

# **Metabolomika a genomika hospodářských zvířat**

# Metabolomika

Je vznikající vědní obor, identifikuje, kvantifikuje a charakterizuje velký počet metabolitů v biologických vzorcích (mléko, plazma, sérum atd.).

Poskytuje zajímavý pohled na tzv. „intermediální fenotypy“, „mezifenotypy“.

## Mezifenotypy

Leží mezi genomickou úrovní a konečnými (externími) fenotypy.

## Externími fenotypy

jsou u hosp. zvířat produkční vlastnosti s ekonomickým významem, např. intenzita růstu, produkce mléka, ukládání tuku, počet selat ve vrhu apod.

# Metabolomika

aplikovaná do šlechtění se může stát úhelným kamenem tzv.

další generace fenotypování.

To je nutné jak pro zpřesnění a zlepšení popisu hospodářských vlastností, tak pro zlepšení předpovědi plemenné hodnoty.

„Genome Wide Association Studies with metabotypes“ mGWAS provedené dosud u skotu a prasat spojují genomickou variabilitu s úrovní metabotypu v důležitých tělních tekutinách.

Víme, že většina metabolitů vykazuje značnou a kontinuální variabilitu mezi jedinci, která je odvozena od jejich genetického pozadí a podmínek vnějšího prostředí.

To umožňuje a je důvodem pro klinický monitoring a snahu o získání markerů pro posouzení zdraví a nemoci.

Jsme stále velmi daleko od získání kompletní charakteristiky všech metabolitů produkovaných v komplexních biologických systémech, tj. v organismech jako jsou živočichové a rostliny v mnoha rozdílných podmínkách.

Tento předběžný a nedokonalý obraz se nazývá **metabolom**.

Jde o soubor organických molekul o malé molekulové hmotnosti, nacházejících se v biologických médiích a produkovaných v mnoha rozdílných biochemických dráhách během mnoha rozdílných biologických procesů.



Metabolity můžeme členit na

endogenní, produkované organismem a

xenobiotika, chemické látky přítomné v organismu, které ale nejsou produkovány přímo jeho metabolismem, nebo jsou odvozeny z cizích molekul, které mohou být v organismu částečně transformovány, např. léky, jejich metabolity, polutanty apod.

# Endogenní metabolity

dělíme na

- primární (cukerné fosfáty, aminokyseliny, nukleotidy, organické kyseliny)
- sekundární (odvozené od primárních, malé hormony, tuky apod.)

# Jako metabolit

potom můžeme ve smyslu této klasifikace rozumět jakoukoliv organickou složku vytvořenou metabolismem, která nepochází přímo z genové exprese.

# Metabolomika

je multidisciplinární přístup, kombinující analytickou chemii, která získává surová data, s disciplinami, která data zpracovávají a interpretují (biostatistika, biochemie, bioinformatika).

# Co je nové:

specifikovat metabolické fenotypy, (metabotypy), kterými se rozumí intermediární fenotypy, s cílem lépe porozumět biologickým procesům vedoucím k ekonomicky důležitým vlastnostem hospodářských zvířat.

# Těmito vlastnostmi

mohou být dosud známé konvenční  
produkční znaky,

ale také

nové znaky, které dosavadními metodami  
nelze zkoumat.

# Metabotypy

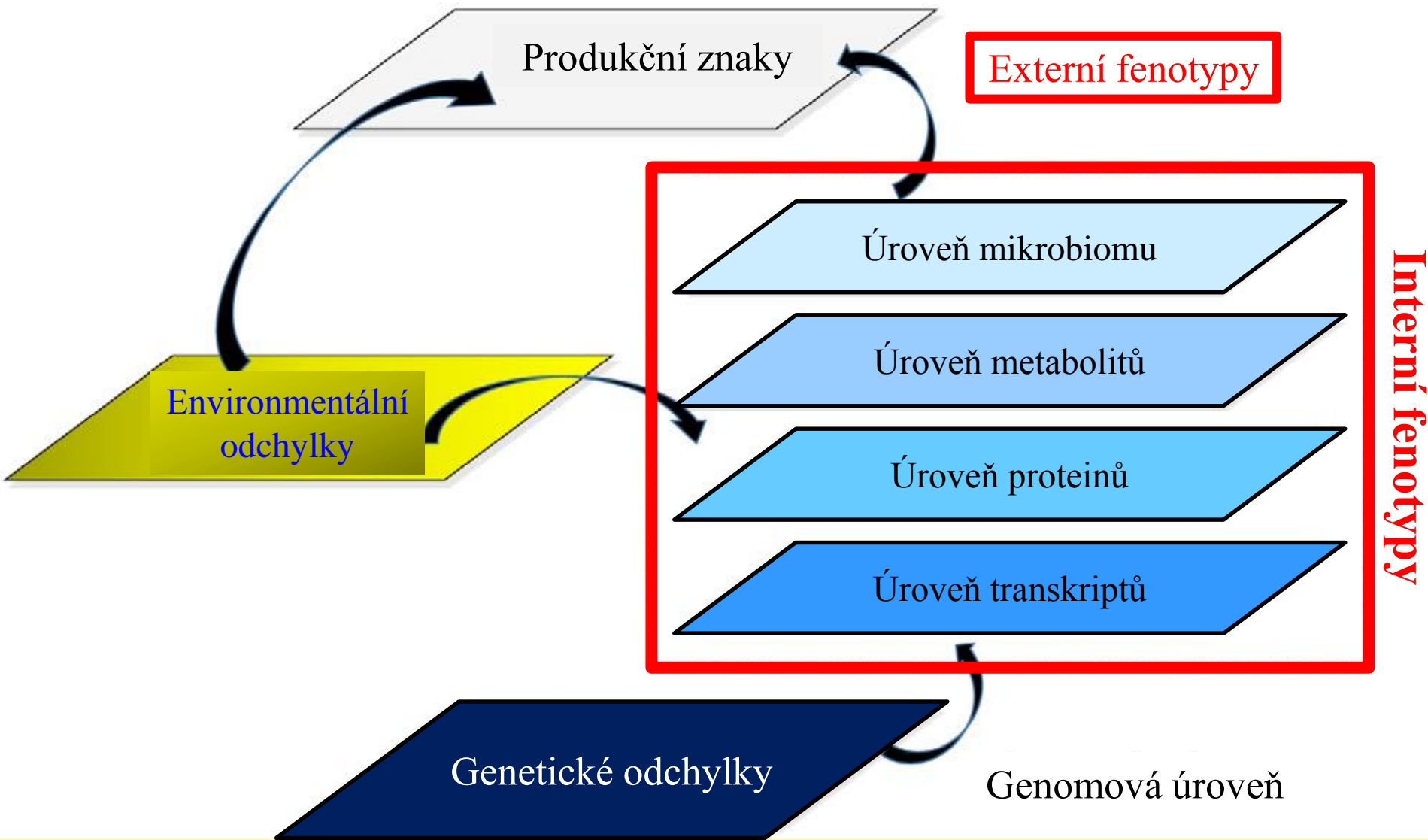
mohou být použity jako ukazatele pro odhad hodnoty komplexnějších fenotypů, nebo fenotypů, které mohou být analyzovány pouze v pozdějším produkčním věku zvířete, nebo se obtížně měří.

# mGWAS

## Genome Wide Association Studies with metabotypes

má odhalit spojení mezi genomovou variabilitou a metabotypy v důležitých tkáních a tekutinách.





# Ve srovnání

s ostatními omics přístupy,

tj. genomikou, transkriptomikou, má metabolomika technologickou mezeru, která zabraňuje získat úplnou a přesnou představu o celém metabolomu.

# Je to způsobeno

zejména ze samé podstaty větší heterogenitou metabolitů a v mnoha případech také větší nestabilitou mnoha typů molekul.

Rozlišujeme metabolomiku

✓ cílenou

✓ necílenou

# metabolomika cílená

# metabolomika necílená

Definice

Kvantifikace  
vybraných látek  
získaných záměrně  
před analýzou.

Detekce látek před  
analýzou neznámých.  
Látky mohou být  
identifikovány postupně  
informatickou analýzou.

Metabolity  
souč.  
analyzované

obv. 20-50  
max. 150-200

až 1500-2000

Kvantifikace absolutní

semi-kvantitativní nebo  
relativní

## Výhody, které má metabolomika u zvířat:

- ✓ je možné získat vzorky tělních tkání a tekutin, jejichž odběr je u lidí obtížný (mléko, svaly, další tkáně odebrané po porážce;
- ✓ environmentální faktory mohou být snadno ovlivněny.

# Genetické problémy, které byly řešeny metabolomicky u hospodářských zvířat

|   |                       |                                 |
|---|-----------------------|---------------------------------|
| Rozdíly mezi liniemi, plemeny, nebo extrémně odlišnými jedinci                                  | Kur, prase, skot      | Plazma, sérum, bílá tuková tkáň |
| Rozdíly mezi pohlavími  | Prase, bovinní embrya | Plazma, in vitro kultury        |
| Odhady heritability metabolomických profilů   | Prase, skot           | Plazma, mléko                   |
| Předpověď asociace produkčních znaků, náchylnosti k chorobám za použití metabolomických profilů | Prase, skot           | Plazma, mléko                   |
| GWAS, mapování QTL, asociační studie jednoduchých genetických markerů s metabolomickými profily | Prase, skot           | Plazma, mléko                   |
| Optimalizace genomové selekce, systémová genetika   | Skot                  | Mléko, plazma                   |

# Kromě mGWAS

která zahrnuje mnoho markerů vs. mnoho metabolitů, jsou možné další experimenty.

Např. jednoduchý marker vs. mnoho metabolitů;

nebo mnoho markerů (čip 50K) vs. jeden nebo několik metabolitů.



# Příklad:

asoc. studie mezi *DGAT1* K232A polymorfismem a metabolomem mléčného tuku a séra.

Přispěla k lepšímu porozumění základních biologických mechanismů ovlivněných touto mutací.

# Příklad:

GWAS pro neesterifikované mastné kyseliny, beta-hydroxybutyrát a glukózu v kravském mléce (považovány za indikátor metabolické adaptace krav).

Nutrigenomika u hosp. zvířat může být založena na integraci metabolomické informace o dílčích metabolitech (které jsou zároveň nutrienty) a genomiky.

Biomarkery pro určitý fyziologický stav nebo predispozici zvířat mohou být použity při šlechtění robustnějších zvířat.

Systemová biologie a systemová  
genetika.

Integrace metabolomiky do  
šlechtění

# Systemová biologie

je snaha o holistický přístup ke komplexním vlastnostem tak, že změníme podmínky a sledujeme odpověď organismu na mnoha úrovních. Celostní procesy se analyzují a popisují matematickými modely.

# Systemová genetik

je součástí systémové biologie. „Změněnými podmínkami“ jsou v tomto případě genetické varianty v populaci.

# Systemová genetik

je užitečná při popisu celkové architektury produkčních vlastností, zde metabolomická data reprezentují prostřední stupeň tříúrovňového modelu:

- ✓ genetická úroveň tj. data o polymorfismu;
- ✓ metabolomická úroveň;
- ✓ úroveň produkčních vlastností.

# Byly provedeny

první studie s cílem nepřímo zahrnout metabolomickou informaci do genomové selekce.

Profil metabolitů v mléce byl použit pro předselekcii a tvorbu redukované sady SNP, obohacené o SNP důležité pro selektované znaky mléčné užitkovosti.



## Potenciální hlavní výhodou

metabolomické informace by bylo zahrnout metab. data do genomové předpovědi založené na SNP,

nebo dokonce zahrnout konvenční fenotypová data do genomové selekce.

## První pokus

integrovat genomové a metabolitové informace s předpovídanou hodnotou byl proveden:

model předpovědi rizika vzniku subklinické ketózy u asi 200 krav spojením informace ze SNP a známé koncentrace několika metabolitů v mléce.

# Integrace metabolomické informace

do genomových modelů a event. do genomové selekce bude nejdříve vyžadovat metodologický pokrok.