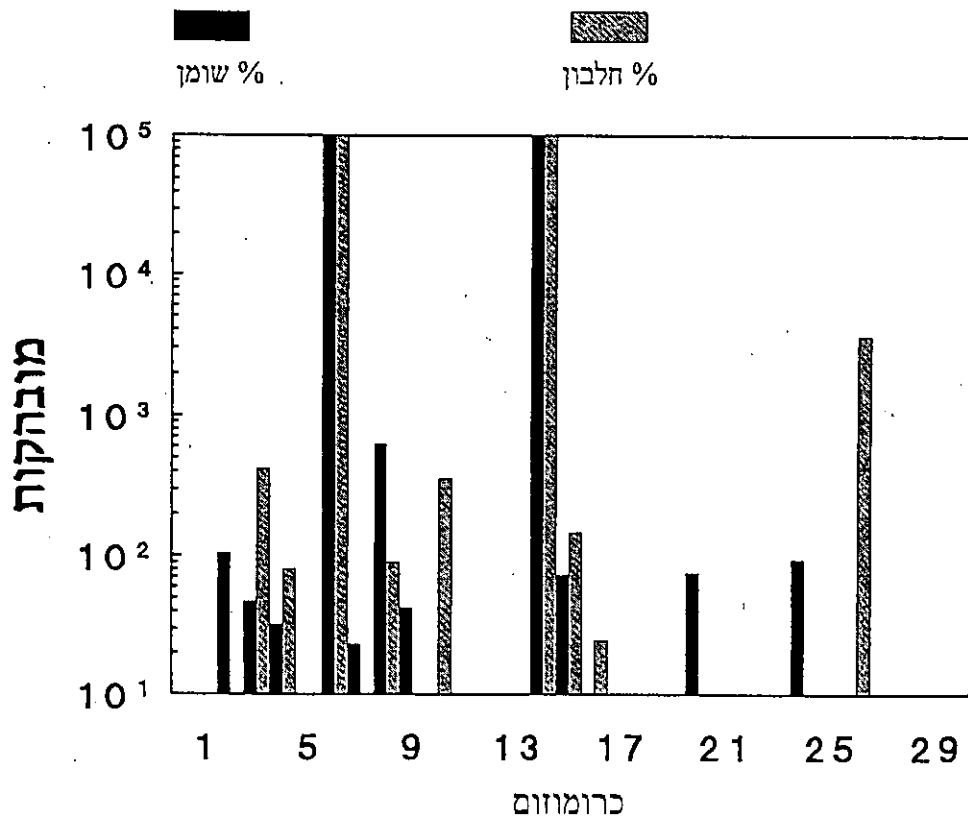
אפיון הגן הכמותי בכרומוזום 14

סמן CSSM66, הנמצא במרחק של 13 י"מ מהצנטרומר בכרומוזום 14, הראה השפעה חזקה על ק"ג חלב, ק"ג שומן, אחוז שומן ואחוז חלבון בבנות הפר גנדי. השפעות דומות נמצאו גם באוכלוסיות ארה"ב, הולנד, וגרמניה לפי ניתוח של "בתי סב". מיפוי עדין הראה שהסמן ILSTS039, הסמוך לצנטרומר, נמצא בתאחיזה חזקה עוד יותר לאותן תכונות. מובהקות ההשפעה עבור אחוז שומן בבנות גנדי הייתה 10^{-13} . בנוסף לפר גנדי, נמצאה השפעה דומה של סמן זה גם בבנות הפר טבע. בשני הפרים האלו, האלל באורך 225 זוגות בסיסים של הסמן ILSTS039 היה קשור לעליה של 0.1% שומן בחלב. כמו כן, אלל 225 קשור לירידה בק"ג חלב ועליה בק"ג שומן ואחוז חלבון. גם באוכלוסיית ארה"ב מצאנו שהאלל 225 היה קשור לעליה באחוז שומן.

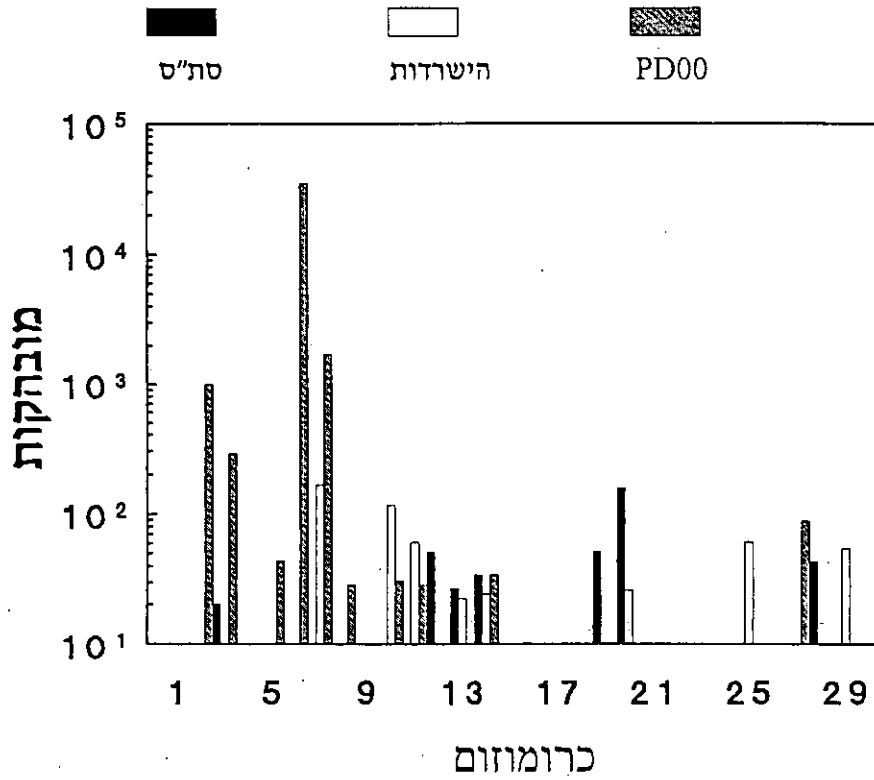
כדי לזהות את הגן המשפיע על אחוז שומן, נעשתה השוואה בין גנום עכבר, אדם ובקר ונמצא שבכרומוזום 15 בעכבר, ההומולוגי לכרומוזום 14 בבקר, ממוקם הגן *DGAT*, המעורב במטבוליזם של שומנים ויצור חלב בעכברות. בעזרת הרצף של *DGAT* בעכבר ובאדם אותרו Expressed Sequence Tags (EST) של בקר ונקבע רצף חלקי של הגן. קבלת רצף זה אפשרה תכנון תחלים ל-PCR, בידוד מקטעים פולימורפיים של הגן מפרטים שונים והשוואתם. התגלתה החלפת בסיסים CG בבסיסים AA בקודון של חומצה אמינית 232 בגן. החלפה זו מביאה לשינוי החומצה



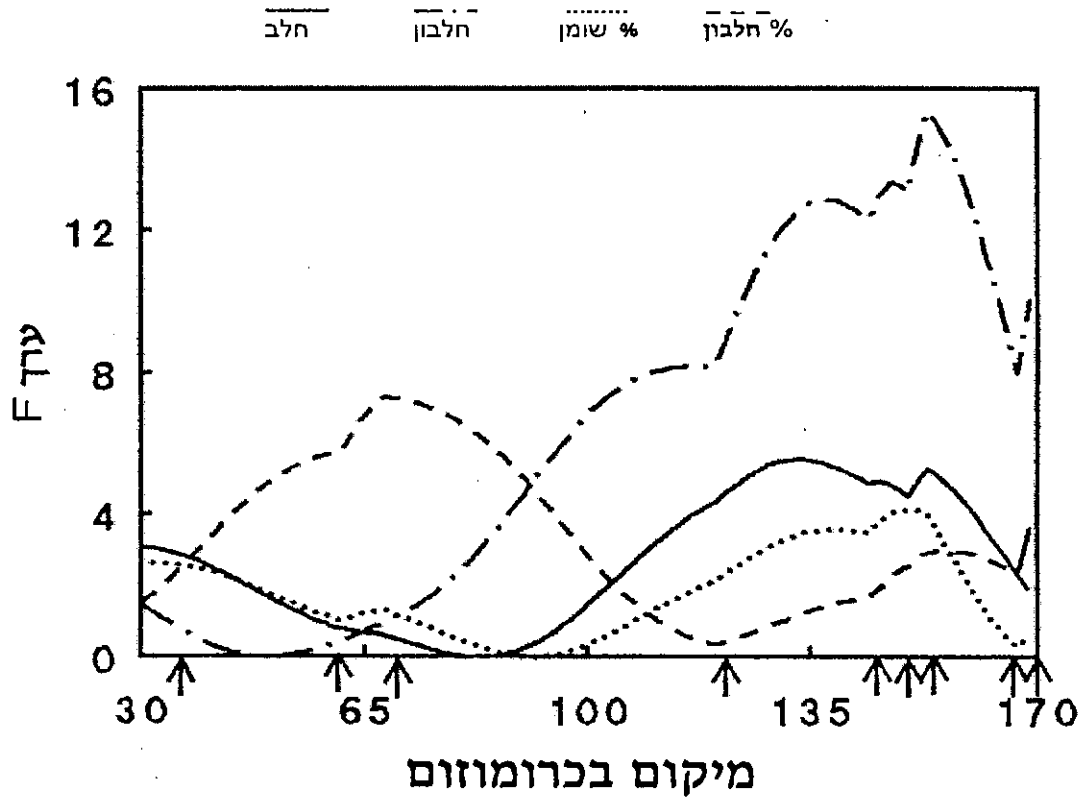
ציור 1. ההשפעות המובהקות על חלב, שומן וחלבון לפי כרומוזום.



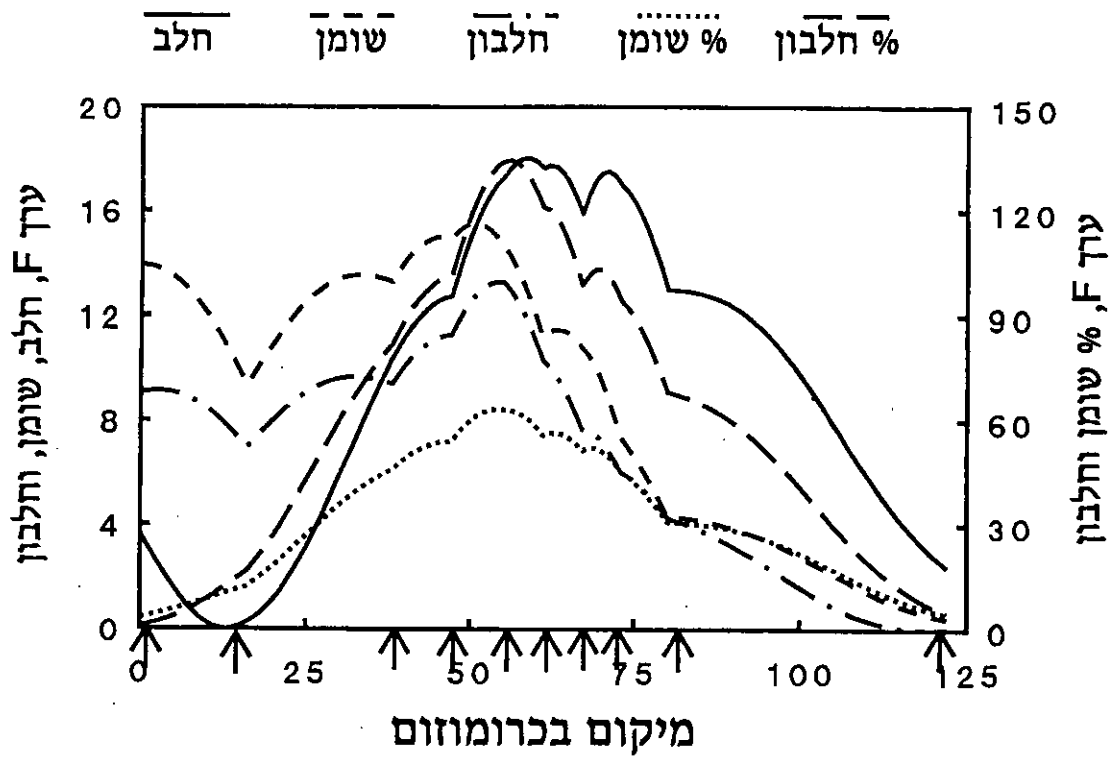
ציור 2. ההשפעות המובהקות על ריכוז שומן וחלבון לפי כרומוזום.



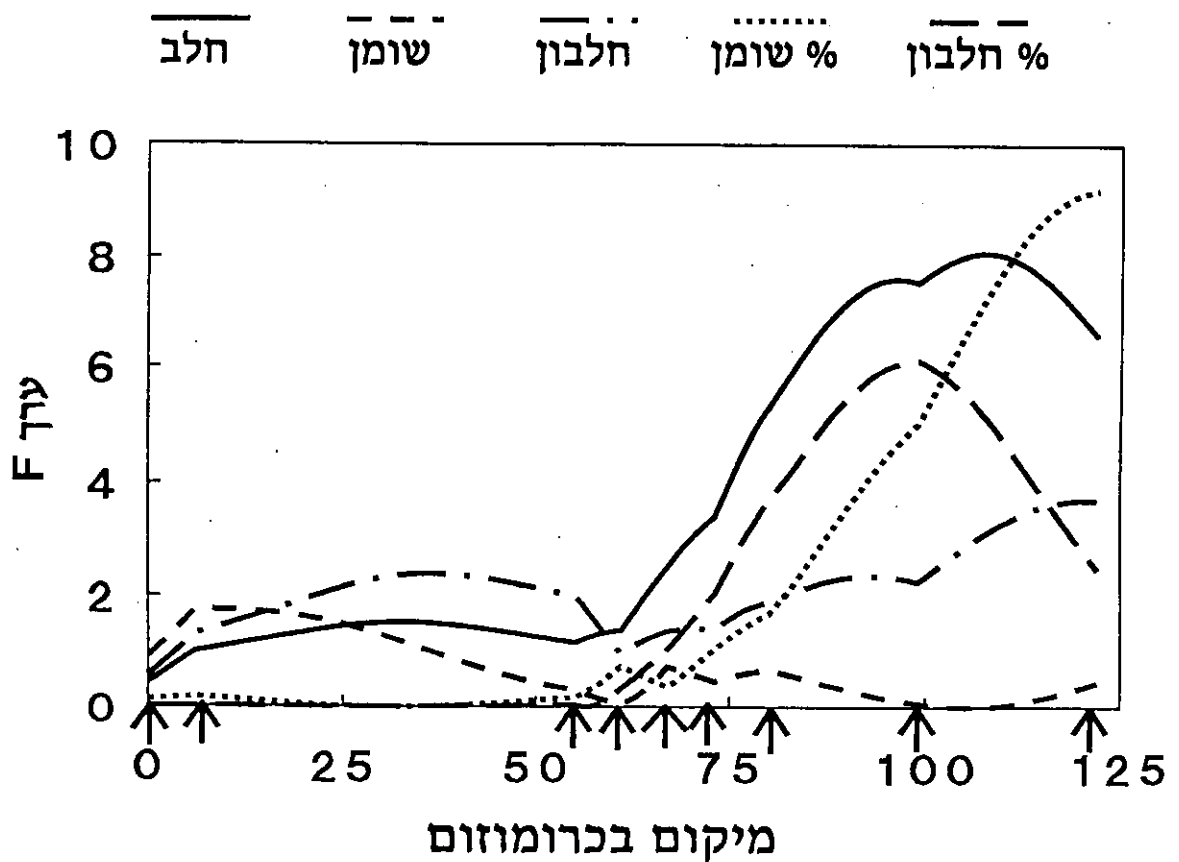
ציור 3. ההשפעות המובהקות על PD00, הישרדות, וסט"ס לפי כרומוזום.



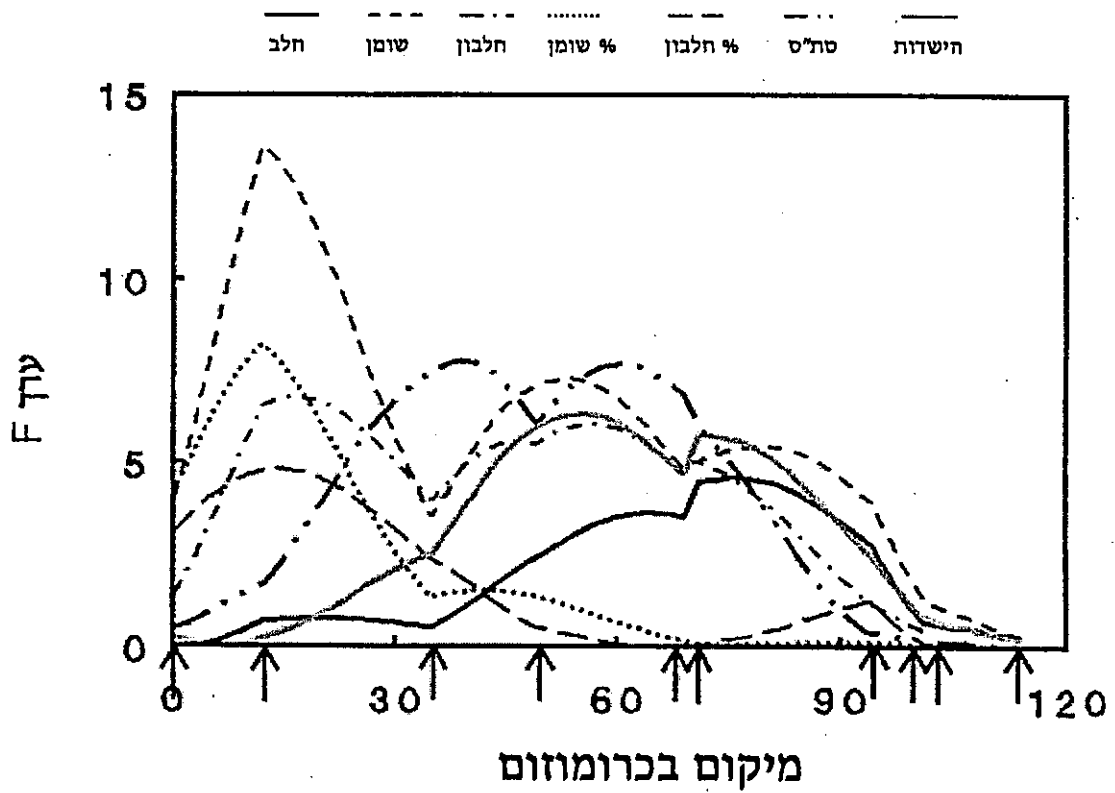
ציור 4. מיפוי לפי מקטעים של בנות בוטח בכרומוזום 2. מיקום הסמנים מסומן בחיצים.



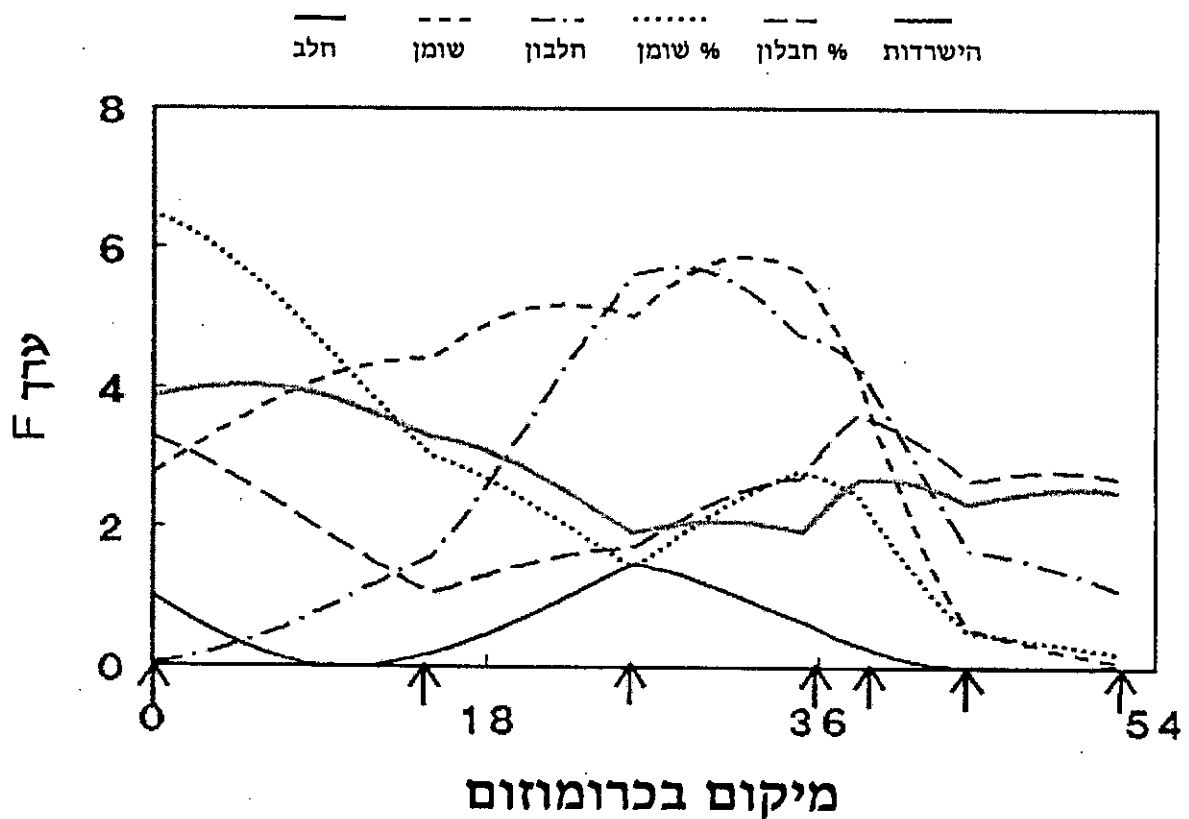
ציור 5. מיפוי לפי מקטעים של בנות מפי בכרומוזום 6. מיקום הסמנים מסומן בחיצים.



ציור 6. מיפוי לפי מקטעים של בנות בוטח בכרומוזום 6. מיקום הסמנים מסומן בחיצים.



ציור 7. מיפוי לפי מקטעים של בנות פלור בכרומוזום 7. מיקום הסמנים מסומן בחיצים.



ציור 8. מיפוי לפי מקטעים של בנות טבע בכרומוזום 27. מיקום הסמנים מסומן בחיצים.

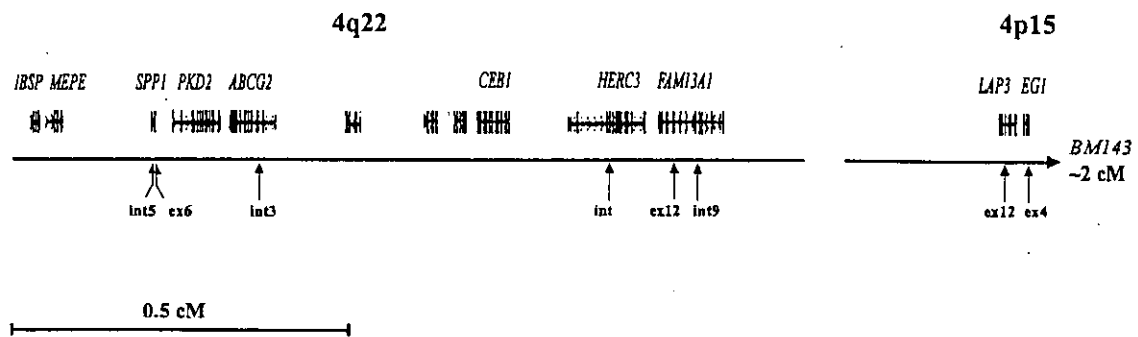
האמינית אלנין לליזין, והיא מועמדת להיות אחראית לעלייה באחוז השומן בחלב. נבדקו 411 פרים עבור הפולימורפיזם הזה. נמצאה השפעה תוספתית של 0.16% חלבון עבור כל העתק של האלל הנדיר. היו 91 פרים הטרוזיגוטים לאלל הנדיר של *DGAT*, ו-11 פרים הומוזיגוטים לאלל זה.

מיפוי עדין של הגן הכמותי בכרומוזום 6.

כאמור, רווח האמינות למיקום הגן הכמותי המתפלל בכרומוזום 6 בבנות מפי וגולית צומצם לארבע י"מ, קרוב לאמצע הכרומוזום. ע"י מיפוי השוואתי מול גנום האדם הצלחנו לאתר 15 גנים הנמצאים בתוך רווח האמינות של הגן הכמותי. הגנים האלה רשומים בטבלה 5 עם תיאור קצר על הידוע על כל גן. הקטע הכרומוזומלי האורתולוגי באדם מחולק לשני מקטעים בכרומוזום 4, ולכן מופיע בטבלה גם הסימון של המקטע הנושא כל קבוצת גנים (קבוצה סינטנית). אף אחד מהגנים האלה אינו קשור ישירות לחליבה. רק הגן *KIAA0914* בא לביטוי חזק יותר בעטין מאשר ברקמות אחרות (כהן ושות' 2002).

טבלה 5. הגנים הידועים באיזור הגן הכמותי בכרומוזום 6.

| קבוצה סינטנית באדם | תיאור הגן | הגן |
|--------------------------|--|---------------------|
| 4q21-22 | Integrin-binding sialo protein gene | <i>IBSP</i> |
| | Metrix cxtracellelar phosphoglycoprotein gene | <i>MEPE</i> |
| | Secreted phosphoprotein 1 gene | <i>SPP1</i> |
| | Polycystic kidney disease gene | <i>PKD2</i> |
| | Breast cancer resistance protein gene | <i>BCRP (ABCG2)</i> |
| | May have ubiquitin-protein ligase activity; contains a HECT domain | <i>FLJ20637</i> |
| | Cyclin-E binding protein 1 | <i>CEB1</i> |
| | HECT and regulator of chromosome condensation domains gene. | <i>HERC3</i> |
| | A gene sharing domain/s with a GAP-like protein (LOC51306) but missing the RhO-like GTPase domain. | <i>KIAA0914</i> |
| | Similar to 5' of C5ORF5 (Rh0-like GTPase activating domain); GAP-like protein | <i>LOC166811</i> |
| 4p15 | Leucine aminopeptidase 3 | <i>LAP3</i> |
| | Endothelial-derived gene 1 | <i>EG1</i> |
| | Hypothetical protein FLJ20280 | <i>FLJ20280</i> |
| | Chromosome condensation protein G | <i>HCAP-G</i> |
| | Slit homolog 2 (<i>Drosophila</i>), secreted protein involved in neurogenesis | <i>SLIT2</i> |



ציור 9. מיקום הגנים המופיעים בטבלה 4, וסמני ה-SNP לפי המפה הגנטית של האדם. שני מקטעי הכרומוזום מסומנים בקווים אופקיים ארוכים. מיקום האקסונים (קווים אנכיים) והאינטרונים של כל גן מסומן מעל הכרומוזום, ומיקום ה-SNP מסומן בחיצים מתחת לכרומוזום.

איתרנו סמנים מסוג Single nucleotide Polymorphism (SNP) עבור חמישה גנים מתוך הרשימה בטבלה 5; *SPP1*, *LAP3*, *EGA*, *KIAA0914*, *ABCG2*. עבור הגנים *SPP1* ו-*KIAA0914* נקבעו שני סמנים מסוג SNP, ועבור יתר הגנים נקבע סמן אחד בכל גן. הפר גולית היה הטרוזיגוט עבור כל הסמנים האלה, אבל הפר מפי היה הטרוזיגוט רק עבור שני הסמנים בגן *SPP1*. בציור 9 מופיע מיקום רוב הגנים המופיעים בטבלה 5 וסמני ה-SNP, לפי המפה הגנטית של האדם. שני מקטעי הכרומוזום מסומנים בקווים אופקיים ארוכים. מיקום האקסונים (קטעים מקודדים לחלבון) והאינטרונים של כל גן מסומן מעל הכרומוזום, ומיקום ה-SNP מסומן בחיצים מתחת לכרומוזום.

קבענו גנוטיפים לכל הסמנים האלה עבור כארבע מאות פרים ישראלים שעברו מבחן צאצאים ויש להם אומדני תורשה לתכונות יכול חלב. כאמור, סדר הגנים האלה בכרומוסום 6 בבקר שונה מהסדר באדם ואינו ידוע. בטבלה 6 מופיעים ערכי χ^2 עבור חוסר תאחיזה בין כל זוג סמנים מעל האלכסון. מתחת לאלכסון מופיעים מספרי הפרים עם גנוטיפים עבור כל זוג סמנים. כבר נקבע שקיים חוסר שיווי משקל בתאחיזה (Linkage disequilibrium) באוכלוסיית בקר ההולשטיין עבור גנים קרובים (Famir et al., *Genome Research* 10: 220-227, 2000). ככל שהגנים קרובים יותר, ערכי χ^2 צריכים להיות גבוהים יותר. על בסיס ערכי ה- χ^2 נקבע סדר הגנים שמופיע בטבלה 6, שהוא שונה ממפת האדם. בהתאם לצפוי, התקבלו ערכי χ^2 גבוהים מאוד עבור זוגות הסמנים הנמצאים באותם הגנים.

בטבלה 7 מופיעים השפעות הגנוטיפים של סמנים על אומדני ההורשה של הפרים לתכונות הכמותיות בניתוח כל תכונה עבור כל סמן לחוד. כמו כן מופיע מספר הפרים בכל ניתוח. מודל הניתוח כלל גם את השפעת שנת הלידה של הפרים. לכל הסמנים היו השפעות מובהקות על אחוז חלבון, פרט ל-*KIAA(2)*. כיוון ההשפעות מופיעות בהתאם לתאחיזה הכללית באוכלוסייה. לכן, עבור *LAP3* ו-*EGI* האלל שמוריד ריכוז חלבון נמצא בתאחיזה אוכלוסיתית עם האלל שמעלה

ריכוז חלבון בשאר הגנים. רק לסמנים על הגנים *EG1* ו-*LAP3* היו השפעות מובהקות על ק"ג שומן וחלבון, ורק לשני הסמנים בגן *SPPI* היו השפעות מובהקות על ק"ג חלב. לשני הסמנים האלה היו גם ההשפעות החזקות ביותר על אחוז חלבון. לארבעה סמנים היו השפעות מובהקות על אינדקס הטיפוח.

טבלה 6. ערכי χ^2 עבור חוסר תאחיזה בין כל זוג סמנים (מעל האלכסון), ומספר הפריים עם גנוטיפים עבור כל זוג סמנים (מתחת לאלכסון).

| <i>ABCG2</i> | <i>KIAA(1)</i> | <i>KIAA(2)</i> | <i>SPPI(2)</i> | <i>SPPI(1)</i> | <i>LAP3</i> | <i>EG1</i> | |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------|------------|----------------|
| 3.3 | 4.5 | 1.0 | 3.4 | 26**** | 315**** | | <i>EG1</i> |
| 2.5 | 10* | 1.5 | 3.3 | 32**** | | 300 | <i>LAP3</i> |
| 4.5 | 73**** | 29**** | 118**** | | 322 | 301 | <i>SPPI(1)</i> |
| 2.6 | 27**** | 18** | | 292 | 289 | 271 | <i>SPPI(2)</i> |
| 10* | 39*** | | 230 | 272 | 262 | 250 | <i>KIAA(1)</i> |
| 43**** | | 271 | 294 | 354 | 324 | 302 | <i>KIAA(2)</i> |
| | 326 | 247 | 274 | 321 | 300 | 281 | <i>ABCG2</i> |

מובהקות: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$; ****, $p < 0.0001$

טבלה 7. השפעות הסמנים על אומדני ההורשה של הפריים לתכונות הכמותיות בניתוח כל סמן לחוד.

| הסמן | חלב | שומן | חלבון | % שומן | % חלבון | PD00 | מספר פריים |
|----------------|--------------------|--------|--------|---------|---------------------|---------|------------|
| <i>EG1</i> | -39 ^{NS} | -4.5** | -3.4** | | -0.020* | -134*** | 304 |
| <i>LAP3</i> | 10 ^{NS} | -4.5* | -3.3* | -0.045* | -0.034*** | -137** | 325 |
| <i>SPPI(1)</i> | -133** | | | 0.039* | 0.046**** | | 356 |
| <i>SPPI(2)</i> | -156** | | | 0.043* | 0.064**** | 103* | 294 |
| <i>KIAA(2)</i> | -110 ^{NS} | | | | 0.024 ^{NS} | | 273 |
| <i>KIAA(1)</i> | -98* | | | 0.038* | 0.027** | | 380 |
| <i>ABCG2</i> | | | 3.1* | | 0.036**** | 89* | 334 |

מובהקות: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$; ****, $p < 0.0001$; NS, לא מובהק

בטבלה 8 מופיע השפעות הסמנים על התכונות הכמותיות לפי רגרסיה רבת-משתנים בשיטת "step-wise". הניתוח כלל 229 פריים עם גנוטיפים עבור כל הסמנים עם השפעות מובהקות במודל הקודם. כמו בניתוח הקודם, המודל כלל גם את השפעת שנת הלידה של הפריים. רק לסמן על הגן *EG1* היו השפעות מובהקות על ק"ג שומן וחלבון ואינדקס הטיפוח. בשונה מהניתוח הקודם, רק לסמן *KIAA(1)* היו השפעות מובהקות על ק"ג חלב. לשלושה סמנים היו השפעות מובהקות על אחוז חלבון.

התוצאות האלה מצביעות על האפשרות שבפריים מפי וגולית מתפצלים שני גנים באיזור הקריטי; אחד שמשפיע על ק"ג חלב, ושני שמשפיע על ק"ג חלבון ושומן. ההשפעה החזקה על

אחוז חלבון בפרים אלה היא תוצאה של פעולת שני הגנים הנמצאים בשני הפרים במצב הטרוזיגוטי, כאשר האלל שמעלה חלב נמצא בתאחיזה לאלל שמוריד שומן וחלבון.

טבלה 8. השפעות הסמנים על התכונות הכמותיות לפי רגרסיה רבת-משתנים בשיטת

"step-wise". (229 פרים)

| הסמן | חלב | שומן | חלבון | % שומן | % חלבון | PD01 |
|----------------|--------------------|--------|--------|----------|---------------------|------------------|
| <i>EGI</i> | | -5.5** | -3.5** | | | -164** |
| <i>LAP3</i> | | | | -0.064** | -0.048**** | |
| <i>SPPI(1)</i> | | | | | | |
| <i>SPPI(2)</i> | -133 ^{NS} | | | | 0.052**** | 91 ^{NS} |
| <i>KIAA(2)</i> | | | | | | |
| <i>KIAA(1)</i> | -127* | | | 0.069** | 0.031*** | |
| <i>ABCG2</i> | | | | | 0.017 ^{NS} | |

מובהקות: *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$; ****, $p < 0.0001$; NS, לא מובהק

פיתוח ויישום שיטה לדגימת תאי גרתיק של פרות לאנליזה גנטית.

דם היא רקמת המוצא הסטנדרטית לאנליזה גנטית בבעלי חיים, אך מחייבת דיקור ואיסוף על ידי וטרינר, והפקת דנא יקרה. פיתחנו שיטה לדגימה של תאי גרתיק מפרות, המלווה בתהליך ממוכן של פירוק התאים המשמשים כמצע לאנליזה גנטית. שני מזריעים אספו באמצעות מברשות חד-פעמיות תאי גרתיק של 254 פרות עתודות מ-152 משקים קיבוציים. נקבעו גנוטיפים לשמונה סמנים גנטיים, לבדיקת אבהות, ולגן *DGAT* על כרומוסום 14. מידע גנטי התקבל ל-253 פרות עתודות. אי-התאמה בסמנים הגנטיים, בין הפרה לאב הרשום בספר-העדר, נמצאה לגבי 15 מהפרות (6.25%). 11.1% מהפרות העתודות נשאו את האלל המעלה לאחוז שומן בגן *DGAT*, בהתאמה ל-12% שנמצא באוכלוסיית הפרות הכללית.

השימוש בתאי גרתיק לאנליזה גנטית הוא מדויק על פי בדיקות חוזרות, ובהשוואה לתוצאות מדנא שהופק מדם של אותן פרות, ולתוצאות ברמת האוכלוסייה. שיטת הדגימה מאפשרת איסוף ממוקד של תאים מפרות מסוימות המפוזרות במשקים רבים לבדיקת אבהות וגנים המשפיעים על תכונות כמותיות.

הדמית מערכת סלקציה בעזרת סמנים בעדר הבקר בישראל

ישראל וולר (1998, *J. Dairy Sci.* 81:1653-1662) הראו שאומדני ההשפעות של הגנים על התכונות הכלכליות יהיו מוטים כלפי מטה. במחקר קודם הראנו שניתן לקבל אומדן בלתי מוטה של השפעת גן כמותי ע"י הכללת השפעת הגן בניתוח לפי מודל הפרט הבודד. עבור פרטים אם גנוטיפ ידוע המקדם של השפעת הגן הכמותי שווה לאפס או אחת, בהתאם לאלל שעבר מהאב. עבור הפרטים בלי גנוטיפ ידוע המקדם נקבע בהתאם להסתברות לקבלת כל אחד מהאללים מההורים עם גנוטיפים ידועים.

במחקר ההוא הנחנו שניתן לזהות את הגנוטיפים של הגן הכמותי. כמו כן חישבנו את ההסתברויות לקבלת כל גנוטיפ לגן הכמותי רק לפי הורים עם גנוטיפים ידועים, אבל לא חישבנו הסתברויות בכיוון הפוך. במחקר הנוכחי טיפלנו בשתי הבעיות האלה. השתמשנו באלגוריתם של קר וקיגהורן (1996, *J. Anim. Breed. Genet.* 113:457-469) לחשב את הסתברות הגנוטיפים של פרטים עם גנוטיפ לא ידוע כפונקציה של כל הקרובים עם גנוטיפים ידועים. כמו כן השתמשנו בשיטה של ווטקר ושות' (1996, *Heredity* 77:23-32) כדי לאמוד את ההשפעה של גן כמותי הנמצא בין שני סמנים גנטיים. בעזרת שני השטות האלה ניתן לקבל אומדנים בלטי מוטים עבור הגנים הכמותיים, וכן לחשב אומדני תורשה עבור כל הפרטים באוכלוסייה, הכוללים את השפעות הגנים הכמותיים המסומנים. יישמנו את השיטה על תוצאות אמת של גן *DGAT*, שמתפצל באוכלוסיות הבקר הישראלי (ולר ושות', 2003).

מסקנות

לפי שיטת "שיעור הגילוי השקרי" היו השפעות מובהקות על כל התכונות שנבדקו, פרט לפריות נקבית. היו השפעות מובהקות על כל האוטוזומים, פרט לכרומוזומים 1, 17, ו-23. ההשפעות החזקות ביותר היו על אחוז שומן וחלבון בכרומוזומים 6 ו-14. לרוב הסמנים עם השפעה מובהקת על אחוז חלבון הייתה גם השפעה על אחוז שומן. ההשפעות החזקות על אינדקס הטיפוח היו בכרומוזומים 2, 3, 6, ו-7. ההשפעות החזקות ביותר על חלבון היו בכרומוזומים 2 ו-7. כנראה *DGAT* הוא הגן הכמותי המתפצל בכרומוזום 14. שינוי בחומצה האמינית 232 גורם להשפעה תוספתית של 0.16% חלבון. רווח האמינות למיקום הגן הכמותי המשפיע על אחוז חלבון ומתפצל בכרומוזום 6 בבנות מפי וגולית צומצם לארבע י"מ, קרוב לאמצע הכרומוזום. לפי תוצאות המיפוי על בסיס חוסר שיווי משקל בתאחיזה יתכן שמתפצלים שני גנים, אחד שמשפיע על חלב, והשני שמשפיע על ק"ג חלבון ושומן. זיהוי אבהות מהווה כלי לבקרת איכות של פעולת המזריעים, האגודות להזרעה והמשקים. יש תרומה כלכלית משמעותית באימות קביעת אבהות בעתודות ובבנות פרים צעירים. פיתחנו שיטה לאיסוף תאי נרתיק של פרות הנוחה לדוגם, לפרה ולאנליזה גנטית ממוכנת במעבדה. שיטה זו אפשרה זיהוי אבהות וקביעה של הגן *DGAT* ב-253 פרות עתודות. החל משנת 2003 ישולב מידע גני באינדקס הטיפוח הישראלי של פרות ופרים.

רשימת פרסומים

רון, מ., ד. קליגר, א. פלדמסר, א. סרוסי, א. עזרא, ו-י. ולר (2001) מיפוי גנים לתכונות ייצור על כרומוזום 6 בבקר. *משק הבקר והחלב* 291; 7-11.
רון, מ., א. פלדמסר, מ. גוליק, א. תגר-כהן, ד. קליגר, ו. רייס, ר. דומחובסקי, א. סרוסי, א. עזרא, ו-י. ולר (2001) סיכום סריקת הגנום של בקר לחלב בישראל. *משק הבקר והחלב* 297; 9-17.

- Cohen, M., Serrousi, E., Ron, M., Reichenstein, M., Plis-Finarov, A., Shani, M., and Weller, J. I. (2002) Population-wide linkage disequilibrium between a SNP and a QTL affecting milk protein production on BTA6 in dairy cattle. *Proc. 7th World Cong. Genet. Appl. Livest. Prod.* Montpellier, France. 31; 51-54.
- Cohen, M., Serrousi, E., Ron, M., Reichenstein, M., Plis-Finarov, A., Shani, M., and Weller, J. I. (2002a) Population-wide linkage disequilibrium between a SNP and a QTL affecting milk protein production on BTA6 in dairy cattle. 28th Conference of the International Society for Animal Genetics, Germany.
- Feldmesser, E., Weller, J. I., Tager, I., Kliger, D., Golik, M., Analia, V., Ezra, E., and Ron, M. (2001) Analysis of factors affecting misidentification rate in paternity in the Israeli Holstein cattle. 13th Ruminant Science Conference p 73. Zichron Yakov, Israel.
- Golik, M., Ezra, E., Seroussi, E., Ron, M., and Weller, J. I. (2002) Identification of the gene on BTA14 affecting milk fat percent. 14th Ruminant Science Conference, Ashkelon, Israel.
- Golik, M., Seroussi, E., Weller, J. I., Ezra, E., and Ron, M. (2002) Population-wide analysis of a QTL affecting milk-fat production in the Israeli Holstein population. 28th Conference of the International Society for Animal Genetics, Germany.
- Israel, C. and Weller, J. I. (2002) Estimation of quantitative trait loci effects in dairy cattle populations. *J. Dairy Sci.* 85; 1285-1297.
- Ron, M., Domochofsky, R., Golik, M., Seroussi, E., Ezra, E., Shturman, C., and Weller, J. I. (2002) Marker-assisted selection and paternity identification of elite cows by genetic analysis of vaginal smears. 14th Ruminant Science Conference, Ashkelon, Israel.
- Ron, M., Domochofsky, R., Golik, M., Seroussi, E., Ezra, E., Shturman, C., and Weller, J. I. (2003) Analysis of vaginal swabs for paternity testing and marker-assisted selection in cattle. *J. Dairy Sci.* 86; (In press).
- Ron, M., Kliger, D., Feldmesser, E., Seroussi, E., Ezra, E., and Weller, J. I. (2001) Multiple QTL analysis of bovine chromosome 6 in the Israeli Holstein population by a daughter design. *Genetics* 159; 727-735.
- Weller, J. I., Feldmesser, E., Tager, I., Kliger, D., Golik, M., Analia, V., Domochofski, R., Ezra, E., and Ron, M. (2001) Identification of genes in cattle affecting selection index and additional traits - mapping and verification. 13th Ruminant Science Conference p 77. Zichron Yakov, Israel.
- Weller, J. I., Feldmesser, E., Domochofski, R., Kliger, D., Tager, I., Golik, M., Reis, A., Seroussi, E., Ezra, E., and Ron, M. (2002) Complete genome-scan in the Israeli

Holstein population for genes affecting economical traits using a daughter-design. 14th Ruminant Science Conference, Ashkelon, Israel.

Weller, J. I., Golik, M., Feldmesser, E., Ezra, E., Serroussi, E., and Ron, M. (2002) Population-wide analysis of a QTL affecting milk-fat production in the Israeli Holstein population. Plant and Animal Genome X conference, San Diego, CA, USA. P569

Weller, J. I., Golik, M., Serroussi, E., Ezra, E., and Ron, M. (2003) Population-wide analysis of a QTL affecting milk-fat production in the Israeli Holstein population. *J. Dairy Sci.* **86**; (In press).

Weller, J. I., Weller, H., Kliger, D., and Ron, M. (2002) Estimation of quantitative trait locus allele frequency via a modified granddaughter design. *Genetics* **162**; 841-849.

| |
|--|
| 1. מטרת המחקר לתקופת בד"ח תוך התייחסות לתוכנית העבודה לסיים את סריקת גנום הבקר הישראלי לגנים המשפיעים על תשע תכונות כלכליות; ק"ג חלב, ק"ג שומן, ק"ג חלבון, % שומן % חלבון, ספירת תאים סומאטיים, פוריות נקבית, ואינדקס הטיפוח הישראלי. לפתח כלים וסטנדרטים ליישום אופטימלי של מידע גני ופוליגני שיביא להתקדמות גנטית מרבית. לפתח שיטה יישומי לסלקציה בעזרת סמנים בעדר הבקר הישראלי. |
| 2. עיקרי הניסויים והתוצאות שהושגו בתקופה אליה מתייחס הד"ח סיימו את סריקת גנום הבקר הישראלי לגנים המשפיעים על תשע תכונות כלכליות. בצענו מיפוי לפי מקטעים עבור ההשפעות בכרומוזומים 2, 6, 7, 14 ו-27. נקבע הגן הכמותי בכרומוזום 14 שמשפיע על יכול חלב ושומן. לפי תוצאות המיפוי על בסיס חוסר שיווי משקל בתאחיזה יתכן שבכרומוזום 6 מתפצלים שני גנים, אחד שמשפיע על חלב, והשני שמשפיע על ק"ג חלבון ושומן. |
| 3. המסקנות המדעיות וההשלכות לגבי יישום המחקר והמשכו. היו השפעות מובהקות על כל התכונות שנבדקו, פרט לפוריות נקבית. היו השפעות מובהקות על כל האוטוזומים, להוציא כרומוזומים 1, 17, ו-23. ההשפעות החזקות ביותר היו על ריכוז שומן וחלבון בכרומוזומים 6 ו-14. היו ההשפעות החזקות על אינדקס הטיפוח בכרומוזומים 2, 3, 6, ו-7. <i>DGAT</i> הוא הגן הכמותי המתפצל בכרומוזום 14. צומצם מיקום הגן בכרומוזום 6 למרווח של 4 יחידות מיפוי. |
| 4. הבעיות שונתרו לפתרון /או השינויים שחלו במהלך העבודה (טכנולוגיים, שיווקיים ואחרים); התייחסות המשך המחקר לגביהן. לכלול את ההשפעות של הגנים הכמותיים במבחן הגנטי הכללי של עדר הבקר הישראלי, כאשר יש גנוטיפים רק לחלק מהפרטים. לגמור מיפוי לפי מקטעים על ההשפעות המובהקות. לאתר את הגן בכרומוזום 6 שגורם לעליה בריכוז חלבון. |
| 5. האם הוחל כבר בהפצת הידע שנוצר בתקופת הד"ח – יש לפרט: פרסומים – כמקובל בביבליוגרפיה, פטנטים – יש לציין מס' פטנט, הרצאות וימי עיון – יש לפרט מקום ותאריך. כן, ע"י פרסום ב"משק הבקר והחלב" והרצאה בקנס השנתי ה-14 למדעי הבקר. כמו כן נקבעו גנוטיפים של כל הפרות העתודות וכל הפרים בעדר הבקר הישראלי לסמן עבור הגן הכמותי בכרומוזום 14 שמשפיע על ריכוז שומן. התחלנו משטר אימות הורות עבור פרות עתודיות ועגלים מעומדים לפרי רבייה. |