# 3 RAZPRAVA

* Genomska selekcija je ustaljena tehnologija
* Podovjila genetski napredek pri govedu (Schaeffer, 2006García-Ruiz et al., 2016; Wigganset al., 2017)
* skrajšan generacijski interval, večja točnost odbire za mlade živali, večja intenzivnost selekcije, nadzor monogenetskih bolezni (Cole, 2015; García-Ruiz et al., 2016; Wiggans et al., 2017)
* majhne populacije še vedno niso uvedle GS – malo število živali, skepticizem, pomanjkanje sredstev in strokovne podpore (Thomasen et al., 2014; Jenko et al., 2017; Ducrocq et al., 2018)
* majhno število živali omejuje intenzivnost in točnost (Thomasen, 2014)
* tudi drugačna dinamika genetskih in selekcijskih parametrov majhnih populacij
* v raziskavi optimizirali kratko- in dolgoročni genetski napredek ter ekonomsko učinkovitost: pokazali kako uporabiti genomsko informacijo za najbolkjši kratko- in dolgoročni napredek, ter kako pridobiti sredstva za uvedbo genomske selekcije
* testirali na primeru slovenske rjave populacije z realnimi selekcijskimi parametri

## 3.1 Kratkoročni genetsKI NAPREDEk

* V majhnih populacijah lahko povečamo genetski napredek z uvedbo genomske selekcije očetov
* testirali smo različne strategije uporabe genomske informacije in genomsko testiranih očetov v kontekstu selektivne odbire (truncation selection, selekcija na osnovi pragov)
* uporaba genomske informacije poveča genetski napredek zaradi večje točnosti zgodnjih selekcijskih odločitev
  + scenarij z genomsko pred-odbiro povečal genetski napredek med 37% in 59%
  + to je večja razlika kot v večjih populacijah – saj je v manjših popoulacijah zaradi manjšega števila potomcev tudi progeno-testiranje manj točno
* direktna uporaba genomsko testiranih očetov dodatno poveča genetski napredek
  + krajši generacijski interval in večja točnost (Pryce et al. (2010), Lillehammer et al. (2011), and de Roos et al. (2011))
* dodatno povečamo genetski napredek s povečanjem intenzivnosti selekcije in pa hitrejšo menjavo očetov (skrajšanjem časa uporabe), kar dodatno skrajša generacijski interval
* referenčna populacija ~11,000 krav in 100 progeno testiranih bikov zadostna za dosego točnosti 0.8 genomske selekcije
  + čeprav so študije špekulirale, da je korist genomske selekcije v manjših populacijah omejen zaradi omejenega števila živali in velikosti referenčne populacije
  + manjšanje cene genotipizacije bi nekaterim manjšim populacijam omogočile sestavo lastne referenčne populacije / alternative je vključitev v internacionalne konzorcije
* Čeprav so nekatere izmed testiranih strategij poakazale kot enakovredne pri doseganju kratkoročnega genetskega napredka, pa smo ugotovili razlike v izgubi genetske variabilnosti in posledično doloročnem genetskem napredku

## 3.2 Dolgoročni genetski napredek

* Pomembno upravljanje z genetsko variabilnostjo (enačba za deltaG)
* vendar izguba genetske variabilnosti v luči doseganja genetskega napredka
* učinkovitost pretvorbe genetske variabilnosti v genetski napredek (Gorjanc)

### 3.2.1 Brez upravljanja z genetsko variabilnostjo

* Do neke mere lahko majhne populacije povečajo genetski napredek brez povečanja izgube genetske variabilnosti
  + uporaba genomske informacije za pred-odbiro za progeno testiranje poveča genetski napredek brez izgube genetske variabilnosti
* nadaljne povečanje genetskega napredka preko direktne uporabe genomsko tesitranih mladih bikov značilno poveča izgubo genetske variabilnosti (genska, genetska variance in Ne, višja stopnja sorodnosti)
  + zaradi skrajšanega generacijskega intervala in zaradi večje točnosti živali, ki so bolj sorodne z referenčno populacijo (Doekes in sod., 2018; Habier et al., 2007; Clark et al., 2012)
  + naši rezultati v nasprotju z nekaterimi izmed prejšnjih študij – vendar le te v večjih populacijah. Slednje izkoristijo genomsko selekcijo za testiranje in odbiro večjega števila očetov, majhne pa zaradi omejitve s številom živali ne
  + naši rezultati tudi v skladu z nekaterimi prejšnjimi študijami (Doekes, 2018, 2020; - Makanjoula in sod., 2020) – genomska selekcija poveča predvsem stopnjo inbdiriga na leto (manj na generacijo)
* učinkovitost pretvorbe genetske variabilnosti v genetski napredek hkrati meri doseganje genetskega napredka in izgubo genetske variabilnosti
  + genomska preselekcija in “hibridni scenariji” s hkratno uporabo progenega in genomskega testiranja najbolj učinkoviti – in primerno za dolgotrajno in trajnostno selekcijo
  + progeno testiranje: porabi malo genetske variabilnosti, vendar tudi doseže malo genetskega napredka
  + genomske sheme: dosežejo veliko genetskega napredka, vendar tudi porabijo relativno veliko genetske variabilnosti
  + boljša učinkovitost vseh scenarijev s hitrejšo menjavo očetov (oz. minimalno časa v uporabi); visoka intenzivnost selekcije pokvari učinkovitost (navkljub večjemu genetskemu napredku)
  + hibridni scenariji in hitrejša menjava očetov najboljša strategija za trajnostno selekcijo v majhnih populacijah , ki upravljajo z variabilnostjo

### 3.2.2 Upravljanje z genetsko variabilnostjo

* Čeprav je izguba genetske variabilnosti v selekciji neizbežna, lahko nadzorujemo hitrost izgube in z njo aktivno upravljamo
* V nasprotju s selektivno odbiro (selekcijo na osnovi pragov), ki le maksimizira genetski napredek, lahko hkrati optimiziramo genetski napredek in genetsko variabilnost (OCS) ali pa le nadzorujemo izbiro partnerja
* genomska selekcija zahteva genomski nadzor inbridinga
* Optimiziramo lahko odbiro staršev, prispevek staršev in parjenje
* v naši raziskavi smo pokazali, da lahko z optimizacijo izbire in prispevkov očetov povečamo učinkovitost pretvorbe genetske variabilnosti v genetski napredek selektivne odbire
  + povečana učinkovitost preko manjše izgube genetske variabilnosti pri istem genetskem napredku / večjem genetskem napredku pri manjši izgubi genetske variabilnosti
  + optimizacija imela na voljo vse progeno in genomsko testirane očete – prosta izbira; večji genetski napredek je dosegla preko odbite mlajših očetov, večjo genetsko variabilnost pa preko izbire večjega števila očetov in manjšega števila potomcev po očetu
* Dodatna optimizacija: OCS za ženske in optimizacija parjenje – sicer manj koristi zaradi nizke intenzivnosti odbire mater

## 3.3 genetski napredek v luči ekonomske učinkovitosti

* Živinoreja je gospodarska dejavnost – si prizadeva za finančni dobiček
* poleg optimizacije genetskega napredka in variabilnosti moramo optimizirati tudi donosnost rejskih programov
* genomska selekcija je dokazano bolj donosna tehnologija zaradi hitrejšega genetskega napredka in manjšega vložka
* vendar problem preklopiti iz progenega v genomsko testiranje zaradi tveganja investicije – v majhnih državah še vedno veliko skepticizma uporabnikov
* problem je, saj klasična in genomska shema prioritizirata fincanciranje različnih rejskih akcij – klasična selekcija investira v zbiranje fenotipskih vrednosti, da doseže visoke točnosti odbire očetov, saj je točnost glaven parameter za doseganje genetskega napredka; genomska selekcija genetski napredek dosega predvsem preko skrajšanja generacijskega intervala, ki zahteva zgodnje testiranje in odbiro živali – fenotipi pa so iz vidika selekcije potrebni le za posodabljanje referenčne populacije
* v naši raziskavi smo predlagali povečanje donosnosti selekcije z uvedbo genomske selekcije preko optimizacije investicije v zbiranje fenotipskih in genotipskih vrednosti
  + v rejskih programih mlečne govedi ponovljeno zbiranje fenotipov za prirejo mleka
  + predpostavka je, da imajo ponovljene fenotipske vrednosti zmanjšano vrednosti za točnost napovedi – i.e. prva meritev prispeva največ oz. Bolje imeti več živali z manj fenotipskimi vrednostmi kot manj živali s ponovljenimi fenotipskimi vrednostmi (teoretični izračuni)
* testirali različne scenarije klasične in genomske selekcije z enakimi razpoložljivi sredstvi
* pokazali smo, da lahko vsak rejski program za mlečno govedo poveča genetski napredek z majhno prerazporeditvijo sredstev iz zbiranja fenotipskih podatkov v genotipizacijo živali, ne glede na relativno ceno zbiranja fenotipskih in genotipskih podatkov in ne glede na dostopnost začetne referenčne populacije
* genetski napredek narašča z večanjem investicije v genotipizacijo, navkljub manjšanju investicije v zbiranje fenotipskih podatkov
  + več genotipizacije pomeni več testiranih moških kandidatov
  + genetski napredek ne narašča linearno, ampak doseže plato – investicija več kot sredstev šestih mlčnih kontrol v genotipizacijo ne poveča genetskega napredka (torej zmanjšati število meritev na manj kot 5), ker:
    - večje število genotipiziranih ženskih živali za referenčno populacije ima zmanjšan prispevek k točnosti: že 2000 genotipov je bilo zadostno za točnost genomske napovedi za moške kandidate nad 0,8; to je v skladu z Van Grevenhof in sod., 2012, ki so pokazali, da pri prepolovitvi generacijskega intervala genomska selekcija potrebuje ~2000 živali z lastnim fenotipom (ali ~3500 z 10 potomci) v referenci, da izenači genetski napredek klasične selekcije
    - večje število genotipiziranih moških živali za selekcijo ima zmanjšan prispevek k intenzivnosti selekcije. To je v skladu z Reiner-Benaim, 2017
* večji genetski napredek, ko smo imeli v referenčni populaciji veliko živali in malo ponovljenih vrednosti (in ne obratno)
* trendi kvalitativno enaki z relativno dragim merjenjem fenotipa in relativno dragim genotipiziranjem
* Začetna referenčna populacija je možna s sodelovanjem v internacionalnih konzorcijih, kot je npr. Intergenomics za rjavo pasmo v Evropi. Nekatere populacije nimajo dostopain morajo zgraditi lastno referenčno populacije. Kvalitativno so vsi rezultati tudi brez referenčne populacije enaki, t.j. genomska selekcija tudi z minimalno prerazporeditvijo sredstev poveča genetski napredek. Brez začetne reference sicer scenariji dosežejo manjši genetski napredek kot z začetno referenčno populacijo: zaradi zamika v uvedbi genomske selekcije in rahlo manjše točnosti kot posledice manjše referenčne populacije.
* Točnost: genomska selekcije poveča točnost ocene vpliva Mendelskega vzorčenje, ko je točnost povprečja staršev visoka, v nasprotnem primeru pa poveča točnost obeh terminov (Daetwyler et al., 2007; Wolc et al., 2011).
  + moški kandidati: genomska selekcija ima manjšo točnost odbire očetov kot klasična selekcija, vendar razlika minimalna. V scenarijih, ko referenčna populacija vsaj 10,000 je točnost konstantna, v scenarijih brez začetne referenčne populacije točnost minimalno nižja v scenarijih, ki genotipizirajo najmanj. Single step tudi odstrani bias (jibrila in sod., 2020)
  + odbrani moški: točnost pada z manjšanjem števila ponovljenih fenotipskih vrednosti. Očetje v repu distribucije, vsaka dodatna vrednost pomaga razločiti med njimi
  + matere: točnost narašča z večjim obsegom genotipizacije:
    1. več ženskih živali ima genomsko in fneotipsko informacijo
    2. poveča genetsko povezanost (Yu in sod., 2017, 2018; Powell in sod., 2019)
    3. večja referenčna populacija; v skladu z (Van Grevenhof et al., 2012; Gonzalez-Recio et al., 2014) točnost narašča z velikostjo ženske referenčne populacije , vendar z zmanjšanim prispevkom
  + telice: točnost sledi točnosti mater in očetov, saj nimajo ne lastne genomske ne fneotipske informacije – torej točnost odraža točnost povprečja staršev
  + brez referenčne populacije: točnosti ženskih rahlo nižje, manjša toćnost za moške kandidate v scenarijih, ki so genotpizirali najmanj
* Spregledani aspekti
  + v raziskavi nismo upoštevali vseh uporab genomske in fenotipske informacije, nekatere bi povečale donosnost predlaganih shem, drugi zmanjšale
  + povečana donosnost:
    - optimizacija nabora genotipiziranih / fenotipiziranih živali, optimizacija napovedi gEBV
    - uporaba genomske informacije za: preverjanje in določanje starševstva, genomski nadzor inbridinga, genomski OCS, optimizacija parjenje, nadzor in odbira na monogenske bolezni / lastnosti, določanje pasemske pripadnosti
    - uporaba genotipov za preostale lastnosti – gneotip ima korist za vse lastnosti v skupnem selekcijskem indeksu, fenotip je za eno
    - cena genotipizacije pada s številom genotipiziranih živali
    - genomska selekcija mater
    - v simulaciji omejitev referenčne populacije – v resnici je ni
  + zmanjšana donosnost:
    - fenotipi tudi pomembni za upravljanje s čredami (prireja kot tudi okoljski vidik)
      * težko ovrednotiti – delno možno s primerjavo varianc za herd-test day in genetsko varianco
      * uporabnost fenotipov zavisi od obsega uporabe s strani rejcev
    - fenotipi pomembni tudi za napoved prireje v standardni laktaciji
      * pokazali smo, da zmanjšanje fenotipizacije na manj kot 5 ne pripomore več k genetskemu napredku
      * študije potrdile, da je točna napoved 305-dnevne prireje možna tudi z manj kot 11 fenotipskimi vrednostmi (Pool and Meuwissen, 1999; Berry, 2005; Kong, 2017), nekatere študije navkljub visoki korelaciji opazile pristranskost v napovedi (Gantner in sod) – pomembna tudi izbira modela (Pool and Meuwissen, 1999; Lidauer et al., 2003)
    - simulirali mlečno prirejo kot enotno aditivno lastnost
      * kompleksna lastnost z neaditivnimi učinki – čeprav ti delno upoštevani v učinko za permanentno okolji – slednje bi znižalo točnost napovedi
      * genetska korelacija med prirejo v različnih laktacijah ni 1, ampak je manj (včasih tudi obravnavana kot posebna lastnost)

## 3.4 Nacionalna selekcija v luči globalnega genetskega napredka

* Pomembno ohranjanje nacionalnih rejskih programov – prvič kot gospodarsko dejavnost in drugič za zagotavljanje selekcije živali prilagojene na lokalno okolje
* male populacije uvažajo genetski material – povečanje genetskega napredka in genetske variabilnosti
* interakcija med genotipom in okoljem – zmanjša odziv v domači populaciji
* testirali prispevek nacionalne selekcije pri različnih odstotkih uvozah in korelaciji med okolji