

MAREK ŚWITOŃSKI

Postępy genomiki zwierząt domowych

Ogromny wzrost produktywności zwierząt gospodarskich, który miał miejsce w XX wieku, możliwy był dzięki zastosowaniu osiągnięć nauk zootechnicznych i biologicznych. Największe znaczenie miał postęp z zakresu: (1) genetyki cech ilościowych (w tym m.in. metod statystycznych wykorzystanych do oceny wartości hodowlanej), (2) nauk o żywieniu zwierząt oraz (3) biotechnik rozrodu (inseminacja, kriokonserwacja plemników, przenoszenie zarodków itp.) umożliwiających uzyskanie liczego potomstwa od zwierząt o wyróżniającej się wartości hodowlanej. Obecnie przewiduje się, że dalszy postęp w hodowli zwierząt będzie w coraz większym stopniu opierał się na wiedzy o molekularnym podłożu zmienności cech produkcyjnych.

Na początku lat 80. XX wieku rozpoczęto wprowadzanie na szeroką skalę do badań genetycznych technik biologii molekularnej, m.in. klonowanie molekularne (biblioteki genomowe), amplifikacja krótkich fragmentów DNA za pomocą PCR, sekwencjonowanie DNA (w tym automatyzacja tej techniki), hybrydyzacja *in situ* oraz wykrywanie polimorfizmu sekwencji powtarzalnych (głównie mikrosatelitarnych). Szeroki wachlarz nowych technik oraz dynamiczny rozwój bioinformatyki umożliwił podjęcie badań dotyczących organizacji i funkcjonowania genomów. W ten sposób wyodrębniła się nowa dyscyplina – genomika. Umownie można przyjąć, że powstała ona w 1987 r. We wrześniu tego roku ukazał się pierwszy numer czasopisma „Genomics”, a artykuł V.A. McKusicka i F.H. Ruddle’a, otwierający ten numer, miał symboliczny tytuł: *A new discipline, a new name, a new journal*.

W obrębie genomiki wyodrębnia się dwa główne nurty badawcze. Pierwszy, określany terminem genomiki strukturalnej, dotyczy organizacji i sekwencji genomu. Drugi, to genomika funkcjonalna, której obszarem zainteresowania są procesy związane z ekspresją genów. Genom eukariontów może być badany na różnych poziomach organizacji – począwszy od ustalenia wzorca kariotypu, przez tworzenie map genomowych i skończywszy na poznaniu sekwencji nukleotydowej. Ważną rolę odgrywają również badania porównawcze map markerowych, jak i sekwencji nukleotydowych (genomika porównaw-

cza) oraz opis polimorfizmu DNA. Z kolei genomika funkcjonalna skupia się na kolejnych etapach ekspresji genów, tzn. transkrypcji (transkryptomika) i translacji (proteomika) oraz powstających metabolitów, w wyniku działania produktów ekspresji genów (metabolomika). W ostatnich latach coraz większym zainteresowaniem cieszy się epigenomika, która w pewnym stopniu łączy kwestie struktury i funkcjonowania genomu. Głównymi procesami epigenetycznymi są: modyfikacja DNA (metylacja cytozyn), modyfikacje białek histonowych (np. fosforylacja, acetylacja) odpowiedzialnych za tworzenie nici chromatynowej oraz rozmieszczenie terytoriów chromosomowych w jądrze interfazowym (architektura jądra interfazowego).

W odniesieniu do zwierząt domowych znaczący postęp odnotowano dotąd w zakresie genomiki strukturalnej. Natomiast genomika funkcjonalna znajduje się na początkowym etapie, a większość podejmowanych badań dotyczy transkryptomiki. W niniejszym artykule przedstawione zostaną wybrane osiągnięcia genomiki zwierząt domowych, które mają istotne znaczenie w hodowli zwierząt. Zwrócono również uwagę na wybrane osiągnięcia krajowych zespołów badawczych.

Genomika strukturalna

Początków genomiki strukturalnej można upatrywać w opisie zestawu chromosomowego, charakterystycznego dla danego gatunku. Zaskakujące jest to, że wiedza o chromosomach ssaków, z powodu braku wiarygodnych technik badawczych, rozwijała się dość wolno. Dowodem może być fakt, że liczbę chromosomów człowieka ($2n = 46$) ustalono dopiero w grudniu 1955 r., a opublikowano w 1956 r. w skandynawskim czasopiśmie genetycznym – „*Hereditas*”. O doniosłości tego osiągnięcia świadczy wmurowanie w 2003 r. tablicy pamiątkowej na Uniwersytecie w Lund (Szwecja), gdzie dokonano tego odkrycia (Limon, 2004).

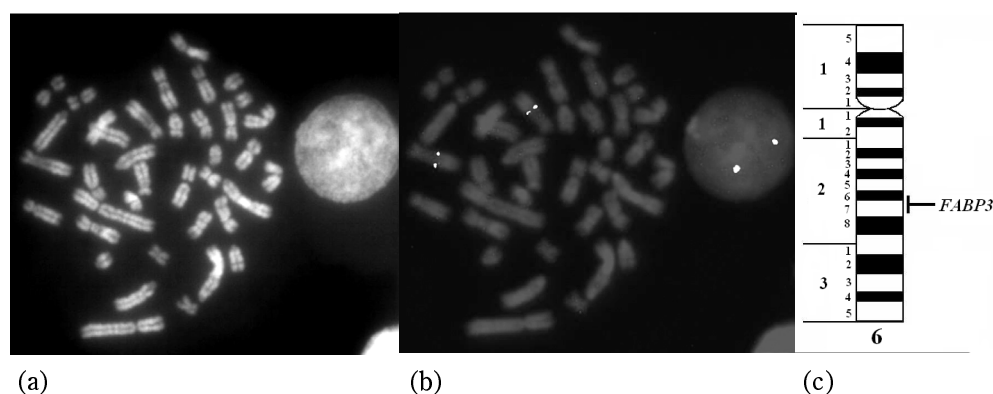
Wzorzec kariotypu

W badaniach nad organizacją genomu danego gatunku ważne znaczenie odgrywa wiedza o wzorcu jego kariotypu. Wzorzec to rodzaj międzynarodowej umowy dotyczącej identyfikacji par chromosomów homologicznych w komórkach somatycznych. Z jednej strony jest on podstawowym narzędziem diagnostyki nieprawidłowości chromosomowych, a z drugiej jest punktem wyjścia do tworzenia markerowej mapy oraz ustalenia sekwencji nukleotydowej danego chromosomu. Warto zauważyć, że uzgodnienie wzorców kariotypowych było możliwe dopiero na przełomie lat 60. i 70. XX w., kiedy opracowano techniki prążkowego barwienia chromosomów. Pierwsze wzorce dla kilku gatunków zwierząt gospodarskich, oparte o barwienia techniką prążków G, przedstawiono w 1976 r. na konferencji w Reading, W. Brytania. Uzgodnienia te opublikowano w „*Hereditas*”, w 1980 r. W następnych latach ukazały się zmodyfikowane wersje wzorców (świnia – 1988, bydło, owca i koza – 2001, koń – 1997 i kot – 1980) oraz wzorce dla ga-

tunków, które wcześniej nie były uzgodnione (królik – 1981, lis pospolity – 1985, lis polarny – 1985, pies – 1996 i 1999, kura – 1999 i jenot chiński – 2002) (Świtoński i wsp., 2006).

Markerowa mapa genomu

Skoordynowane wysiłki mające na celu zbudowanie wysoce nasyconych markerowych map genomów zwierząt domowych zostały uruchomione w pierwszej połowie lat 90. XX w. Pierwszy europejski program ruszył w 1991 r. i dotyczył genomu świni domowej (*PigMap*), a w ślad za nim powstał podobny – dla genomu bydła (*BovMap*). W 1993 r. powstało międzynarodowe konsorcjum, które postawiło sobie za cel zbudowanie mapy genomu psa (*DogMap*). Programy te miały podobne założenie, czyli utworzenie mapy genetycznej (sprzężeniowej), zawierającej możliwie dużą liczbę polimorficznych *loci* markerowych oraz mapy fizycznej (cytogenetycznej), na której wskazana będzie lokalizacja ograniczonej liczby markerów, rozproszonych w miarę równomiernie wzdłuż całego chromosomu. Początkowo większość lokalizowanych markerów genetycznych stanowiły anonimowe, polimorficzne sekwencje mikrosatelitarne. Z czasem coraz więcej uwagi poświęcano ustalaniu położenia genów w chromosomach. Przykładem może być lokalizacja rodziny genów wiążących kwasy tłuszczowe (ang. *FABP* – *fatty acid binding proteins*). Obejmuje ona osiem genów, które za pomocą techniki FISH zlokalizowano w pięciu chromosomach świni domowej (ryc. 1), a trzy z nich (*FABP4*, *FABP5* i *FABP8*) położone są bardzo blisko siebie w chromosomie 4 (Szczerbal i wsp., 2007).



Ryc. 1. Lokalizacja fizyczna genu *FABP3* (*H-FABP*) w chromosomie 6. świni domowej:
 (a) chromosomy metafazowe barwione techniką prążków Q,
 (b) ta sam płytka metafazowa po hybrydyzacji z sondą molekularną (BAC),
 zawierającą gen *FABP3*,
 (c) idiogram chromosomu 6, ze wskazanym położeniem *locus FABP3*
 (fot. Izabela Szczerbal).

W okresie minionych 15 lat powstały wysoce nasycone markerami genetycznymi mapy genomów wielu gatunków zwierząt domowych, a w tym bydła, świni, psa, owcy, kozy, konia i kury. Liczba polimorficznych markerów genetycznych o znanej lokalizacji genetycznej i (lub) fizycznej liczona jest dla niektórych gatunków już w tysiącach: bydło – ponad 5500 (Itoh i wsp., 2005), świnia – ponad 4500 (Karlskov-Mortensen i wsp., 2007), koń – prawie 3000 (Stubs i Distl, 2007) lub pies – ponad 4200 (Breen i wsp., 2004).

Kolejnym etapem budowania map stała się lokalizacja chromosomowa sklonowanych w bibliotekach genomowych fragmentów DNA, które były wykorzystane w programach sekwencjonowania. W ten sposób integrowana jest wiedza o sekwencji nukleotydowej z markerową mapą genomu danego gatunku. Przykładem może być zmapowanie w genomie bydła ponad 290 tys. fragmentów DNA, pochodzących z biblioteki genomowej utworzonej w wektorze BAC (ang. *Bacterial Artificial Chromosome*, czyli tzw. sztuczny chromosom bakteryjny) (Snelling i wsp., 2007).

Porównawcze mapy genomu

Porównywanie organizacji genomów różnych gatunków ssaków istotnie przyczyniło się do rozwoju genomiki strukturalnej. W połowie lat 90. XX wieku zastosowano do badań genomów zwierząt domowych technikę porównawczego malowania chromosomów (ang. *comparative chromosome painting*). Jej istotą jest wykorzystanie sond specyficznych dla konkretnego chromosomu (tzw. sond malujących) jednego gatunku w procedurze fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) na preparatach cytogenetycznych pochodzących od innego gatunku. Metoda ta pozwala na uwidocznienie na preparacie cytogenetycznym fragmentów chromosomowych, które zawierają sekwencje komplementarne do tych, które znajdują się w sondzie malującej. W ten sposób można wskazać, jakie rearanżacje chromosomowe zaszły w trakcie ewolucji genomów, a także przewidywać, jakie geny znajdują się we fragmentach chromosomowych badanego gatunku, które są „pomalowane” sondą chromosomu, którego sekwencja nukleotydowa i mapa genowa jest poznana – np. człowieka (Ferguson-Smith i Trifonov, 2007).

Początkowo stosowano sondy dla chromosomów człowieka na preparatach cytogenetycznych uzyskanych dla bydła, świni, konia i psa. Pod koniec lat 90. XX w. udało się uzyskać sondy chromosomowe dla różnych gatunków zwierząt domowych, np.: bydła, świni, konia, psa i lisa pospolitego. Dzięki temu możliwe stało się tzw. wzajemne malowanie chromosomów – np. sondy malujące dla chromosomów psa zastosowano na preparatach chromosomowych kota i odwrotnie sondy chromosomowo-specyficzne kota na preparatach pochodzących od psa (Yang i wsp., 2000). Tak wykonane badania ujawniły w kariotypie kota ($n = 19$) 68 ewolucyjnie konserwatywnych segmentów, które zostały uwidocznione przy pomocy sond chromosomowo-specyficznych psa ($n = 39$). Badania przeprowadzone w odwrotnym kierunku ujawniły 65 takich segmentów w genomie psa, po hybrydyzacji z sondami chromosomowymi kota.

Technika porównawczego malowania chromosomów ma jednak istotne ograniczenia. Po pierwsze, nie wykrywa ona rearanżacji wewnątrzchromosomowych (np. inwersji). Po drugie, jej rozdzielczość jest na poziomie kilku milionów par zasad. Oznacza to, że translokacje chromosomowe obejmujące fragmenty o długości mniejszej niż 3-4 mln par zasad nie są wykrywane. Dlatego też porównawcze mapy genomowe budowane są również poprzez analizę rozmieszczenia *loci* markerów genetycznych. Przykładowo, lokalizacja techniką FISH zestawu sond molekularnych, zawierających sekwencje znanych markerów genetycznych, pozwala na wskazanie ich uszeregowania w odpowiadających sobie chromosomach dwóch gatunków. Porównanie takie może ujawnić przypadki rearanżacji wewnątrzchromosomowych, jak to wykazano po zastosowaniu sond molekularnych, pochodzących z biblioteki genomowej psa, w mapowaniu cytogenetycznym genomów trzech gatunków z rodziny psowatych: psa, lisa polarnego i jenota chińskiego (Szczerbal i wsp., 2003). Okazało się, że w odpowiadających sobie ramionach chromosomowych, zidentyfikowanych wcześniej przy pomocy techniki porównawczego malowania chromosomów, niekiedy odwrócone jest uszeregowanie *loci* markerowych. Obserwacja ta dowodzi, że w trakcie ewolucji kariotypów tych gatunków dochodziło także do inwersji całych ramion chromosomowych.

Sekwencja genomu

Zakończenie w 2001 r. podstawowego etapu sekwencjonowania genomu człowieka stworzyło możliwości do podjęcia tego typu badań w odniesieniu do gatunków zwierząt domowych/gospodarskich. Do chwili obecnej poznano sekwencje genomu sześciu gatunków (tabela 1), a kolejnym, którego sekwencja będzie ogłoszona w najbliższej przyszłości (prawdopodobnie w I poł. 2008 r.), będzie świnia domowa.

Tabela 1. Gatunki zwierząt domowych/gospodarskich, dla których poznano sekwencję genomu (na podstawie: International Chicken Genome Sequencing Consortium 2004; Lindblad-Toh i wsp., 2005; The Honeybee Genome Sequencing Consortium 2006; Pontius i wsp., 2007)

Gatunek	Haploidalna liczba chromosomów (<i>n</i>)	Wielkość genomu (mld par zasad)	Dokładność sekwencjonowania (X)	Rok, w którym poznano sekwencję
pies	39	2,4	1,5	2003
		2,4	7,5	2005
bydło	30	3,0	3,3	2004
		3,1	7,1	2007
kura	39	1,1	6,6	2004
pszczola miodna	16	0,3	7,5	2006
koń	32	2,7	6,8	2007
kot	19	2,7	1,9	2007

Zwraca uwagę to, że dokładność sekwencjonowania, wyrażona przeciętną liczbą sekwencjonowań każdego nukleotydu, ma taki sam poziom jak w przypadku genomu człowieka czy myszy i oscyluje w okolicach wartości 7X.

Podobnie jak w genomie człowieka, także w genomie innych ssaków przewidywana liczba genów kodujących białka zawiera się w zakresie od 20 do 23 tys. Najmniejszą liczbę genów oszacowano w genomie psa – 19 700, a najwyższą w genomie bydła – 22 700. W genomie kury liczba ta mieści się w tym samym zakresie jak u ssaków, natomiast w genomie pszczoły miodnej jest znacznie niższa i wynosi 11 500.

Porównanie sekwencji genomu modelowych zwierząt laboratoryjnych (mysz i szczur) z genomami innych ssaków (człowiek, bydło, pies i kot) ujawniło znaczące różnice w zakresie podobieństwa sekwencji nukleotydowych. Przykładowo, sekwencje kodujące w genomie kota są bardziej podobne do sekwencji kodujących w genomie psa (65%), bydła (62%) i człowieka (59%), aniżeli szczura (40%) i myszy (34%) (Pontius i wsp., 2007).

Badania sekwencji genomu dostarczają wiele informacji na temat polimorfizmu DNA oraz występowania bloków haplotypowych, w których rekombinacje genetyczne występują z bardzo niską częstością. Jednym z efektów programów sekwencjonowania genomu jest wykrycie dużej liczby polimorfizmów typu SNP (ang. *single nucleotide polymorphism*), np. ponad 2,5 mln w genomie psa i około 2 mln w genomie bydła. Liczba tych polimorfizmów z pewnością zwiększy się wraz ze wzrostem liczby osobników, których genom będzie zsekwencjonowany. Badanie ponad 15 tys. polimorfizmów SNP w genomie bydła ujawniło występowanie 727 bloków haplotypowych, obejmujących co najmniej trzy miejsca polimorficzne SNP, a średnia długość takiego bloku wyniosła prawie 70 tys. pz. (Khatkar i wsp., 2007). Należy podkreślić, że identyfikacja bloków haplotypowych ma duże znaczenie praktyczne w poszukiwaniu sprzężenia między markerem o znanym położeniu w genomie i nieznanym *locus* genu, który ma związek z określonym fenotypem (np. choroba genetyczna, zmienność cechy ilościowej).

Polimorfizm DNA i poszukiwanie mutacji odpowiedzialnych za zmienność fenotypową

Dostępność i automatyzacja technik molekularnych uruchomiła nieomal lawinowe zainteresowanie wykrywaniem polimorfizmu DNA oraz oceną jego związku z cechami użytkowymi zwierząt. W latach 90. XX wieku koncentrowano się na wykorzystaniu polimorfizmu krótkich sekwencji powtarzalnych (STR- *short tandem repeats*, inaczej sekwencje mikrosatelitarne), o znanej lokalizacji genomowej, do wskazywania regionów QTL (ang. *quantitative trait locus*), w których spodziewana jest mutacja odpowiedzialna za zmienność cech produkcyjnych (np. wydajność mleka, zawartość mięsa w tuszy, grubość słoniny, liczba prosiąt w miocie itd). Badania takie prowadzono zazwyczaj w 3-pokoleniowych rodzinach referencyjnych założonych przez osobniki różniące się fenotypowo pod względem analizowanych cech. Analiza dziedziczenia alleli markerowych oraz ocena zmienności fenotypowej cech pozwalała na wskazanie regionów QTL o zróżnico-

wanej długości (od kilku do kilkudziesięciu centymorganów – cM). Był to pierwszy krok na drodze zmierzającej do wykrycia mutacji odpowiedzialnej za obserwowaną zmienność. Mutacje takie określa się często wspólnym symbolem – QTN (ang. *quantitative trait nucleotide*). Szeroko zakrojone badania z tego zakresu zaowocowały identyfikacją wielu regionów QTL, a w przypadku niektórych z nich, często z wykorzystaniem porównawczej analizy genomów, wskazano mutacje punktowe (QTN), które wywołują duży efekt fenotypowy.

Poznanie podłoża molekularnego zmienności cech produkcyjnych ma szczególne znaczenie w hodowli zwierząt gospodarskich. Do chwili obecnej opisano szereg mutacji punktowych wpływających znacząco na fenotyp (tabela 2). Klasycznym przykładem wykorzystania skanowania genomu do poznania mutacji wykazującej duży wpływ na zmienność cechy poligenicznej (ilościowej) było poszukiwanie podłoża molekularnego hipertrofii mięśniowej w rasie belgijskiego bydła błękitnego. Cecha ta wywołana jest przez gen recesywny. Skanowanie genomu zwierząt z rodziny referencyjnej, w której pojawiały się zwierzęta z hipertrofią mięśniową, wskazało, że QTL dla tej cechy położony jest w chromosomie 2. bydła. Porównanie mapy tego fragmentu chromosomowego z odpowiadającym mu fragmentem ramienia krótkiego chromosomu 2. człowieka pozwoliło na wytypowanie genów kandydujących, a wśród nich genu kodującego miostatynę. Białko to wpływa na hamowanie wzrostu włókien mięśniowych podczas rozwoju płodowego. Sekwencjonowanie genu u zwierząt z hipertrofią ujawniło delecję 11 nukleotydów w części kodującej genu (Grobet i wsp., 1997). Późniejsze badania wykonane w innych rasach bydła o użytkowości mięsnej doprowadziły do wykrycia kolejnych mutacji tego genu, również odpowiedzialnych za hipertrofię mięśniową.

Kiedy porównuje się liczbę opisanych regionów QTL w genomach zwierząt gospodarskich z liczbą zidentyfikowanych QTN, to refleksja na razie nie jest entuzjastyczna, co dobrze wyraża tytuł artykułu sformułowany w żargonie bokszerskim: „*From QTL to QTN identification in livestock – winning by points rather than knock-out*” (Ron i Weller, 2007). Potwierdzeniem tej opinii może być to, że w genomie świni wskazano prawie 1700 QTL dla dziesiątek cech dotyczących użytkowości rzeźnej, tucznej i rozplodowej, a liczba zidentyfikowanych QTN nie przekracza 10 (Rothschild i wsp., 2007).

Ostra selekcja prowadzona w hodowli niektórych gatunków zwierząt gospodarskich niesie ryzyko szybkiego rozprzestrzenienia w populacji niepożądanych genów, w tym i takich, które odpowiedzialne są za choroby genetyczne. Szereg mutacji odpowiedzialnych za choroby genetyczne udało się opisać na poziomie molekularnym, np. BLAD (ang. *Bovine Leukocyte Adhesion Deficiency*) czy CVM (ang. *Complex Vertebral Malformation*) w rasie holsztyńsko-fryzyjskiej bydła. W ostatnich miesiącach zidentyfikowano mutację wywołującą wadę rozwojową (karłowatość), znaną już od ponad 100 lat w irlandzkiej rasie bydła – dexter, dzięki zastosowaniu częściowego skanowania genomu.

Tabela 2. Przykłady cech ilościowych, których zmienność zależy w znaczącym stopniu od zidentyfikowanych mutacji punktowych

Cecha	Gatunek	Rasa	Gen	Symbol genu
Cechy związane z użytkowością mleczną				
zawartość tłuszczu i białka w mleku	bydło	różne	acylotransferaza diacyloglicerolu 1	<i>DGAT1</i>
	bydło	różne	receptor hormonu wzrostu	<i>GHR</i>
	bydło	różne	receptor protaktyny	<i>PRLR</i>
przydatność mleka do produkcji sera	bydło	różne	kappa kazeina	<i>CSN3</i>
zawartość białka w mleku	koza	różne	alfa-S1-kazeina	<i>CSNIS1</i>
Cechy związane z użytkowością rzeźną				
hypertrofia mięśniowa	bydło	różne	miostatyna	<i>MSTN (GDF8)</i>
	owca	texel	miostatyna	<i>MSTN (GDF8)</i>
	owca	american dorset	pozagenowy region regulatorowy	<i>CLPG</i>
wada mięsa – PSE (blade, miękkie i wodniste)	świnia	różne	receptor typu I rianodyny	<i>RYR1</i>
wada mięsa – tzw. kwaśne mięso	świnia	hampshire	receptor typu IA białka morfogenetycznego kości	<i>BMPR-IA</i>
Cechy związane z użytkowością rozplodową				
liczebność miotu	owca	romney, galway, belclare	białko morfogenetyczne kości typu 15	<i>BMP15</i>
	owca	merynos booroola	receptor typu IB białka morfogenetycznego kości	<i>BMPR-1B</i>
	owca	belclare, cambridge	czynnik wzrostu typu 9	<i>GDF9</i>

Wspomniana wada spowodowana jest genem nie w pełni dominującym (**D**). W układzie homozygoty dominującej (**DD**) wywołuje on efekt letalny, ze względu na ciężkie zaburzenia rozwojowe płodu. Z kolei zwierzęta heterozygotyczne (**Dd**) są karłowate (cecha pożądana przez hodowców tej rasy), a zwierzęta o genotypie **dd** mają prawidłowy fenotyp. W celu ustalenia podłoża molekularnego wady badaniom poddano rodzinę referencyjną, w której pojawiły się zdeformowane płody (poronione), zwierzęta karłowate oraz normalne. Na podstawie wiedzy o podłożu molekularnym karłowatości człowieka i myszy wytypowano 11 genów kandydujących. Analizie molekularnej poddano 68 markerów mikrosatelitarnych położonych w pobliżu tych genów w genomie bydła i wykazano, że allele markerów leżących w pobliżu genu *ACAN*, kodującego agrekan – białko uczestniczące w budowie tkanki chrzęstnej, segregują razem z karłowatością i letalnością zniekształconych płodów. Sekwencjonowanie genu u poronionych płodów i karłowatych zwierząt ujawniło dwie mutacje odpowiedzialne za tę wadę – insercję czterech nukleotydów lub tranzycję C>T (Cavanagh i wsp., 2007).

W poszukiwaniach mutacji wywołujących choroby genetyczne bardzo ważną rolę odgrywa genomika porównawcza, jak to zaprezentowano powyżej. Dzięki temu wiedza o molekularnych uwarunkowaniach chorób dziedzicznych zwierząt domowych poszerza się w szybkim tempie. Można to zaobserwować, śledząc ogólnodostępną bazę danych OMIA – Online Mendelian Inheritance In Animals (<http://omia.angis.org.au/>). W 2005 roku ogólna liczba chorób genetycznych rozpoznanych na poziomie DNA u bydła, świni, konia, psa i kota wyniosła 92, a w tym było 38 (41%) chorób psa (Nicholas, 2005). Na początku 2008 r. liczba ta wzrosła do 152, w tym 64 (42%) to choroby psa (<http://omia.angis.org.au/>). Molekularny opis wielu chorób dziedzicznych psa w dużym stopniu zawdzięczamy temu, że szeroko korzystano z wiedzy o analogicznych chorobach człowieka. Dzięki temu w wielu tak wytypowanych genach kandydujących psa udało się wykryć mutacje sprawcze. Warte podkreślenia jest to, że dynamiczny rozwój wiedzy o genomie psa oraz podłożu jego chorób dziedzicznych stworzyło możliwości podjęcia prób terapii genowej w odniesieniu do kilku chorób. Niektóre z nich zakończyły się powodzeniem – np. dziedziczna dystrofia siatkówki (odpowiednik dziecięcej ślepoty Lebera) czy mukopolisacharydoza typu VII. Tym samym pies stał się bardzo ważnym gatunkiem modelowym w badaniach biomedycznych (Świtoński i wsp., 2004).

Intensywne poszukiwania polimorfizmu w wytypowanych genach kandydujących, w oparciu o kryterium funkcji biologicznej kodowanych białek i (lub) wiedzę o wpływie polimorfizmu takiego genu na zmienność cechy u innego gatunku, stało się często stosowanym sposobem prowadzenia badań. Jak można się było spodziewać, większość polimorfizmów nie ma wpływu na funkcję kodowanego białka lub poziom ekspresji genu. Niemniej jednak niektóre polimorfizmy okazały się istotne z hodowlanego punktu widzenia.

Choroby prionowe stały się ostatnio poważnym problemem zdrowotnym, w związku z pojawieniem się w populacjach bydła choroby BSE (ang. *Bovine Spongiform Encephalopathy*) oraz znaną już od XVIII w. trzęsawką (ang. *scrapie*) w populacjach owiec. Wiadomo, że ich przyczyną jest przyjmowanie przez białko prionowe nieprawidłowej struktury przestrzennej pod wpływem kontaktu z białkiem nieprawidłowym. Poszukiwanie polimorfizmu w genie kodującym białko prionowe owcy przyniosło bardzo ważne odkrycie, polegające na wskazaniu, że trzy polimorfizmy w obrębie tego genu powiązane są z podatnością/opornością owiec na rozwój trzęsawki. Polimorfizmy te zmieniają sekwencję aminokwasów w pozycji kodonów: 136 (alanina lub walina), 154 (arginina lub histydyna) i 171 (glutamina lub arginina) i dziedziczą się w formie haplotypów. Haplotyp ARR (alanina-arginina-arginina) związany jest z wysoką opornością prawidłowego białka na przekształcenie w formę nieprawidłową, podczas gdy haplotyp VRQ (walina-arginina-glutamina) z najwyższą wrażliwością (Gavier-Widen i wsp., 2005). Zależność ta została wykorzystana w pracach hodowlanych, których celem jest zwiększenie w stadach hodowlanych częstości zwierząt o genotypie warunkującym oporność na rozwój tej choroby.

Analiza sekwencji nukleotydowych była prowadzona w odniesieniu do wielu genów kandydujących dla cech produkcyjnych. Większość wykrytych polimorfizmów nie była w sposób powtarzalny powiązana ze zmiennością takich cech, a tylko nieliczne okazały się obiecujące. W 2000 r. Kim i wsp. opublikowali wyniki badań polimorfizmu genu receptora typu 4 melanokortyny (*MC4R*) świni, podjętych w związku z rolą, jaką pełni kodowane białko w regulacji pobierania pokarmu, czy szerzej bilansie energetycznym organizmu. Autorzy wykryli polimorfizm zmieniający sekwencję aminokwasów w konserwatywnej części białka. Analiza funkcjonalności tego polimorfizmu wskazała na jego wpływ na pobieranie paszy, grubość słoniny oraz tempo wzrostu. Badania te zostały powtórzone przez szereg zespołów i w większości z nich potwierdzono zależność z tempem wzrostu, wyrażanym średnim dobowym przyrostem masy ciała (m.in. Stachowiak i wsp., 2006), a także pobieraniem paszy, natomiast nie potwierdzono związku z grubością słoniny. Dowodzi to, że poszukiwanie QTN poprzez analizę polimorfizmu *a priori* wytypowanych genów kandydujących może czasami zakończyć się sukcesem.

Poszukiwania polimorfizmu DNA prowadzono również z powodzeniem w Polsce. Szereg z nich wykryto w genach kandydujących dla cech użytkowości rzeźnej – np. w rodzinie genów kodujących czynniki miogenezy (*MYF*) świni (np. Urbański i Kurył, 2006), genach enzymów proteolitycznych, odgrywających ważną rolę w procesie dojrzewania mięsa wołowego – np. katepsyny (np. Juszcuk-Kubiak i wsp., 2007), czy genach kodujących białka zaangażowane w utrzymywanie homeostazy energetycznej organizmu – np. receptor leptyny świni (Mackowski i wsp., 2007). Podobne badania podjęto również w odniesieniu do cech użytkowości mlecznej, którymi m.in. są geny kodujące białka

tw. osi somatotropowej (m.in. hormon wzrostu – GH i jego receptor – GHR, insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 – IGF1, prolaktyna – PRL i czynnik transkrypcyjny – STAT5). Niektóre z nich okazały się wysoce polimorficzne – np. *STAT5* (Flisikowski i wsp., 2005). Niestety dotychczasowe wyniki, dotyczące związku wykrytych polimorfizmów ze zmiennością cech produkcyjnych, nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków na temat ich funkcjonalności.

Zakończenie programów sekwencjonowania genomu m.in. bydła i psa umożliwiło wytypowanie równomiernie rozproszonych SNP do utworzenia mikromacierzy DNA, które są wykorzystywane do szybkiego ustalania genotypu w tysiącach miejsc polimorficznych. Takie narzędzia badawcze oferowane są przez dwie amerykańskie firmy Affymetrix i Illumina. Obie firmy oferują m.in. mikromacierze dla bydła (np. dla 54 tys. SNP, Illumina) i psa (np. dla 22 tys. SNP, Illumina). Mogą one być wykorzystane do skanowania genomu w rodzinach referencyjnych w celu precyzyjnego wskazania regionów chromosomowych obejmujących geny kandydujące dla badanych cech. W przypadku bydła podejmowane są również badania nad wykorzystaniem mikromacierzy SNP do oceny wartości hodowlanej buhajów, m.in. w zakresie cech użytkowości mlecznej. Zakłada się, że równomiernie rozproszone, liczne SNP pozwolą na identyfikację szeregu haplotypów SNP, które obejmą nieznaną mutację, ale o oszacowanym (mierzalnym) wpływie na zmienność poligenicznej cechy produkcyjnej. Po wybraniu zestawu haplotypów o znanych efektach fenotypowych możliwe byłoby szacowanie wartości hodowlanej zwierzęcia na podstawie genotypów SNP, ustalonych przy pomocy mikromacierzy. Podejście takie, jeśli się okaże wystarczająco wiarygodne, może zrewolucjonizować procedurę oceny, która tradycyjnie jest prowadzona na podstawie informacji o użytkowości mlecznej grupy córek ocenianego rozplodnika.

Mikromacierze DNA mogą być także wykorzystywane do ustalania genotypu w wybranych miejscach polimorficznych (SNP), którym przypisano we wcześniejszych badaniach efekty fenotypowe. Kierując się zgromadzoną wiedzą o związkach polimorfizmów z cechami użytkowości mlecznej, wytypowano 16 kandydujących SNP, dla których zbudowano mikromacierz (Kamiński i wsp. 2005). Przy jej pomocy ustalono genotyp 400 krów rasy holsztyńsko-fryzyskiej, a następnie potwierdzono wcześniejsze doniesienia, że polimorfizm genów: acylotransferazy diacyloglicerolu 1 (*DGAT1*), receptora hormonu wzrostu (*GHR*), laktoferyny (*LTF*) i kappa-kazeiny (*CSN3*) ma istotny wpływ na wydajność mleka i jego składników (białka i tłuszczu).

Genomika funkcjonalna

Analiza zmienności ekspresji genów, głównie na etapie transkrypcji, znajduje się w przypadku zwierząt domowych na początkowym etapie. W sposób szczególny na rozwój tych badań wpłynęła dostępność mikromacierzy ekspresyjnych, które pozwalają na

ocenę zmienności poziomu transkrypcji setek lub tysięcy genów u zwierząt, będących na różnym etapie rozwoju osobniczego lub reprezentujących różne rasy czy też różniących się użytkowością.

Transkryptomika

Na szczególną uwagę zasługują wyniki zaprezentowane przez Bernard i wsp. (2007). Autorzy porównywali profil ekspresji genów w dwóch grupach buhajków rasy charolais, różniących się mięsnością. W badaniach wykorzystali mikromacierz dla ponad 5400 genów, które podlegają ekspresji w mięśniach. Wśród nich 32 wykazały zróżnicowany poziom ekspresji, a najbardziej interesujący okazał się gen *DNAJA1* – ang. *DnaJ (HSP40) homologue, subfamily A, member 1*. Poziom ekspresji tego genu był bardzo silnie i negatywnie związany z cechą kruchości mięsa. Wynik ten był na tyle znaczący, że został opatentowany (Patent EP06300943.5) jako marker jakości mięsa wołowego. Inne badania dotyczące użytkowości rzeźnej bydła przeprowadzili Sadkowski i wsp. (2006). Porównano profil ekspresji genów w mięśniu najdłuższym grzbietu buhajków polskiej rasy holsztyńsko-fryzyjskiej, w wieku 6 i 12 miesięcy. Do tego celu zastosowano mikromacierz ekspresyjną, zawierającą oligonukleotydy dla ponad 18 tys. genów. Ustalono, że ponad 30 genów miało zróżnicowany poziom ekspresji, zależny od wieku zwierząt. Podobne badania porównawcze przeprowadzono u świń (Cagnazzo wsp., 2006). Analizowano w nich poziom transkrypcji ponad 500 genów podlegających ekspresji w mięśniach. Porównywano profil ekspresji podczas rozwoju prenatalnego w płodach ras pietrain i duroc. Rasy te znacząco się różnią pod względem umięśnienia i otluszczenia (rasa pietrain charakteryzuje się wysoką mięsnością i niskim otluszczeniem). Stwierdzono, że dynamika ekspresji genów związanych z miogenezą oraz metabolizmem lipidowym wykazuje wyraźny związek z rasą oraz okresem rozwoju prenatalnego. Powyższe wyniki pokazują, że technologia mikromacierzy jest bardzo przydatna do identyfikacji genów kandydujących dla cech ilościowych. Można przypuszczać, że dzięki takim badaniom w nieodległej przyszłości poznane będą polimorfizmy funkcjonalne w niektórych genach, wykazujących zróżnicowaną ekspresję lub genach kodujących np. czynniki transkrypcyjne wpływające na ekspresję takich genów.

Różnice w poziomie transkrypcji zależą od polimorfizmu w sekwencji regulatorowej genu. Dlatego wiele badań polimorfizmu DNA dotyczyło sekwencji regulatorowych genów kandydujących. Badania takie nabrały szczególnego znaczenia po wykryciu wpływu na umięśnienie owiec rasy texel polimorfizmu w części 3'-flankującej genu miostatyny (*GDF8*) (Clou i wsp., 2006; tabela 2). Proste podstawienie jednonukleotydu (substytucja G>A, w pozycji +6723) utworzyło sekwencję konsensusową dla microRNA (mir1 i mir206), które podlegają silnej ekspresji w tkance mięśniowej. Obecność sekwencji konsensusowej i ekspresja microRNA prowadzi do zahamowania syntezy łańcucha polipeptydowego miostatyny, a to z kolei wywołuje hipertrofię mięśniową.

Analiza ewentualnego związku między polimorfizmem DNA w regionach regulatorowych (promotor, wzmacniacz) i poziomem transkrypcji genu prowadzona jest najczęściej przy pomocy reakcji PCR w czasie rzeczywistym (ang. *real time PCR*). Przykładów takich badań jest wiele, a czasami są one poszerzone o analizę wpływu polimorfizmu w sekwencji regulatorowej na wiązanie czynników transkrypcyjnych. Adamowicz i wsp. (2006) analizowali wpływ polimorfizmu typu SNP (C+105G) w promotorze genu leptyny bydła, w obrębie sekwencji konsensusowej dla czynnika transkrypcyjnego Sp1. Stwierdzono, że poziom transkrypcji tego genu u osobników o genotypie CC był istotnie wyższy niż u zwierząt z genotypem GG, natomiast różnice na poziomie translacji nie były już istotne, chociaż tendencja została utrzymana. Inny polimorfizm typu SNP (A>G, w pozycji -1043) zidentyfikowano we wzmacniaczu genu prolaktyny bydła (Brym i wsp., 2007). Poziom transkrypcji tego genu w przysadce mózgowej bydła okazał się znacznie wyższy u zwierząt z genotypem AA niż u tych z genotypem GG. Powyższe wyniki wymagają weryfikacji na poziomie zmienności cech produkcyjnych (np. pobieranie paszy i otluszczenie w przypadku genu leptyny czy produkcji mleka w odniesieniu do prolaktyny), która powinna być przeprowadzona na możliwie dużej i reprezentatywnej grupie zwierząt. Dopiero wówczas będzie można ocenić, czy opisane polimorfizmy są funkcjonalne z punktu widzenia hodowlanego. Próbę takiej weryfikacji przeprowadzili Stachowiak i wsp. (2007), którzy analizowali w genie leptyny świni efekt polimorfizmu C>G (pozycja +113), który występuje w obrębie sekwencji konsensusowej dla czynnika transkrypcyjnego Ap2. Obserwowano tendencję do wyższego poziomu ekspresji tego genu u zwierząt o genotypie CC, która jednak nie przełożyła się na różnice w odkładaniu tkanki tłuszczowej.

Epigenomika

Modyfikacja DNA lub białek histonowych oraz rozmieszczenie chromosomów i genów w jądrze interfazowym to zagadnienia, które na razie są raczej nieśmiało podejmowane w odniesieniu do zwierząt domowych. Najwięcej uwagi poświęcono dotąd piętnowaniu gametycznemu (genomowemu), przede wszystkim w związku z wykryciem dwóch funkcjonalnych polimorfizmów w regionach podlegających takiemu działaniu. Piętnowanie polega na metylacji cytozyn w ściśle określonych miejscach genomu podczas gametogenezy (inne segmenty są piętnowane w oogenezie, a inne w spermatogenezie). Efektem piętnowania jest wyłączenie możliwości ekspresji takiego allelu u potomstwa.

Na rolę mechanizmów epigenetycznych wskazały badania podłoża molekularnego hipertrofii mięśniowej owiec rasy dorset (tabela 2). Dziedziczy się ona zgodnie z niezmiernie rzadko opisywanym modelem biegunowej naddominacji. Polega on na tym, że wysoka mięsność występuje jedynie u tych zwierząt, które są heterozygotyczne i do tego allelu hipertrofii odziedziczyły od ojca. Sprawcza mutacja to substytucja A>G

w obrębie pozagenowego elementu regulatorowego dla zestawu genów, które ulegają piętnowaniu gametycznemu (Freking i wsp., 2002). Mutacja A>G zakłóca ekspresję genów *DLK1*, *DAT* i *PEG11*, które są piętnowane podczas oogenezy (czyli ekspresji podlegają allele pochodzące od ojca). Drugi przykład to polimorfizm G>A w intronie 3. genu *IGF2* (insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 2). W przypadku genu *IGF2* ekspresji podlega, podobnie jak w przypadku opisanym powyżej, allel pochodzący od ojca. Tranzycja G>A, zlokalizowana w regulatorowej sekwencji, zakłóca najprawdopodobniej interakcję z nieznanym białkiem represorowym (van Leare i wsp., 2003). W konsekwencji dochodzi do 3-krotnego zwiększenia ekspresji *IGF2* i silnego rozrostu tkanki mięśniowej.

W ostatnich latach rośnie zainteresowanie architekturą jądra interfazowego. Wiadomo, że rozmieszczenie tzw. terytoriów chromosomowych w jądrze komórkowym nie jest przypadkowe (Meaburn i Misteli, 2007). Co więcej, podczas różnicowania się komórek może dochodzić do ich przemieszczania się. Foster i wsp. (2005) opisali położenie terytoriów chromosomów świni, stosując technikę FISH, w komórkach biorących udział w spermatogenezie. Okazało się, że w trakcie tego procesu chromosomy X i Y istotnie zmieniały swoje położenie w jądrze. W spermatocytach I i II rzędu położone one były peryferyjnie, natomiast w spermatydach występowały w centrum jądra. To rozmieszczenie utrzymywało się również w zróżnicowanych plemnikach, co skłoniło autorów do wysunięcia sugestii, że relokalizacja heterosmów może mieć znaczenie dla procesu zapłodnienia. Podjęte zostały również badania dotyczące położenia genów w jądrach różnicujących się komórek i wykazano, że położenie genów (peryferyjne czy centralne), zależy od tego, czy podlegają one w danej komórce ekspresji, czy też nie. Obserwacje takie poczyniono m.in. w odniesieniu do genów podlegających ekspresji w różnicujących się adipocytach (Szczereba, niepublikowane). Przypuszcza się, że zaburzenie architektury jądra interfazowego może wpływać na ekspresję genów oraz na przebieg innych procesów epigenetycznych.

Podsumowanie

Szeroki i łatwy dostęp do technik molekularnych sprawił, że w procedurze oceny wartości hodowlanej zwierząt w coraz większym stopniu wykorzystuje się wiedzę o organizacji i polimorfizmie genomu. Poznano wiele mutacji wpływających bezpośrednio na fenotyp. Z drugiej strony tysiące anonimowych markerów genetycznych, z uwagi na ich potencjalne sprzężenie z nieznanymi mutacjami o dużym efekcie działania, mogą być wykorzystywane do szacowania wartości hodowlanej i prowadzenia selekcji opartej o markery genetyczne (MAS – ang. marker *assisted selection*). Wydaje się, że hodowla zwierząt powoli wkracza w etap, który czasami określanym jest jako *genomic farming*.

Artykuł przygotowano w ramach projektu badawczego PBZ-KBN-113/P06/2005

Literatura

- Adamowicz T., Flisikowski K., Starzyński R. et al. 2006. *Mutation in the Sp1 motif of the bovine leptin gene affects its expression.* „Mamm. Genome.” 17: 77-82.
- Bernard C., Cassar-Malek L., Le Cunff M. et al. 2007. *New indicators of beef sensory quality revealed by expression of specific genes.* „J. Agric. Food Chem.” 55: 5229-5237.
- Breen M., Hitte C., Lorentzen T.D. et al. 2004. *An integrated 4249 marker FISH/RH map of the canine genome.* „BMC Genomics” 5: 65.
- Brym P., Malewski T., Starzyński R. et al. 2007. *Effect of new SNP within bovine prolactin gene enhancer region on expression in the pituitary gland.* „Biochem. Genet.” 45: 743-754.
- Cagnazzo M., te Pas M.F., Priem J. et al. 2006. *Comparison of prenatal muscle tissue expression profiles of two pig breeds differing in muscle characteristics.* „J. Anim. Sci.” 84: 1-10.
- Clop A., Marcq F., Takeda H. et al. 2006. *A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep.* „Nat. Genet.” 38: 813-818.
- Freking B.A., Murphy S.K., Wylie A.A. et al. 2002. *Identification of the single base change causing the callipyge muscle hypertrophy phenotype, the only known example of polar overdominance in mammals.* „Genome Res.” 12: 1496-1506.
- Itoh T., Watanabe T., Ihara N. et al. 2005. *A comprehensive radiation hybrid map of the bovine genome comprising 5593 loci.* „Genomics” 85: 413-424.
- Ferguson-Smith M.A., Trifonov V. 2007. *Mammalian karyotype evolution.* “Nat. Rev. Genet.” 8(12): 950-62.
- Flisikowski K., Hiendleder S., Zwierzchowski L. 2005. *Nucleotide sequence variation in the transcription factor STAT5A 5'-noncoding region in Bos taurus and Bos indicus cattle.* „Biochem. Genet.” 43: 459-464.
- Foster H.A., Abeydeera L.R., Griffin D.K., Bridger J.M. 2005. *Non-random chromosome positioning in mammalian sperm nuclei, with migration of the sex chromosomes during late spermatogenesis.* „J. Cell Sci.” 118: 1811-1820.
- Gavier-Widén D., Stack M.J., Baron T. et al. 2005. *Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals: a review.* „J. Vet. Diagn. Invest.” 17: 509-27.
- Grobet L., Martin L.J., Poncelet D., Pirottin D., Brouwers B., Riquet J., Schoeberlein A., Dunner S., Ménéssier F., Massabanda J., Fries R. et al. 1997. *A deletion in the bovine myostatin gene causes the double muscled phenotype in cattle.* „Nat. Genet.” 17: 71-74.
- International Chicken Genome Sequencing Consortium 2004. *Sequence and Comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution.* „Nature” 432: 695-777.
- Juszczuk-Kubiak E., Wyszynska-Koko J., Wicińska K., Rosochacki S. 2007. *Three new SNPs in coding and noncoding regions of the bovine CATB gene.* „Biochem. Genet.” 45: 325-333.
- Kamiński S., Brym P., Ruś A. et al. 2006. *Associations between milk performance traits in Holstein cows and 16 candidate SNPs identified by arrayed primer extension (APEX) microarray.* „Anim. Biotechnol.” 17: 1-11.
- Karlskov-Mortensen P., Hu Z.L., Gorodkin J. et al. 2007. *Identification of 10 882 porcine microsatellite sequences and virtual mapping of 4528 of these sequences.* „Anim. Genet.” 38: 401-405.
- Khatkar M.S., Zenger K.R., Hobbs Hobby et al. 2007. *A primary assembly of a bovine haplotype block map based on a 15,036-single-nucleotide polymorphism panel genotyped in holstein-friesian cattle.* „Genetics” 176: 763-772.
- Van Laere A.S., Nguyen M., Braunschweig M. et al. 2003. *A regulatory mutation in IGF2 causes a major QTL effect on muscle growth in the pig.* „Nature” 425: 832-836.

- Limon J. 2004. *The magic human 46 chromosomes were immortalised on a bronze plaque at Lund University in Sweden.* „J. Appl. Genet.” 45: 1-2.
- Lindblad-Toh, K., Wade, C.M., Mikkelsen, T.S. et al. 2005. *Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog.* „Nature” 438: 803-819.
- Mackowski M., Szymoniak K., Szydłowski M. et al. 2005. *Missense mutations in exon 4 of the porcine LEPR gene encoding extracellular domain and their association with fatness traits.* „Anim. Genet.” 36: 135-137.
- Meaburn K.J., Misteli T. 2007. *Cell biology: chromosome territories.* „Nature” 445: 379-381.
- Nicholas F.W. 2005. *Animal breeding and disease.* „Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.” 360: 1529-1536.
- Pontius J.U., Mullikin J.C., Smith D.R. et al. 2007. *Initial sequence and comparative analysis of the cat genome.* „Genome Res.” 17: 1675-1689.
- Ron M., Weller J.I. 2007. *From QTL to QTN identification in livestock-winning by points rather than knock-out: a review.* „Anim. Genet.” 38: 429-439.
- Rothschild M.F., Hu Z.L., Jiang Z. 2007. *Advances in QTL mapping in pigs.* „Int. J. Biol. Sci.” 3: 192-7.
- Sadkowski T., Jank M., Oprzadek J., Motyl T. 2006. *Age-dependent changes in bovine skeletal muscle transcriptomic profile.* „J. Physiol. Pharmacol.” 57 (Suppl 7): 95-110.
- Snelling W.M., Chiu R., Schein J.E. et al., The International Bovine BAC Mapping Consortium. 2007. *A physical map of the bovine genome.* „Genome Biol.” 8: R165.
- Stachowiak M., Mackowski M., Madeja Z. et al. 2007. *Polymorphism of the porcine leptin gene promoter and analysis of its association with gene expression and fatness traits.* „Biochem. Genet.” 45: 245-253.
- Stubs D., Distl O. (2007). *Mapping the horse genome and its impact on equine genomics for identification of genes for monogenic and complex traits – a review.* „Arch. Anim. Breed.” 50: 7-24.
- Szczerbal I., Rogalska-Niznik N., Schelling C. et al. 2003. *Development of a cytogenetic map for the Chinese raccoon dog (Nyctereutes procyonoides procyonoides) and the arctic fox (Alopex lagopus) genomes, using canine-derived microsatellite probes.* „Cytogenet. Genome Res.” 102: 267-71.
- Szczerbal I., Chmurzynska A., Switonski M. 2007. *Cytogenetic mapping of eight genes encoding fatty acid binding proteins (FABPs) in the pig genome.* „Cytogenet. Genome Res.” 118: 63-66.
- Stachowiak M., Szydłowski M., Obarzanek-Fojt M., Switonski M. 2006. *An effect of a missense mutation in the porcine melanocortin-4 receptor (MC4R) gene on production traits in Polish pig breeds is doubtful.* „Animal Genet.” 37: 55-57.
- Świtoński M., Szczerbal I., Nowacka J. (2004). *The dog genome map and its use in mammalian comparative genomics.* „J. Appl. Genet.” 45: 195-214.
- Świtoński M., Słota E., Jaszczak K. 2006. *Diagnostyka cytogenetyczna zwierząt domowych.* Wydawnictwo Akademii Rolniczej im. Augusta Cieszkowskiego w Poznaniu.
- The Honeybee Genome Sequencing Consortium 2006. *Insights into social insects from the genome of the honeybee Apis mellifera.* „Nature” 443: 931-949.
- Urbański P., Kurył J. 2004. *New SNPs in the coding and 5' flanking regions of porcine MYOD1 (MYF3) and MYF5 genes.* „J. Appl. Genet.” 45: 325-329.
- Yang F., Graphodatsky A.S., O'Brien P.C. et al. 2000. *Reciprocal chromosome painting illuminates the history of genome evolution of the domestic cat, dog and human.* „Chromosome Res.” 8: 393-404.

Advances in domestic animal genomics

Until now genome of six domestic/farm animal species have been sequenced: cattle, horse, chicken, dog, cat and honeybee. Also marker genome maps of these, as well as other species (pig, sheep, goat etc) are well developed. Knowledge on genome organization brings an opportunity for effective searching for gene mutations causing phenotypic variation, including production traits and genetic diseases. The genome scanning, coupled with comparative genomics approach, facilitated identification of gene mutations influencing significantly on fattening, carcass, reproduction and milk traits in cattle, pig, sheep and goats. Recently, application of the expression microarrays were also applied in studies on candidate genes for carcass traits in cattle and pig. Spreading of gene mutations causing hereditary diseases is an important issue in animal breeding. Presently, over 150 mutations are characterized on DNA level in cattle, pig, sheep, horse, cat and dog. Interestingly, over 40% of them were described in dogs. It is mainly an effect of the fact that over 50% of the canine genetic diseases have clinical and molecular counterpart in human. Therefore, this species has become an interesting model in biomedical research, including gene therapy. It is foreseen that in the near future functional genomics as well as epigenomics will bring new insights into molecular background of phenotype variability of domestic animals.

Key words: genome map and sequence, SNP, QTL, transcriptomics, epigenomics

