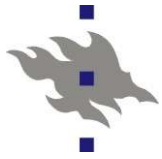




HELSINGIN YLIOPISTO
HELSINGFORS UNIVERSITET
UNIVERSITY OF HELSINKI

Ominaisuuksien periytymismekanismit ja geenitutkimuksen mahdollisuudet/haasteet

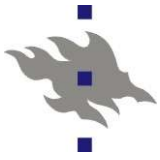
Anna-Elisa Liinamo
yliopistonlehtori, Kotieläintieteen laitos



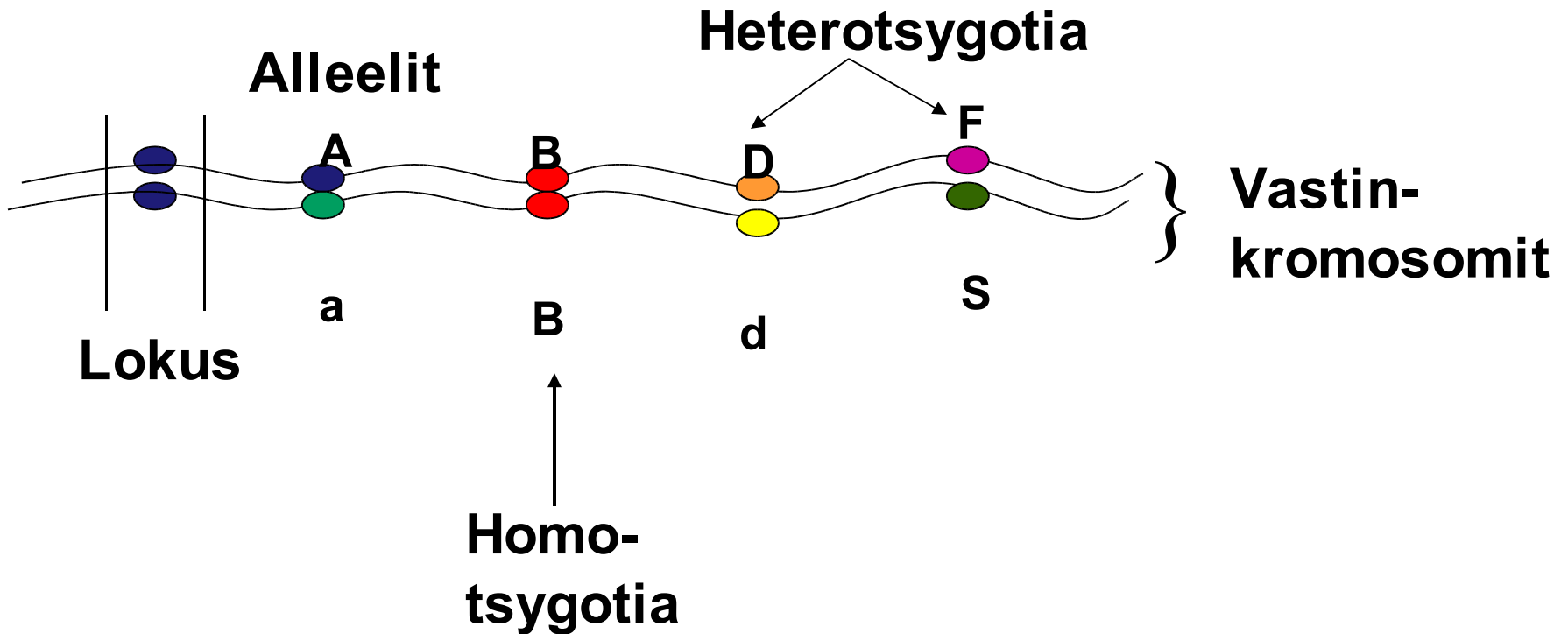
Ominaisuuksien periytyvyys

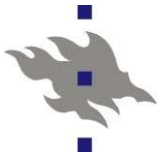
- Ominaisuutta voi parantaa jalostuksella vain jos se on **periytyvä**
- Mitä **menetelmää** kannattaa käyttää jalostuseläinten valintaan riippuu ominaisuuden periytymismekanismista



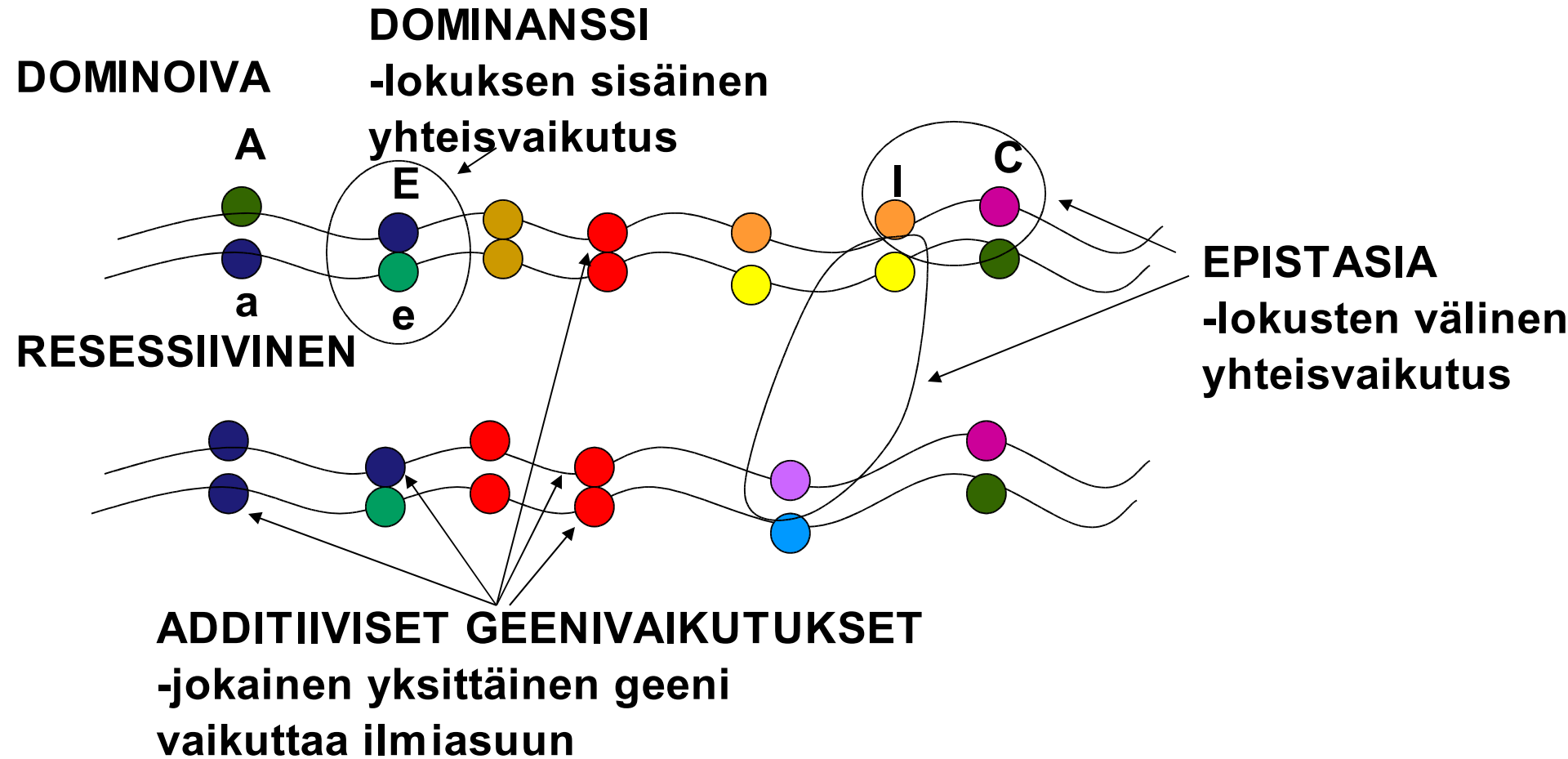


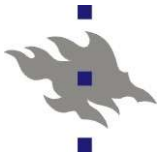
Genetiikan termejä





Geenien vaikutustavat





Geenien vaikutustavat: yksi geeni

■ Dominoiva alleeli

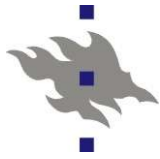
- peittää muiden alleelien vaikutuksen
- DOMINANSSI = lokuksen sisäinen yhteisvaikutus
- dominanssi voi olla täydellinen tai epätäydellinen
- Esimerkki: musta pigmentti/B-alleeli

■ Resessiivinen alleeli

- peittyvä alleeli
- havaitaan ilmiössä vain homotsygoottisena
- Esimerkki: maksanruskea pigmentti/b-alleeli

■ Kodominantit alleelit

- alleelien vaikutukset yhtä voimakkaat
- heterotsygootti yksilö on kahden homotsygootin välimuoto tai molempien alleelien vaikutukset tulevat esiin
- Esimerkki: merle-väri (merlet koirat ovat Mm)



Esimerkki dominanssista: sininen väri



Vanhemmat eli P-sukupolvi:

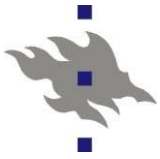
Fenotyyppi:	Isä: musta	X	Emä: sininen
Genotyyppi:	DD		dd
Alleelit sukusoluissa:	kaikissa D		kaikissa d

I polven jälkeläiset eli F₁-sukupolvi:

Fenotyyppi:	Isä: musta	X	Emä: sininen
Genotyyppi:	Dd		Dd
Alleelit sukusoluissa:	½ P ja ½ p		½ P ja ½ p

II polven jälkeläiset eli F₂-sukupolvi:

Fenotyyppi:	musta	musta	musta	sininen
Genotyyppi:	DD	Dd	dD	dd



Geenien vaikutustavat: monta geeniä

■ Epistasia

- lokusten välinen yhteisvaikutus

■ Pleiotropia

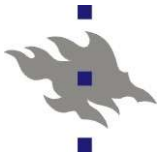
- yksi geeni vaikuttaa moneen ominaisuuteen

■ Penetranssi

- geenivaikutusten ilmenemisherkkyys
- ympäristötekijät ja yksilön muut geenit vaikuttavat

■ Additiivinen geenivaikutus

- jokainen yksittäinen geeni yhdessä tai useammassa lokuksessa vaikuttaa geenien kohdeominaisuuteen
- yksittäisten geenien vaikutus voidaan summata



Kvalitatiiviset ja kvantitatiiviset ominaisuudet

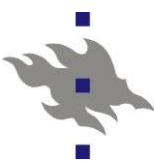
Ominaisuuteen vaikuttavien geeniparien määrä voi vaihdella yhdestä satoihin.

■ Kvalitatiiviset eli laatuominaisuudet

- yhden tai muutaman geeniparin säätelemiä
- ympäristön vaikutus ilmiasuun vähäinen tai ei lainkaan
- voidaan seurata mendelistisiä periytymissääntöjä
- yksilöt voidaan jakaa luokkiin tällaisten ominaisuuksien perusteella

■ Kvantitatiiviset eli ”määräominaisuudet”

- ominaisuuteen vaikuttavia geenejä on paljon
- ⇒ yksittäisen geenin vaikutus pieni
- samaan suuntaan vaikuttavien geenien yhteismäärä ratkaisee
- suurin osa kotieläinten tärkeistä jalostettavista ominaisuuksista
- periytymisen selvittämiseksi tarvitaan tilastotieteen sovelluksia



Ominaisuuksien periytymismekanismit

Kvalitatiivinen



Kvantitatiivinen

vain muutama geeni

monta geeniä

ympäristöllä vain pieni vaikutus

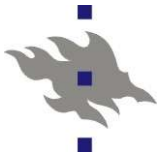
ympäristöllä suuri vaikutus

perimä voidaan nähdä jo
ilmiasusta/DNA-testaus

ilmiasu \neq perimä: tilastot,
indeksit

turkin väri, monet
silmäsairaudet, useimmat
harvinaiset sairaudet

rakenne, useimmat yleiset
sairaudet, luonne- ja
työominaisuudet



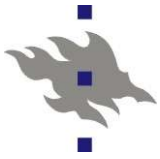
Periytymismekanismin vaikutus perinnöllisesti parhaiden koirien löytämiseen

■ **Kvalitatiiviset** ominaisuudet:

- Arvioidaan ilmiasusta (oma ja/tai lähisukulaiset)
 - Pelkkien sukutaulutietojen perusteella ei voi erottaa haitallisen geenin kantajia terveistä!
- DNA-testaus (jos saatavissa): ”varma”

■ **Kvantitatiiviset** ominaisuudet:

- Tarvitaan paljon tietoa koiran ja sen sukulaisten ilmiasuista + tilastomatemattisia keinoja
 - Haaste: ympäristön vaikutuksen erottaminen koiran perimästä → mitä enemmän tietoa, sen parempi
- Jälkeläistilastot, tuloskeskiarvot, ympäristökorjaukset...



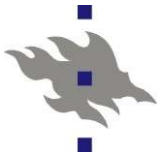
Periytymismekanismin vaikutus jalostusmenetelmiin

■ **Kvalitatiiviset** ominaisuudet:

- Vältetään sairaiden koirien syntymä
 - Jos harvinainen tautigeeni: käytetään siitokseen vain yksilöitä joilla kaksi tervettä geeniä → tautigeeni katoaa populaatiosta
 - Yleensä: vältetään parittamasta paitsi sairaita koiria myös kantajia keskenään → tautigeeni ei katoa mutta sairaitakaan ei synny
 - Ongelmallista jos kantajia ei pystytä erottamaan terveistä → DNA-testi

■ **Kvantitatiiviset** ominaisuudet:

- Kaikilla koirilla perimässään eriasteisesti hyviä ja huonoja geenejä → pyritään valitsemaan jalostukseen ne, joilla keskimäärin enemmän hyviä geenejä
 - Käytännössä: perimää ei pysty ”näkemään” koirasta eli arvioitava sen todennäköisyys (ympäristön suhteen korjattujen) koirien ilmiäsuojen perusteella



Käyttöominaisuuksien periytyminen ja jalostus

■ **Klassisia kvantitatiivisia ominaisuuksia**

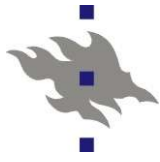
- Geenien ja ympäristön yhteisvaikutus
- Koiran yksi oma tulos ei kerro vielä paljoakaan sen jalostusarvosta: tyypillisesti h^2 varsin alhaisia (alle 0.20)

■ Elegantti ratkaisu: **BLUP-indeksit**

- Korjaa ympäristön vaikutusta, käyttää kaiken sukulaistiedon hyväkseen → luotettavin mahdollinen ennuste koiran perinnöllisestä tasosta

■ **Karvahattuversio:** tuloskeskiarvot, jälkeläistilastot ym.

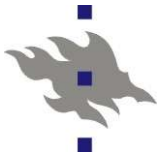
- Kilpailut eri alueilla eri aikoina jne. → keskiarvo tasoittaa ympäristön vaikutusta jonkin verran
- Mukana oltava kaikki sukulaiset, niin hyvät kuin huonot!
 - Tulosten painotus sukulaisuussuhteen mukaan



Luonneominaisuuksien periytyminen ja jalostus

- Nyrkkisääntö: luonneominaisuudet ovat **monimutkaisia**
 - Kvantitatiivisia = iso joukko vaikuttavia geenejä
 - Ympäristön vaikutus on suuri ($h^2 \sim 0.10 - 0.40$)
 - Suomenajokoirien näyttelyssä arvosteltu luonne: $h^2 = 0.13$
- Jalostuksen kannalta: sukulaisten tietojen hyväksikäyttö koiran oman tuloksen lisäksi suotavaa
 - Kaikkien, ei vain hyvien!
 - **Emo erityisen tärkeä**: 50% jälkeläisten geeneistä emolta mutta lisäksi vaikuttaa jälkeläisten luonteeseen varhaiskasvuympäristön kautta

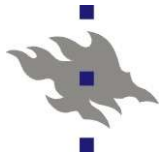




Poikkeava käyttäytyminen



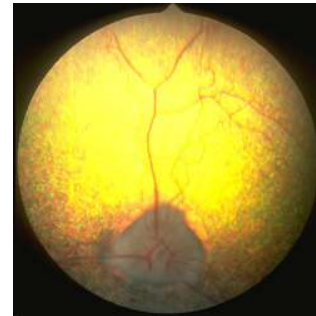
- Jotkut (yleensä **poikkeavat**) käyttäytymismuodot voivat olla yksinkertaisesti periytyviä
 - Aggressio kultaisillanoutajilla, “raivosyndrooma”? → epileptistyyppisiä kohtauksia???
- Geenitesti? → voi olla vaikea kehittää (kehittämiseen tarvitaan luotettavia tietoja koirien ilmiasusta)
- Sukulaisten tietojen saatavuus ensiarvoisen tärkeää sekä jalostukseen että tutkimukseen!
 - Kaikki tapaukset pitäisi saada julki



Terveys/sairausominaisuuksien periytyminen

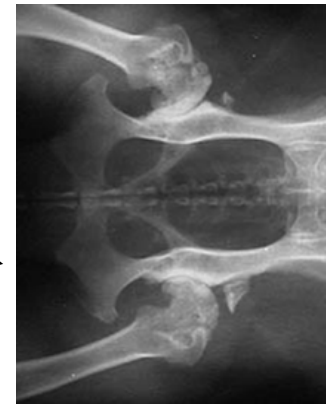
■ Lukumääräisesti suurin osa sairauksista **yksinkertaisesti** periytyviä

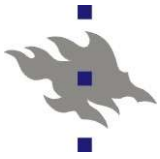
- Hyvä arvaus: autosomaalisia resessiivisiä
- Harvinaiset sairaudet
- Rotuspesifiset sairaudet
- Myös useimmat silmäsairaudet (PRA)



■ Merkittävimmät usein **kvantitatiivisesti** periytyviä

- Useita geenejä + ympäristö
- Todennäköisesti (tutkimustieto vielä vähäistä):
 - Useimmat idiopaattiset epilepsiat
 - Useimmat kasvuhäiriöt (lonkka- ja kyynärdysplasia, piilokiveksisyys, purentaviat, häntämutkat)
 - Allergiat, sydänviat

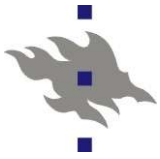




Terveysominaisuuksien jalostus

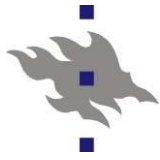
- Useita DNA-testejä jo olemassa koirille:
 - Kuparitoksikoosi (bedlingtoninterrieri)
 - PRA (eri rotuja)
 - von Willebrandt (mm. dobermanni)
 - Lisää tulossa koko ajan; kaikki eivät kuitenkaan ole yleistettävissä kaikille roduille (esim. epilepsia: useita eri aiheuttajia)
- Testiparitukset
 - Eettiset ongelmat; eläintä ei koskaan voi todistaa varmasti terveeksi!
- BLUP-indeksit: useille roduille lonkka- ja kyynärdysplasia, kehitteillä suomenpystykorville epilepsia, mahdollisuus monille muille
- Jälkeläis/sukulaistilastot: sekä kvalitatiivisille että kvantitatiivisille
 - Tietojen oltava kaikkien kasvattajien käytössä = ei salailua!
 - Useimmiten suurin ongelma kattavan tiedon keruu kaikista koirista





Terveysjalostuksen suurin ongelma: tiedonsaanti!

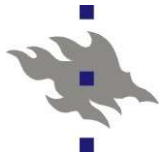
- Kerättävä mahdollisimman kattavasti tietoa kaikista populaation koirista
 - PEVISA: viralliset diagnoosit MUTTA vain muutama sairaus, yleensä vain jalostuskoirat itse
 - Kyselyt: mahdollisuus kerätä tietoa useista sairauksista ja myös kotikoirista MUTTA tietojen luotettavuus ja kattavuus voi olla kyseenalainen
 - DNA-tutkimus: kattavasti pentueittain sairaat koirat ja niiden terveet sukulaiset, hajatieto hankalaa käyttää
- Kerättävä säännöllisesti tietoa samoistakin koirista → monet sairaudet ilmenevät myöhään koiran elämässä
- Tiedon oltava julkista ja kaikkien kasvattajien saatavissa
 - Kaikki tulokset julkistettava: hyvät ja huonot
- Tietoa tarvitaan sekä **jalostuseläinten valintaan** että sairauksien



Ulkomuodon, värin ja rakenteen periytyminen ja jalostus



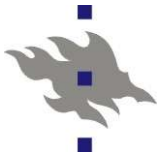
- **Koko ja rakenne:** Kvantitatiivisia ominaisuuksia, mutta perimän vaikutus varsin suuri
 - Usein tod.näk. vaikuttaa ns. suurivaikutteinen geeni
 - Voi arvostella suhteellisen helposti koiran omasta ilmiästä
 - Korkeus, paino, rungon mitat ...
 - suomenajokoira säkäkorkeus, $h^2 = 0.56$
- **Väri:** ~10 eri geeniä, jokaisessa 2-x alleelia
 - Joidenkin värityyppien periytyminen suhteellisen yksinkertaista → musta vs. ruskea
 - Osassa periytymismekanismi edelleen epäselvä



Koirien geenitutkimuksen taustaa

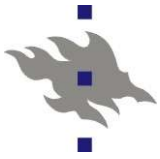


- Koiran genomi sekvensoitu 2004 → bokserinarttu Tasha
 - Emäsjärjestys tiedossa, mutta eivät yksittäiset geenit!
- Motivaatio: koira mallieläimenä ihmisen perinnöllisten tautien tutkimuksessa
 - Koirilla diagnosoitu eniten perinnöllisiä sairauksia kaikista kotieläimistä, useat samoja kuin ihmisellä
 - Populaatorakenne helposti kontrolloitavissa
- Tällä hetkellä useita tutkimusryhmiä maailmassa
 - Osa tutkii ”kaikkea kaikesta”
 - Osa erikoistunut tiettyihin geenivirheisiin tai ominaisuuksiin



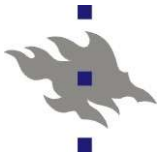
Koiran geenitutkimus: mahdollisuudet

- JOS löytyy **sairauden aiheuttava geeni** tai sairausgeeniin kytkeytynyt **markkeri**:
 - ”Huonon” alleelin kantajat voidaan erottaa geneettisesti terveistä yksilöistä
 - Voidaan välttää kantaja x kantaja –parituksia → sairaiden koirien syntymää
 - Voidaan silti käyttää harkitusti jalostukseen muilta osiltaan erinomaista mutta jotain haitallista alleelia kantavaa koiraa
- Mutta: ”Perinnölliset sairaudet kitketty koirista 10 sukupolvessa, sopivimpien koirien yhdistäminen geenien perusteella, ei enää lonkkakuvauksia/työkokeita jne.” = **utopiaa**



Geenitutkimuksen mahdollisia ongelmia:

- Oikean geenin/markkerin löytäminen ei ole yksinkertaista
 - Voi olla, että vaikuttavaa geeniä ei löydy koskaan
 - Voi olla, että vaikuttavia geenejä löytyy useita: epistasia
 - Voi olla, että tutkimus keskittyy ”vääriin” rotuihin ja/tai ”vääriin” sairauksiin = lupaavimmat monista mahdollisista
 - Voi olla, että tutkimus vie useita vuosia aikaa
 - Voi olla, että saatu geenitesti ei toimikaan käytännössä
 - Patentoitu, liian kallis käyttää
 - Ei 100% luotettava
 - Sairaus jo valmiiksi harvinainen/ei merkittävä rodussa
- **Toimii vain kvalitatiivisesti periytyville sairauksille!!!**
 - Kvantitatiivisille sairauksille mahdollista löytää ns. suurivaikutteisia geenejä (QTL), mutta niiden käyttö jalostuksessa vaatii indeksejä



Suurivaikutteiset geenit ja polygeenit



S^p



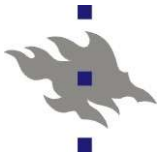
Sⁱ



S^p,
polygeenit ++

S^w

S^p,
polygeenit --



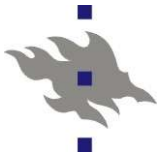
Miksi siis mukaan tutkimukseen?

Tutkimus kannattaa aina, kunhan odotukset ovat **realistisia**:

- Takaisin ei saa oman koiran DNA-koodia
- Takaisin ei saa välttämättä geenitestiä juuri sille sairaudelle, josta on kiinnostunut
- Tutkimukseen osallistuminen ei poista kasvattajan vastuuta omista jalostusvalinnoista ja sairauden vastustamisesta ”perinteisin” keinoin

Mutta: DNA-näytteen anto on **panostus tulevaisuuteen**:
hyöty ei ehkä nyt, mutta saattaa olla arvokas tieto 10 vuoden kuluttua

- Omille jalostuslinjoille?
- Omalle rotupopulaatiolle
- Muille roduille ja humanilääketieteelle



Lopuksi:

- DNA-testit kuvaavat vain yhtä ominaisuutta – koira on kuitenkin kokonaisuus!
- ”Oikea” käytötapa: älä tuijota vain testiä (tai indeksiä, käyttötulosta jne.), vaan arvioi koiran **kokonaisjalostusarvo**
 - **Kaikki tärkeät ominaisuudet mukana:** luonne, terveys (muutakin kuin lonkat tai PRA!), käyttöominaisuudet, rakenne/ näyttelytulokset...
 - Painota ominaisuuksia niiden **tärkeiden** mukaan
 - Se koira valitaan, jonka ominaisuuksien **summa** on lähinnä ihannekoiraasi
 - Tosi huippu yhdessä ominaisuudessa voi kuitata heikomman suorituksen toisessa ominaisuudessa; täydellistä koira ei ole eikä tule!