

Naudan geenikartoitus

Kalle Maijala

Helsingin Yliopisto, Biotekniikan instituutti
ja Kotieläinten jalostustieteen laitos

Helsinki 1989

Julkaisijat:

Kotieläinten jalostustieteen laitos, Helsingin Yliopisto, Viikki
Kotieläinjalostuslaitos, Maatalouden Tutkimuskeskus, Jokioinen

Naudan geenikartoitus

Kalle Maijala¹

Helsingin Yliopisto, Biotekniikan instituutti
ja Kotieläinten jalostustieteen laitos

Suomennos esitelmästä 4. Kansainvälisessä symposiumissa
"Naudanjalostuksen kehitys", Slusovice, Tšekkoslovakia
14.9.1989

¹Suomen Akatemian tutkijaprofessori, virkavapaana Maatalouden tutkimuskeskuksen kotieläintuotannon tutkimuslaitokselta

ISBN 951-45-5159-1

ISSN 0356-1429

Helsinki 1989

Yliopistopaino

Sisällys

1	Johdanto	1
2	Geenikartoituksen tarkoitusperiä ja mahdollisia sovelluksia	2
3	Eläinten geenikartoituksen historia	3
4	Naudan ja muiden kotieläinten geenikartoituksen nykytila	4
5	Vertaileva geenikartoitus	5
6	Geenikartoituksen menetelmät	5
7	Eläinten geenikartoituksessa käytettyjä DNA-tekniikoita	6
8	Kytkentäanalyysit ja kyllästetyt geenikartat	9
9	Markkereiden etsintä	9
10	Geenikartoituksen viiteperheet	10
11	DNA-pankit ja kansainvälinen yhteistyö	12
12	Yhteenveto ja johtopäätökset	13
	Kirjallisuus	14/3

1 Johdanto

Kehitettäessä lehmien perinnöllistä laatua on vaikutettu suuresti tuotannon tehokkuuteen, tuotantokustannuksiin tuoteyksikköä kohti ja tuotteiden laatuun, olettamalla useimpien taloudellisten ominaisuuksien yksilöiden välisten periytyvien erojen johtuvan monista geneeistä. Itse ominaisuuksien mittaaminen käytännön tiloilla sekä yksilöiden ja perheiden genotyyppien päättely niiden fenotyypeistä — tuntematta yksityiskohtia ominaisuuksiin vaikuttavista geneeistä — on ollut tärkeätä. Kvantitatiivisen genetiikan, keinosiemennyksen, pakastesperman ja tietokoneiden järjevä käyttö on monissa maissa johtanut noin 1%:n vuotuiseseen perinnölliseen edistymiseen (SMITH, 1984). Menestykset ovat todistaneet perusolettamusten arvon ja rohkaisseet jatkamaan työtä.

On kuitenkin löydetty joitakin yksinkertaisesti periytyviä ominaisuuksia, ja biokemiallisia ja muita polymorfismeja koskeva tutkimus on paljastanut useita uusia geenilokuksia¹. Monigeenisesti periytyvinä pidetyistä ominaisuuksista on löydetty joitakin yksittäisten geenien säätelemiä (esim. double-muscling eli "kaksoislihaksisuus"). Molekyyligenetiikan kehitys 1970-luvulla herätti toiveita tällaisten geenien siirrosta kotieläimiin. Onnistumiset kasvuhormoni-geenin siirrosta 1980-luvulla rohkaisivat joitakin ihmisiä ajattelemaan, että geenisiirto (GS) piankin korvaa perinteisen jalostuksen. GS:n on odotettu lisäävän perinnöllistä muuntelua ylittämällä lajien väliset rajat ja tuomalla tuotantolinjoihin vain "hyviä" geneejiä tuomatta samalla "huonoja" geneejiä.

Siirtogeneejiä ei kuitenkaan voida sijoittaa haluttuihin kohtiin, ne voivat aiheuttaa mutaatioita, siirtyvien geenikopioiden luku samoin kuin niiden sijainnit ja vaikutukset vaihtelevat (REXROAD, 1986). Kielteisiä sivuvaikutuksia on nähty transgeenisten (= siirtogeenin saaneiden) eläinten kasvussa, terveydessä ja hedelmällisyydessä (BREM ym., 1988). Siirtokelpoisten geenien valikoima on pieni, ja useimmat niistä voidaan tuoda rotuun perinteisinkin keinoin. Tarvitaan suuri määrä kalliita yksilöitä, joihin vieras geeni on siirretty, jotta löydetäisiin toivotut eläimet. Koska jokainen transgeeninen eläin on ainutlaatuinen siirtogeenin kiinnittymispaikkojen, kopioluvun ja ilmaisuuden suhteen, kunkin jälkeläiset on tutkittava erikseen kaikkiin taloudellisiin ominaisuuksiin nähden (SMITH ym., 1987). Koska perinteinen jalostus yksinään antaa 1–2%:n vuotuisen edistymisen ja alkionsiirtotekniikoiden järjevä käyttö voi lisätä tätä 30–50%:lla, olisi GS:n annettava merkittäviä edistymisnopeuden lisäyksiä kohtuukustannuksin. Paljon enemmän olisi sen johdosta opit-

¹lokus = tietty kohta DNA:ssa, esim. geenin paikka

tava tietämään siirtogeeneistä ja biokemiallis-fysiologisista perusilmiöistä ennen kuin GS:a voidaan käyttää käytännön jalostusohjelmissa (BREM ym., 1988).

Monia GS:n edistysaskeleita on kuitenkin ollut vaikeata ennustaa. GS-menetelmiä sekä laboratorio- että kotieläimillä kehitetään jatkuvasti: mm. pyritään eristämään ja kuvaamaan siirrettäviksi sopivia genejä tai säätelygeenejä, jotka saavat ensinmainitut toimimaan oikealla tasolla, oikeaan aikaan ja oikeassa kudoksessa (BREM ym. 1988). Perinnöllisesti muunneltujen alkioiden kantasolujen käyttö välivaiheina ja maitoproteiinien onnistuneet muuttamiset antavat uusia lupauksia (SIMONS ym. 1987, CLARK, 1988) sekä syitä valmistautua GS:n järkevään käyttöön hankkimalla enemmän tietoa genomeista. Tätä tietoa voidaan käyttää välittömästäkin kotieläinjalostuksessa monin tavoin (GELDERMANN, 1988). Jotkut sovellutuksista voidaan lukea geenikartoituksen (GK) piiriin laajassa mielessä.

Naudan koko genomien kartoittaminen on urakka. Monien laboratorioden yhteistyönä pitäisi kuitenkin olla mahdollista valmistaa noin 200 markkeria (merkkitekijää) käsittävä kartta käytettäväksi kytkentäanalyseissä taloudellisesti tärkeiden geenien paikantamiseen ja mahdollisesti tunnistamiseen. Yhteispohjoismainen, GK:ta koskeva tutkimussuunnitelma, jossa on mukana noin 10 tutkimuslaitosta ja joka koskee nautaa, valmistettiin talvella 1989. Seuraavassa tarkastellaan naudan GK:n tarkoitusperiä, menetelmiä, viimeaikaista saavutuksia ja tulevia suunnitelmia.

2 Geenikartoituksen tarkoitusperiä ja mahdollisia sovellutuksia

Geenikartat ja muu genomien yksityiskohtia koskeva tieto voivat palvella naudanjalostusta ainakin seuraavilla tavoilla:

1. Parantaa yksilöiden tunnistamisen ja vanhemmuusmäärittysten varmuutta, koska DNA-tekniikat antavat mahdollisuuden löytää runsaasti polymorfisia (monimuotoisia) geenilokuksia (JEFFREYS ym., 1985). Alkionsiirtojen yleistyminen on lisännyt näiden merkitystä.
2. Parantaa eläinkantojen tunnistamisvarmuutta. Jalostus- ja tuotantoeläinten lisääntynyt kansainvälinen kauppa on luonut tarpeen tarkistaa, ovatko tuodut eläimet ja linjat niitä, joiden arvostelutosten perusteella kauppa on tehty. Myös eläinkantojen patentointi on mahdollista.

3. Antaa tietoa perinnöllisen muuntelun laajuudesta sekä perinnöllisistä sukulaisuuksista rotujen sisällä ja välillä. Tämä on tärkeää jalostus- ja paritusstrategioiden sekä perinnöllisen muuntelun säilyttämisen suunnittelussa. Mahdollisuudet kiintoisien geenien kloonamiseen (monistamiseen) säilytystä varten kiinnostavat myös.
4. Parantaa jalostusarvostelun varmuutta, koska voidaan löytää geneejiä, jotka vaikuttavat suoraan taloudellisesti tärkeisiin ominaisuuksiin tai jotka ovat näihin läheisesti kytkettyneitä. Peittyvien geenien kantajien paljastaminen ja rotuun tuodun geenin vaiheiden seuranta voivat tulla mahdollisiksi.
5. Osoittaa heterotsygoottisuus ja mahdollinen heteroosi.
6. Valmistaa yleistä tietämystä ja teknologiaa geenikartan soveltamiseksi kotieläinjalostukseen.

Menestys monissa näistä sovellutuksista riippuu geenikartan täyttämisestä polymorfisilla markkereilla niin tiheästi, että voidaan varmistaa toivottuihin fenotyypeihin vaikuttavien geenien kytkentä ainakin yhteen polymorfiseen markkeriin.

3 Eläinten geenikartoituksen historia

Banaanikarpästen ja hiirien perinnölliset kytkentäkartat alkoivat kehittyä jo 1910-luvulla. Edistys oli kauan hidasta, kun ainoa käytettävissä oleva menetelmä oli harvojen tunnettujen geenien periytyminen selvittäminen perheissä. 1940-luvun loppuun mennessä oli banaanikarpäseltä kartoitettu noin 500 geeniä. Samaan päästiin hiirellä 30 vuotta myöhemmin (NADEAU, 1989) lajienvälisen soluhybridiviljelyn 1960-luvun lopulta tapahtuneen kehittymisen ansiosta (RUDDLE, 1981). V. 1988 oli hiiren GK:ssa jo 1250 tunnettua pistettä eli lähes kaksi kertaa v:n 1983 luku (LALLEY ym., 1988). Hiiren johtoasema nisäkkäiden joukossa perustui siihen, että oli käytettävissä sukusiitetyjä linjoja ja mutaatiokantoja, joita voitiin risteyttää monin tavoin monien 1960–70-luvuilla löydettyjen biokeemiallisten ja muiden polymorfismien välisten kytkentöjen tutkimiseksi.

V. 1983 ihminen oli ohittanut hiiren kartoitettujen geenien luvussa (824 vrt. 750, O'BRIEN, 1986) — suuresti DNA-teknikkojen kehittymisen sekä ihmisten terveydenhoidossa eri ominaisuuksista kertyneen runsaan tietomäärän ansiosta. Siten ihmisestä on tullut johtava "koe-eläin" GK:ssa (WHITE ja CASKEY, 1988). V. 1988 oli kartoitettuna n. 3650 geeniä.

Taulukko 1: Kartoitettujen geenien lukumäärän kehitys.
(LALLEY ja MCKUSICK, 1985, LALLEY ym., 1988)

	kromosomi- parien luku	kartoitettujen geenien luku			
		1983	1985	1987	1988
Nauta	30	25	36	49	57
Sika	19	30	36	38	38
Minkki	15	2	34	38	39
Lammas	27	14	24	31	34
Hevonen	32	11	18	21	21

4 Naudan ja muiden kotieläinten geenikartoituksen nykytila

GK:n uudet kehitysvaiheet ihmisillä antoivat menetelmiä ja uusia mahdollisuuksia kotieläinten GK:lle, jossa lukumäärät ovat kehittyneet taulukon 1 mukaisesti.

Luvut ovat n. 1% ihmisen vastaavista. Naudan suhteellisen hyvän aseman voivat selittää sen taloudellinen merkitys, suuret populaatiot ja tuotantotarkkailun yleisyys. Verrattuna naudalla tunnettuihin n. 200 perinnölliseen epänormaalisuuteen (LAUVERGNE, 1968) ja runsaaseen 40 "perinteiseen" polymorfismiin (GAHNE, 1982) on kartoitettujen geenien luku vielä pieni antaen haasteita GK:lle. On monia ominaisuuksia, joiden kytkennät markkereihin olisi selvitettävä ja joiden säätelygeenit mahdollisesti olisi eristettävä ja kloonattava myöhempiä GS-kokeiluja varten. Strategisesti erityisen kiintoisa on BoLA-alue, joka on osoittautunut tärkeäksi tautien vastustuskyvylle, hedelmällisyydelle jne. (ÖSTERGÅRD, 1987). DNA-markkereiden (esim. RFLP) etsintä BoLA-alueelle on jo alkanut (VAIMAN ym., 1986, ANDERSSON ym., 1987), ja alueen yhteyksiä tauteihin ja tuotanto-ominaisuuksiin koskevat tutkimukset jatkuvat. Naudan GK:ta ovat tarkastelleet mm. STRANZINGER ym. (1982), RUDDLE ja FRIES (1986), WOMACK ja MOLL (1986), WOMACK (1987), STRANZINGER (1987), GELDERMANN (1988) sekä HETZEL ja FRIES (1988).

5 Vertaileva geenikartoitus

V. 1984 julkaistiin monien kotieläinlajien GK:ja (O'BRIEN, 1984). Näitä on koottu joka toinen vuosi järjestettävissä ihmisten GK:n maailmankon-

ferensseissa v:sta 1973. Näissä kokouksissa on toiminut vertailevan GK:n komitea. Tämän työssä on ilmennyt, että eri eläinlajeilla on runsaasti homologisia (samasyntyisiä) geenejä, geeni- ja kytcentäryhmiä. Ihmisen ja eläinten välisten tunnettujen homologioiden luku on lisääntynyt nopeasti viime vuosina (RUDDLE ja FRIES, 1986). Hiireltä ja ihmiseltä on kartoitettu noin 250 yhteistä geeniä (NADEAU, 1989). Kaikilla naudan v:een 1987 mennessä kartoitetuilla geeneillä oli vastine ihmisten GK:lla; kun v. 1985 tunnetuista naudan geeneistä vain 57%:lla oli tällainen (HGM 9, 1987). Ihmisellä ja naudalla on monia suuria tunnettujen geenien ryhmiä, jotka ovat säilyneet fyysisesti toistensa läheisyydessä lajinkehityksen aikana (WOMACK ja MOLL, 1987). Naudalla näyttää olevan enemmän yhtäläisyyksiä ihmisen kuin hiiren kanssa. Yhtäläisyydet antavat naudan GK:lle mm. seuraavat apukeinot:

1. Kartoitusmenetelmiä — sekä geneettiseen että fyysiseen GK:een.
2. Geenikoettimia². Vaikka ihmisgeeni ei ehkä aina vaikutakaan täysin samalla tavoin naudalla, koettimien järjestelmällinen käyttö voi nopeuttaa naudan GK:ta.
3. Kartoitustiedon alueita ja tapoja. DNA-markkereiden käyttö perinnöllisten sairauksien (ihmisellä n. 3000) paljastamiseen ei tosin ole naudalla yhtä tärkeitä kuin ihmisellä. Sellaisten geenien kantajat on valinnan avulla eliminoitu. Ihmisellä käytetään löydettyjä geenejä tai markkereita hyväksi sairaiden yksilöiden tunnistamisessa ja hoidossa, kun taas naudalla pyritään karsimaan kantajat tai korjaamaan genotyyppi pysyvästi GS:n avulla. Naudan GK voi puolestaan olla avuksi ihmisten GK:ssa, koska naudan parituksia voidaan suunnitella suurten, kartoituksen kannalta hyödyllisten perheiden saamiseksi keinosiemennyksen (puolisarusryhmät) tai alkionsiirron (täyssisarusrhyhmät) avulla.

6 Geenikartoituksen menetelmät

Useimmat GK:ssa käytetyt menetelmät on kehitetty ihmisillä 1970–80-luvuilla. Eri menetelmillä elokuuhun 1987 mennessä kartoitettujen autosomaalisten geenipaikkojen luvun mukaan somaattinen soluhybridisaatio on ollut tärkein menetelmä (40% tapauksista), mutta sen osuus on

²Nämä ovat yleensä radioaktiivisesti leimattu RNA- tai DNA-jakso, jonka avulla nukleiinihappoja voidaan tunnistaa nukleiinihappohybridisaation perusteella.

Taulukko 2: Kartoitettujen DNA-kloonien lukumäärien kehitys.
(PEARSON ym., 1987, KIDD ym., 1988)

	1981	1983	1985	1987	1988
Kloonattuja geenejä	16	104	249	610	756
Mielivaltaisia DNA-jaokkeita	35	215	559	2057	2349
Yhteensä DNA-klooneja	51	319	808	2667	3105

vähentynyt v:n 1984 51%:sta (McKUSICK, 1987). Perheaineistoilla tehtyjen kytkentätutkimusten osuus oli pysynyt noin 18%:na, mutta *in situ*-hybridisaation osuus oli noussut 7%:sta 17%:iin ja kokonaislukumäärä noussut 44:stä 274:ään. Muut päämenetelmät v. 1987 olivat annosvaiikutukset (7%) ja kromosomihäiriöt (5%). Kartoitettujen DNA-kloonien lukumäärät ovat kehittyneet taulukon 2 mukaisesti.

Nämä luvut osoittavat DNA-tekniikkojen kasvavan merkityksen geenikartoituksessa. Tunnettujen DNA-jaokkeiden runsaus on lisännyt perheaineistoilla tehtyjen kytkentätutkimusten merkitystä ja hyödyllisyyttä. Niiden lukumäärien nopea nousu on tärkeätä kotieläinjalostukselle, jossa geneettinen kartoitus on käytännön sovellutusten kannalta tärkeämpää kuin fyysinen. Naudalla käytettyjä menetelmiä on tarkasteltu luvussa 4 mainituissa julkaisuissa. Geenien paikantamista kromosomeihin vaikeuttaa naudalla kromosomien tunnistamisongelma, joka johtuu niiden muodon ja koon vähäisestä vaihtelusta.

7 Eläinten geenikartoituksessa käytettyjä DNA-tekniikoita

DNA-tekniologian kehitys on merkinnyt mullistusta merkkigeenien kehityksessä ja soveltamisessa (MORAN, 1988). Tästä johtuen RFLP-menetelmien hyväksikäyttö naudalla näyttää tärkeältä. Niiden käyttökelpoisuutta voidaan kuvata seuraavasti:

1. RFLP:t (Restriction Fragment³ Length Polymorphisms = "katkepituuden vaihtelevuus") (BOTSTEIN ym., 1980).

³restriction fragment = restriktioentsyymeillä muusta DNA:sta katkaistu pätkä. Restriktioentsyymit ovat bakteereista eristettyjä entsyymejä, jotka katkaisevat kaksisäikeisen DNA:n kullekin entsyymille tunnusomaisesta emäsjärjestyksen kohdasta.

HELENTJARIS (1987) katsoi näiden omaavan useita etuja perinteisiin markkereihin verrattuna:

- (a) markkereiden mahdollinen luku eliöllä on käytännöllisesti katsoen rajaton, koska myös vaikuttamattomat DNA-jaksot ovat mukana,
- (b) niitä voidaan arvioida suuria määriä, välittämättä epistaattisista yhdysvaikutuksista ja
- (c) niiden tulkintaan eivät vaikuta ympäristötekijät.

RFLP:t ovat merkinneet vallankumousta ihmisgenetiikassa mahdollistaen perinnöllisten sairauksien markkeriavusteisen diagnoosin (WOMACK, 1987). DONIS-KELLER'in ym. (1987) kytKentätutkimus koski 403 markkeria, joista 393 oli RFLP:tä, osoittaen näiden käyttökelpoisuuden GK:ssa. BECKMANN ja SOLLER (1987) katsoivat, että RFLP:ien suuri lukumäärä voisi mahdollistaa markkereiden löytämisen myös kvantitatiivisten ominaisuuksien geneille (QTL = Quantitative Trait Loci). BECKMANN katsoi kuitenkin suurta eläinjoukkoa koskevien RFLP:iden määrittämissä olevan liian korkeat. Lisäksi RFLP:ien informatiivista arvoa vähentävät suuresti useimpien RFLP:ien vähäinen keskimääräinen heterotsygoottisuus ja vaihtelun puute (WETHERALL ym., 1988).

2. **DNA-fingerprinting** (= DNA-sormenjäljet). Muuntelevampi RFLP:ien luokka voidaan saada selville käyttämällä ns. minisatelliittikoettimia (JEFFREYS ym., 1985). Valtava määrä muuntelua on tällä tavalla löydetty ihmisiltä (JEFFREYS ym., 1985 a,b), monilta linnuilta, kaloilta ja nisäkkäiltä — mukaanlukien kotieläimet (VASSART ym., 1987, GEORGES ym., 1988). DNA-sormenjäljet soveltuvat siten eläinten tunnistamiseen, keinosiemennyksessä käytetyn sperman tarkkailuun ja todentamiseen, vanhemmuuksien ja vanhempi-jälkeläis-suhteiden toteamiseen, heterotsygotia-asteen selvittämiseen jne. (HILL, 1987). Laaja muuntelu johtaa itse asiassa ongelmiin nauhakuvioiden tulkinnessa ja allelismien toteamisessa rajoittaen DNA-sormenjälkien käyttöä markkereina ja kehitysopillisten suhteiden paljastajina. Minisatelliittikoettimien patentointi on myös johtanut ongelmiin.
3. **VNTR** (Variable Number Tandem Repeats = "vaihtelevamääräiset peräkkäistoistot"). DNA-sormenjälkien huonoista puolista päästään kloonaamalla niistä yksittäisiä katkeita erityispaikkaisten koet-

timien tuottamiseksi (WONG ym., 1986). Monien runsaasti vaihtelevien geenilokusten pitäisi soveltua tällaiseen kloonaukseen ja vastaavan kohdan koettimiksi. Monia tällaisia VNTR-geenikohtia on ihmisten geenistössä (NAKAMURA ym., 1987). Useimmat yksilöt ovat heterotsygoottisia näissä kohdissa, joten genotyypistä tietoa saadaan kunkin näyte-erän useimmista meiooseista. VNTR:t myötävaikuttavat oleellisesti geneettisten kytkentäkarttojen rakentamiseen ja perinnöllisiä sairauksia aiheuttavien geenien paikantamiseen (NAKAMURA ym., 1987). VNTR-markkereiden kehittäminen ja niiden testaus eläimillä näyttää tärkeältä kotieläinten GK:ssa (WETHERALL ym., 1988, HETZEL ja FRIES, 1988). VNTR-koettimia voidaan rakentaa järjestelmällisemmin kuin varsinaisia RFLP:iä, koska erilaisilla VNTR-geenikohdilla genomien eri osissa on hyvin samantyyppiset peräkkäistoistot.

4. **OP** (Oligonucleotide Polymorphisms = "nukleotidiketjujen monimuotoisuus"). BECKMANN (1988) katsoi tämän menetelmän antavan paljon suurempia markkerimääriä kuin RFLP:iden ja 1/10:lla näiden kustannuksista, koska DNA:n eristystä ja "hajoitusta", geelielektroforeesia ja Southern-blottausta⁴ ei tarvita. Menetelmässä voitaneen käyttää hyväksi karkeita DNA-valmisteita tai kudospuristeita ja koettimien leimausta ei-radioaktiivisin menetelmin. Menetelmän automatisointikin voi olla mahdollista. Alentuneet kustannukset olisivat tärkeitä tutkittaessa monigeenisiiä, kvantitatiivisia ominaisuuksia, joille tarvitaan suuria määriä markkereita ja monia testattavia yksilöitä.

OP:iden lisäetuna on niiden täydellinen genomien kattavuus, kun taas RFLP:t koskevat vain katkaisupaikkoja tai vaikuttavat näiden paikkojen suhteellisiin sijainteihin. Tästä johtuen OP:t kannattaa ottaa huomioon kehitettäessä markkereita kytkentäanalyysijä ja GK:ta varten.

Näillä DNA-menetelmillä on esim. seuraavat edut:

1. Voidaan kartoittaa mitä tahansa geenejä eläimen missä tahansa elämänvaiheessa, jopa kuoleman jälkeen tai esim. 1 ml:n pakastesperma-annoksista.

⁴Southern-blottausmenetelmä, jossa agarosiigeelissä erotetut DNA-katkeet siirretään diffuusiolla nitroselluloosapaperille; tutkittava katke voidaan paikallistaa radioaktiivisesti leimatulla koettimella nukleinihappohybridisaation avulla

2. DNA-polymorfismeja voidaan löytää riittävästi kattamaan tehokkaasti koko genomi.
3. Menetelmät ovat — periaatteessa — nopeita, yksinkertaisia ja yhdenmukaisia.
4. DNA-sormenjälkiä voidaan käyttää myös vanhemmuustesteihin. Suomessa on hyviä sormenjälkiä saatu esiin naudalta, hevosilta, sioilta, lampailta ja kanoilta (VARVIO ym., 1989).
5. Analyysit voidaan tehdä mistä tahansa DNA:ta sisältävistä soluista, esim. siittiösoluista ja karvoista. Sonnien pakastespermaa on käytetty Suomessa DNA-sormenjälkitutkimuksissa vanhemmuuksien selvityksissä ja populaatioiden välisten erojen tutkimisessa.
6. Voidaan käyttää hyväksi koettimia, jotka on kehitetty ihmisten ja muiden eläinlajien tutkimukseen.

8 Kytkentäanalyysit ja kyllästetyt geenikartat

Monien RFLP:ien saatavuus on lisännyt mutkikkaiden monipistekytken-täanalyysien tarvetta karttojen tarkkojen rakenteiden ja geenikohtien keskinäisten järjestysten selvittämiseksi. Tällaisia menetelmiä ja tietokoneohjelmia on kehitetty ihmistutkimuksiin (esim. LANDER ja GREEN, 1987) ja sovellettu n. 400 polymorfista geenikohtaa koskevaan analyysiin (DONIS-KELLER ym., 1987). Nämä tulevat olemaan tärkeitä myös naudalla — varsinkin kehitettäessä QTL-markkereita. Geneettisen kartan teho lisääntyy huomattavasti markkeritiheyden mukana. JAMES'in (1988) mukaan tarvittaisiin 192 markkeria 95%:n todennäköisyyden saavuttamiseen kaikkien kromosomien merkityiksi tulemisesta — olettaen, että markkerit ovat tasavälisesti sijoittuneet ja tasapituisia. Kromosomien pituuksien eroavuudella on suuri vaikutus kaikkien kromosomien merkityksi saamisen todennäköisyyteen ja tarvittavien markkereiden lukumäärään. Tarkoituksenmukaisten perhekokonaisuuksien olemassaolo on GK:n oleellinen osa.

9 Markkereiden etsintä

Kartoitettujen geenien ja taloudellisten ominaisuuksien välisten yhteyksien selvittäminen on kasvavan tärkeä osa jalostusarvostelun kehittämistutkimusta. Markkereiden etsintä on erityisen tärkeää ominaisuuksille, jotka ilmenevät myöhään eläimen elämässä tai vain toisella sukupuolella,

tai joihin vaikuttaa suuresti ympäristö (tautiresistenssi, hedelmällisyys). Etsintä voidaan jakaa kahteen ryhmään:

1. mendelistisesti periytyvien ominaisuuksien markkerit,
2. kvantitatiivisten ominaisuuksien markkerit (QTL).

Koska useimmat taloudellisista ominaisuuksista riippuvat monitavallista fysiologisista tapahtumasarjoista ja ovat oletettavasti monigeenisesti periytyviä, jälkimmäinen ryhmä ansaitsee erityishuomion. RFLP:iden käyttöön perustuvan markkeriavusteisen valinnan mahdollisuuksia, strategioita ja kustannuksia ovat tarkastelleet SOLLER ja BECKMANN (1982). BECKMANN ja SOLLER (1987) tarkastelivat taloudellisiin ominaisuuksiin suoraan ja epäsuoraan vaikuttavia RFLP:eitä ja ehdottivat, että "lopullisena tavoitteena on monigeenisen kvantitatiivisen muuntelun pelkistäminen mendelistisesti periytyviin tekijöihin".

SMITH'in ja SIMPSON'in (1986) mukaan markkerien käyttö saattaisi käyttökelpoisesti lisätä jalostuksen antamaa edistymisnopeutta, mutta yksityiskohtaisen perinnöllisen tiedon hyväksikäyttö edellyttää melkoisesti työtä. STAM (1987) päätteli simulaatiotutkimuksistaan, että markkeriavusteinen valinta monigeenisten ominaisuuksien suhteen on mahdollinen, mutta todennäköisesti vähemmän lupaava kuin on esitetty, koska useimmat yhteydet markkeri- ja QTL-alleelien välillä ovat todennäköisesti perheisiin rajoittuneita. Suuria perheitä on siten "tyyppitettävä" markkereiden suhteen, mikä vaatii huomattavasti työtä. Kullakin yksilöllä esiintyvän yhteyden hajoaminen rekombinaation johdosta tekee jalostuspopulaation jatkuvan seurannan välttämättömäksi.

Rohkaisua tällaisiin etsintöihin antoivat tomaateilla tehdyt tutkimukset: PATTERSON ym. (1988) löysivät merkkitekijöitä hedelmämassalle, liukenevien kuiva-aineiden väkevyydelle ja pH:lle vastaavasti 6, 4 ja 5 kromosomissa, näiden määrätessä n. 50% äärimmäisten lajikkeiden välisistä eroista. MARTIN ym. (1989) löysivät hyviä ennusteita tomaattikasvien vedenkäyttökyvyille käyttämällä RFLP:iä. Markkereiden etsiminen naudan taloudellisiin ominaisuuksiin kytkeytyneille QTL:ille saattaa siten kannattaa.

10 Geenikartoituksen viiteperheet

Koska kytkennät paljastuvat rekombinaatioissa, ovat mahdollisimman monen geenipaikan suhteen monimuotoiset perheet tärkeitä niiden löytämiseksi. Jos monet laboratoriot, jotka työskentelevät eri koettimilla ja me-

netelmillä, käyttävät samoja perheitä, kaikki löydöt voidaan kytkeä toisiinsa, ja GK edistyy siten paljon nopeammin kuin eristetyssä työskentelyssä. Ihmisellä tällaisia perheitä ja DNA-pankkeja on luotu Pariisiin ja Utahiin (WHITE ja LALOUEL, 1988).

HETZEL (1988) tarkasteli perusteita ja mahdollisuuksia viiteperheiden ja DNA-pankkien perustamiseen kotieläimiä, myös nautaa varten. Hän katsoi, että perheitä tarvitaan kolmea eri tyyppiä:

1. tunnettujen geenien,
2. tuntemattomien geenien kartoittamiseen ja
3. yleiseen kytkentäkartoitukseen.

Naudalla on syytä kiinnittää päähuomio tyyppiin 3, koska mendelistisiä ominaisuuksia on vähän. Tyyppiin 1 perheitä voitaneen kuitenkin perustaa niin, että ne palvelevat myös tyyppien 2 ja 3 tarkoituksia. Tähän voidaan päästä, jos kyseessä olevan yksigeenisen ominaisuuden homotsygoottisia yksilöitä risteytetään perinnöllisesti kaukaisen rodun kanssa ja F1-sukupolvi takaisinristeytetään jommankumman vanhemmaisrodun kanssa. Täyssisaruserheiden luominen tällaisissa risteytyksissä alkionsiirron avulla vähentää melkoisesti RFLP-analyysiin tarvittavien eläinten lukua. Viiteperheiden luomiseksi tiedetään seuraavien vaihtoehtojen olevan käytettävissä, luotavina tai harkittavina:

1. Double-muscling-geenin suhteen homotsygoottisia sinisen belgialaisen rodun sonneja paritetaan charolais-lehmien kanssa ja saatuja F1-sonneja takaisinristeytetään, jotta saataisiin viisi täyssisaruserhettä (ref. HETZEL, 1988), joista kustakin 10 jälkeläistä.
2. Kymmenen 10–20 yksilön täyssisaruserhettä *Bos indicus* × *Bos Taurus*-risteytyksistä Australiassa (HETZEL, 1989).
3. Afrikassa trypanosomiasis-taudin vastustuskyvyn selvittämiseksi perustetut *Zebu* × *N'Dama*-risteytykset.
4. Jalostetun rodun ja maatiaisrodun väliset risteytykset Suomessa tai Norjassa.
5. Hyvää ja huonoa maitotuotosta edustavat valintalinjat Tanskassa ja Norjassa.
6. "Super-lehmät", jotka ovat tuottaneet vähintään viisi lypsykautta ilman utaretulehdusta Norjan terveystarkkailun mukaan.

7. Keinosiemennyssonnien suuret tyttäryhmät (puolisisarusryhmät) kaikissa Pohjoismaissa.

Jonkin vaihtoehtoista 1–3 hyväksikäyttöä harkitaan pohjoismaisessa projektissa, mutta Pohjoismaiden nautakarjoja koskevat monipuoliset tietorekisterit antavat syitä ajatella myös vaihtoehtoja 4–7.

11 DNA-pankit ja kansainvälinen yhteistyö

HETZEL (1988) korosti sen merkitystä, että on pieni määrä DNA-pankkeja tutkimusta varten, joka koskee markkereiden etsintää tärkeille ominaisuuksille. Lisäksi hän piti tärkeänä käytettyjen genotyyppien, perherakenteiden ja jälkeläisiltä mitattavien ominaisuuksien huolellista valintaa. Vaihtoehtoisina DNA:n säilytysmuotoina hän mainitsi genomi-DNA:n, kudokset, nesteet, luuytimen ja solut. Tarvittavien määrien enustamisvaikeuksien johdosta hän viittasi kuolematomiksi tehtyihin lymfoidisolulinjoihin ihmisten DNA-pankeissa ja T-lymfosyyttien valikoivaan viljelyyn.

HETZEL (1988) katsoi, että ihmisten GK:n kansainvälistä yhteistyötä varten Pariisiin perustettua CEPH:tä⁵ olisi syytä pitää mallina kotieläinten GK:ssa. CEPH antaa käytettäväksi DNA-näytteitä tarkoitukseen sopivista perheistä, pitää yllä kaikkia solulinjoja, jakaa DNA-näytteitä osallistuville laboratorioille, pitää yllä yleistä tiedostoa perheistä löydettyistä markkereista sekä kehittää tilastotieteellistä asiantuntemusta monipistekytöntäanalyysien tekoa varten. Australiassa v. 1988 järjestetty, kotieläinten GK:ta koskenut seminaari suositteli tällaisen DNA-pankin perustamista nautaa varten Australiaan, päämääränä kehittää naudan perus-GK, joka sisältää markkereita 20 cM:n välein, yhteistyössä muiden laboratorioden kanssa. Samanlainen filosofia hyväksyttiin v. 1989 Pohjoismaiselle projektille, joka sisältää yhteistyötä seuraavien asioiden kehittämisessä: referenssiperheet, GK:ssa käytettävät geneettiset markerit, fysiologisten ja immunologisten ominaisuuksien analysointi, GK:ssa tarvittavat pitkälle kehittyneet tietokoneohjelmat sekä geenien paikantaminen kromosomeihin somaattisen solu- ja *in-situ*-hybridisaatioiden avulla.

Pidettiin myös tärkeänä vaihtaa keskenään koettimia ja käyttää josakin laboratoriossa kehitettyjä koettimia muista Pohjoismaista lähetettyjen DNA-näytteiden analysointiin. Todettiin myös tarve kehittää yhteyksiä muihin kotieläinten GK:n parissa työskenteleviin laboratorioihin

⁵= Centre d'Étude du Polymorphisme Humain = ihmisen polymorfismien tutkimuskeskus

kuin edellä mainittuihin, esim. Sveitsiin (STRANZINGER, 1987) ja Texasiin (WOMACK ja MOLL, 1986, WOMACK, 1987,1988). Ihmisten GK:ssa käytettyjen menetelmien ja koettimien käyttökelpoisuuden johdosta kotieläimillä on yhteistyö myös ihmisten GK-laboratorioiden kanssa perusteltua.

12 Yhteenveto ja johtopäätökset

Geenikartointi (GK) voi palvella naudanjalostusta parantamalla yksilöiden, vanhempien ja eläinkantojen tunnistamisvarmuutta, antamalla tietoa perinnöllisestä muuntelusta, parantamalla jalostusarvon arviointia, osoittamalla heterotsygoottisuutta ja antamalla genomista tietoa geenisiirtoja varten. Useimpia tarkoituksia varten on n. 200 markkeria sisältävä geneettinen kartta toivottava. DNA-teknologian kehitys on suuresti parantanut GK:n mahdollisuuksia, tehnyt ihmisestä "johtavan koe-eläimen" sekä paljastanut monia geenien ja kytkentöjen yhtäläisyyksiä ihmisen ja naudan väliltä. Menetelmiä, koettimia sekä karttatiedon sovellutusalueita ja -tapoja voidaan siirtää ihmiseltä naudalle. Pääasialliset naudalla käytävissä olevat DNA-tekniikat ovat RFLP:t, DNA-sormenjäljet, VNTR:t ja OP:t. Monipiste-kytkentäanalyyseihin tarvitaan erityismenetelmiä ja -ohjelmia. Markkereita saatetaan löytää myös kvantitatiivisille ominaisuuksille. Erityisiä perheitä, joissa useassa geenikohdassa on monimuotoisuutta samanaikaisesti, tarvitaan ja on suunnitteilla joissakin maissa. Näiden ja näihin perustuvien DNA-pankkien yhteinen käyttö on tärkeää.

Kirjallisuus

- ANDERSSON, L., LINDBERG, P.G. & SIGURDADOTTIR, S. 1987. Extensive restriction length polymorphism of bovine class I genes. *Anim. Genet.* 18 (Suppl.1): 11.
- BECKMANN, J.S. 1988. Oligonucleotide polymorphisms: a new tool for genomic genetics. *Bio/technology* 6: 1061-1064.
- BECKMANN, J.S. & SOLLER, M. 1987. Molecular markers in the genetic improvement of farm animals. *Bio/technology* 5: 573-576.
- BOTSTEIN, D., WHITE, R.L., SKOLNIK, M. & DAVIS, R.W. 1980. Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Amer. J. Hum. Gen.* 32: 314-331.
- BREM, G. 1988. Transgene Nutztiere. *Züchtungskunde* 60: 248-262.
- BREM, G., BREINIG, B., MÜLLER, M., KRÄUSSLICH, H. & WINNAKER, E.L. 1988. Production of transgene pigs and possible application in pig breeding. In: *Anim. Breeding Opport., Occas. Publ. BSAP* 12: 15-31.
- CLARK, A.J. 1988. Gene transfer in animal production. In: *Anim. Breeding Opport., Occas. Publ. BSAP* 12: 1-14.
- DONIS-KELLER, HELEN, GREEN, P. & 31 OTHER AUTHORS 1987. A genetic linkage map of the human genome. *Cell* 51: 319-337.
- GAHNE, B. 1982. Use of additional traits in dairy cattle breeding. *2nd World Congr. Genet. Appl. Livest. Prod.* V: 387-398.
- GELDERMANN, H. 1988. Genomanalyse bei Nutztieren. *Züchtungskunde* 60: 232-247.
- GEORGES, M., LEQUARRÉ, A.S., CASTELLI, M., HANSET, R. & VASSART, G. 1988. DNA fingerprinting in domestic animals using four different minisatellite probes. *Cytogenet. Cell Genet.* 47: 127-131.
- HELENTJARIS, T. 1987. A genetic linkage map for maize based on RFLPs. *Trends in Genetics* 3: 217-221.
- HETZEL, D.J.S. 1988. Genomic DNA banks. *Worksh. RFLP Mark. Gene Mapp. Link. Stud. Domest. Anim., Victoria.* 6 s.
- HETZEL, D.J.S. 1989. Personal communication
- HETZEL, D.J.S. & FRIES, R. 1988. Reverse genetics - a molecular approach to animal breeding. *Proc. Austr. Assn. Anim. Breed. Genet. Conf.* 7: 21-31.

- HGM 9. 1987. Proc. 9th Intern. Worksh. Human Gene Mapping (Paris). Cytogenet. Cell Genet. 46.
- HGM 9.5. 1988. Human Gene Mapping 9.5. Update to the Ninth Intern. Worksh. Human Gene Mapp. Cytogenet. Cell Genet. 49: 1-258.
- HILL, W.G. 1987. DNA fingerprints applied to animal and bird populations. Nature 327: 98-99..
- JAMES, J. 1988. Statistical considerations in linkage studies. Worksh. RFLP Mark. Gene Mapp. Link. Stud. Domest. Anim., Victoria. 8 s.
- JEFFREYS, A.J., WILSON, V. & THEIN, S.L. 1985. Hypervariable minisatellite regions in human DNA. Nature 314: 67-72.
- KIDD, K.K., BOWCOCK, A.M., PEARSON, P.L., SCHMIDTKE, J., WILLARD, H.F., TRACK, R.K. & RICCIUTI, F. 1988. Report of the committee on human gene mapping by recombinant DNA techniques. Cytogenet. Cell Genet. 49 (1-3): 132-218.
- LALLEY, P.A., DAVISSON, M.T., GRAVES, J.A.M., O'BRIEN, S.J., RODERICK, T.H., DOOLITTLE, D.P. & HILLYARD, A.L. 1988. Report of the committee on comparative mapping. Cytogenet. Cell Genet. 49 (1-3): 228-235.
- LALLEY, P. & MCKUSICK, V. 1985. Report of committee on comparative gene mapping. Cytogenet. Cell Genet. 40: 536-566.
- LANDER, E.S. & GREEN, P. 1987. Construction of multilocus genetic linkage maps in humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 2363-2367.
- LAUVERGNE, J.J. 1968. Catalogue des anomalies hereditaires des bovins. Bull. Tech. Depart. Génét. Anim., No.1, INRA, France.
- MCKUSICK, V. 1987. The Human Gene Map. Report in the HGM 9. 85 s.
- MARTIN, B., NIENHUIS, J., KING, G. & SCHAEFER, A. 1989. Restriction fragment length polymorphisms associated with water use efficiency in tomato. Science 243: 1725-1728.
- MORAN, C. 1988. Conventional markers, including RFLP's. Worksh. RFLP Mark. Gene Mapp. Link. Stud. Domest. Anim., Victoria. 9 s.
- NADEAU, J.H. 1989. Maps of linkage and syntenic homologies between mouse and man. Trends in Genetics 5: 82-86.
- NAKAMURA, Y., LEPPERT, M., O'CONNELL, P., WOLFF, R., HOLM, T., CULVER, M., MARTIN, C., FUJIMOTO, E., HOFF, M., KUMLIN, E. & WHITE, R. 1987. Variable number of tandem repeat (VNTR) markers for human gene mapping. Science 235: 1616-1622.

- O'BRIEN, S.J. (Ed.) 1984. Genetic Maps. Vol.3. Cold Spring Harbor Press, N.Y. 584 s.
- O'BRIEN, B.J. 1986. Genetic analysis in mammals: past, present and future. In: Genetic Engineering of Animals (Eds. J.Warren & A.Hollaender), Plenum: 139-149.
- PATTERSON, A.H., LANDER, E.S., HEWITT, J.D., PETERSON, S., LINCOLN, S.E. & TANKSLEY, S.D. 1988. Resolution of quantitative traits into Mendelian factors by using a complete linkage map of restriction fragment length polymorphism. *Nature* 335: 721-726.
- PEARSON, P.L., KIDD, K.K. & WILLARD, H.F. *et al.* 1987. Report of the committee on human gene mapping by recombinant DNA techniques. *Cytogenet. Cell Genet.* 46: 390-566.
- REXROAD, C.E. 1986. History of genetic engineering of laboratory and farm animals. In: Genetic Engineering of Animals (Ed. J. Warren & A. Hollaender), Plenum: 122-138.
- RUDDLE, F.H. 1981. A new era in mammalian gene mapping: somatic cell genetics and recombinant DNA methodologies. *Nature* 294: 115-120.
- RUDDLE, F.H. & FRIES, R. 1986. Mapping genes in domesticated animals. In: Genetic Engineering of Animals (Eds. J.Warren & A.Hollaender), Plenum: 39-57.
- SIMONS, J.P., MCCLENAGHAN, M. & CLARK, A.J. 1987. Alteration of the quality of milk by expression of sheep-lactoglobulin in transgenic mice. *Nature* 328: 530-532.
- SMITH, C. 1984. Rates of genetic change in farm livestock. *Research & Devel. Agric.* 1: 79-85.
- SMITH, C., MEUWISSEN, T.H.E. & GIBSON, J.P. 1987. On the use of transgenes in livestock improvement. *Anim. Breed. Abstr.* 55: 1-10.
- SMITH, C. & SIMPSON, S.P. 1986. The use of genetic polymorphisms in livestock improvement. *J. Anim. Breed. Genet.* 103: 205-217.
- SOLLER, M. & BECKMANN, J.S. 1982.. Restriction fragment length polymorphisms and genetic improvement. 2nd World Congr. Genet. appl. Livest. Prod. . VI: 396-404.
- STAM, P. 1987. Biochemical polymorphisms as markers in selection for quantitative traits. *Anim. Genet.* 18, Suppl. 1: 97-99.
- STRANZINGER, G., FRIES, R. & DOLF, G. 1982. Genkartierung bei landwirtschaftlichen Nutztieren: gegenwärtiger Stand und Zukunftsaussichten. 33. Ann. Meet. EAAP (Leningrad). 15 s.

- STRANZINGER, G. 1987. Gene mapping and gene homologies in farm animals: techniques and present status of gene maps. *Anim. Genet.* (Suppl.1) 18: 111-116.
- VAIMAN, M., CHARDON, P. & COHEN, D. 1986. DNA polymorphism in the major histocompatibility complex of man and various farm animals. *Anim. Genet.* 17: 113-133.
- VARVIO, S.L., RUOHONEN-LEHTO, M. & MAIJALA, K. 1989. Animal identification and "DNA-fingerprinting". *Rec. DNA Lab., Univ. Helsinki, Res. Rep.* 1988: 44-45.
- VASSART, G., GEORGES, M., MONSIEUR, R., BROCAS, H., LEQUARRÉ, A.S. & CHRISTOPHE, D. 1987. A sequence in M13 phage detects hyper-variable minisatellites in human and animal DNA. *Science* 235: 683-684.
- WETHERALL, J.D., GROTH, D.M. & CARRICK, M.J. 1988. Hypervariable markers associated with repetitive DNA sequences. *Worksh. RFLP Mark. Gene Mapp. Link. Stud. Domest. Anim., Victoria.* 11 s.
- WHITE, R. & CASKEY, C.T. 1988. The human as an experimental system in molecular genetics. *Science* 240: 1483-1488.
- WHITE, R. & LALOUEL, J.M. 1988. Chromosome mapping with DNA markers. *Scient. American* 258: 20-28.
- WOMACK, J.E. 1987. Genetic engineering in agriculture: animal genetics and development. *Trends in Genetics* 3: 65-68.
- WOMACK, J.E. 1988a. Strategies for the development of a bovine gene map. *XXI Intern. Conf. Anim. Blood Grps Bioch. Polymorph. (Turin).* 13.
- WOMACK, J.E. 1988b. Molecular cytogenetics of cattle: a genomic approach to disease resistance and productivity. *J. Dairy Sci.* 71: 1116-1123.
- WOMACK, J.E. & MOLL, Y.D. 1986. Gene map of the cow: conservation of linkage with mouse and man. *J. Hered.* 77: 2.
- WONG, Z., WILSON, V., JEFFREYS, A.J. & THEIN, S.L. 1986. Cloning a selected fragment from a human DNA "fingerprint": isolation of an extremely polymorphic minisatellite. *Nucl. Acids Res.* 14: 4605-4616.
- Workshop. 1988. Workshop on RFLP Markers, Gene Mapping and Linkage Studies in Domestic Animals, held at Mt. Victoria, NSW, Febr.10-12, 1988.
- ÖSTERGÅRD, H. 1987. The influence of the MHC system in farm animals on disease resistance and fertility. *38. Ann. Meet. EAAP (Lisbon).* 10 s.

KOTIELÄINJALOSTUKSEN TIEDOTE-SARJASSA ILMESTYNYT:

1. UUSITALO, H. , 1975. Valintaindeksien rakentaminen kanojen jalostusarvostelua varten. *Lisensiaattityö*, 119 s.
2. RUOHOMÄKI, H. , 1975. Nuoren lihanaudan teurasominaisuuksien arvioimisesta. *Lisensiaattityö*, 197 s.
3. MAIJALA, K. , 1975. Kotieläinjalostus ja sen tutkimus. *Esitelmä maataloustutkimuksen päivillä*, 26 s.
4. HELLMAN, T. , 1975. Maidon lysotsyymiaktiivisuudesta ja utaretulehduksesta Viikin karjassa. *Pro gradu-työ*, 77 s.
5. MAIJALA, K. , 1975. Pohjoismaiden maataloustuotanto tulevaisuuden resurssitilanteessa. *Esitelmä Pohjoismaiden Maataloustutkijain Yhdistyksen 15. kongressissa Reykjavikissa*, 36 s.
6. MAIJALA, K. , 1975. 50 vuotta kotieläinten jalostustutkimusta Suomessa — tutkimus tänään ja huomenna. *Esitelmä Maa- ja kotitalouden Erikoisyhdistysten Liiton luentopäivillä Helsingissä 28.11.1974*, 21 s.
7. NIEMINEN, P. , 1975. Ultraäänikuvauksella arvioidun lihakuuden yhteys sonnien kasvukoetuloksiin. *Pro gradu-työ*, 95 s.
8. MAIJALA, K. , 1975. Yleisiä näkökohtia kotieläinten jalostustavoitteiden määrittelyssä. *Esitelmä Pohjoismaiden Maataloustutkijain Yhdistyksen 15. kongressissa Reykjavikissa 3.7.1975*, 18 s.
9. OJALA, M., PUNTILO, M.-L., VARO, M. ja LAAKSO, P. , 1976. Sonniemittauksia yksilötestausasemilla. 45 s.
10. HELLMAN, T., OJALA, M. ja VARO, M. , 1976. Ultraäänikuvauksen käyttö pössien yksilöarvostelussa. 15 s.
11. LINDSTRÖM, U. , 1976. Voidaanko jalostuksella vaikuttaa utaretulehdusalttiuteen? 19 s.
12. RUOHOMÄKI, H. ja HAKKOLA, H. , 1976. Lihantuotantokokeiden tuloksia. 15 s.
13. Lammaspäivä 2.2.1977. 21 s.
14. JOKINEN, L. ja LINDSTRÖM, U. , 1977. Pillereiden ei-uusintatulokset 4 vuoden säilytyksen jälkeen verrattuna tuloksiin 1 vuoden säilytyksen jälkeen. 12 s.
15. LINTUKANGAS, S. , 1977. Eriolaisten virhelähteiden ja erityisesti tuotoston ja maantieteellisen alueen vaikutus Ay-sonniem jälkeläisarvosteluun. *Pro gradu-työ*, 114 s.
16. MAIJALA, K. ja SYVÄJÄRVI, J. , 1977. Mahdollisuudesta kehittää monisyntyttävää nautakarjaa valinnan avulla. 23 s.

- 17a.-d. Rehuhyötysuhdetta käsittelevät esitelmät. *Suomen Maataloustieteellisen Seuran kokous 26.1.1977,*
18. RUOHOMÄKI, H. , 1977. Erirotuisten lihanautojen elopainot ja iät 160 kilon teuraspainossa. 12 s.
 19. Nauta- ja sikapäivä 14.11.1977. 23 s.
 20. LINDSTRÖM, U. , 1978. Maidon valkuainen. 13 s.
 21. HELLMAN, T. ja OJALA, M. , 1978. Karjujen ultraäänikuvaus. 23 s.
 22. LINDSTRÖM, U. , 1978. Jalostuksella terveempiä eläimiä. 21 s.
 23. RUOHOMÄKI, H. , 1978. Nuorten lihanautojen mittojen ja painojen välisistä yhteyksistä kasvukauden aikana sekä mittojen merkityksestä elopainon arvioimisessa. 39 s.
 24. LINDSTRÖM, U. , 1978. Ravintohuolto meillä ja muualla. 10 s.
 25. LINDSTRÖM, U. , 1978. *Matkakertomus Euroopan Kotieläintuotantoliiton (EAAP) 29. vuosikokouksesta Tukholmassa 5.-7.6.1978,* 16 s.
 26. HAAPA, M. , 1978. Kasvatusasematoiminnasta Tanskassa. *Matkakertomus,* 27 s.
 27. RUOHOMÄKI, H. , 1978. Lihanutakokeiden tuloksia II. 19 s.
 28. LINDSTRÖM, U. , 1978. Pihvisonnien käyttö lypsykarjoissa. 14 s.
 29. LAMPINEN, K. , 1978. Poikimaväli ja/tai siemennysten määrä tiineyttä kohti lehmien hedelmällisyyden mittoina sonnien jälkeläisarvostelussa. *Pro gradu-työ,* 86 s.
 30. MROUÉ, B. , 1979. Pässien yksilökokeen käyttöarvo kasvuominaisuuksien arvostelussa. *Lisensiaattityö,* 150 s.
 31. BONSDORFF, M. VON, NÄSI, M., SEPPÄLÄ, J., HELLMAN, T. ja KENTTÄMIES, H. , 1979. *Selostus nautakarjatalouden jatkokoulutuskursseista "The Management and Breeding of Cattle", Edinburgh - Aberdeen 7.-20.5.1978,* 79 s.
 32. RUOHOMÄKI, H. , 1979. Lihanutakokeiden tuloksia III. 26 s.
 33. KALLIO, M. , 1979. Sperman määrän ja laadun perinnöllisyydestä Salpausselän Keinosiemennysyhdistyksen sonneilla. *Laudaturtyö,* 110 s.
 34. KATAJAMÄKI, U. , 1979. Yksilöarvostelun mahdollisuudet suomenlampaan lihantuotantokyvyn jalostamisessa. *Pro gradu-työ,* 83 s.
 35. LAHDENRANTA, M. , 1979. Emien vaikutus oriiden juoksijajälkeläisarvosteluun suomenhevoseilla. *Pro gradu-työ,* 145 s.

36. LINDSTRÖM, U. , 1979. Kohti pehmeämpää teknologiaa ruoantuotannossa. 11 s.
37. LINDHOLM, S. , 1979. Suomalaisten lehmien lypsettävyys ja siihen vaikuttavat tekijät. *Laudaturtyö*, 51 s.
38. LEUKKUNEN, A. , 1979. Pahnuekoko ja porsimisväli emakon hedelmällisyyden kuvaajina keinosiemennyskarjujen jälkeläisarvostelussa kenttäaineiston perusteella arvioituna. *Pro gradu-työ*, 72 s.
39. PUNTILA, M.-L. , 1979. Ultraäänimittaukset nuorten sonnien teuraslaata arvioitaessa. *Pro gradu-työ*, 97 s.
40. RUOHOMÄKI, H. , 1980. Lihakarjakokeiden tuloksia IV. 29 s.
41. Jalostuspäivä 9.4.1980. 43 s.
42. Lammaspäivä 24.4.1980. 33 s.
43. SIRKKOMAA, S. , 1980. Simulointitutkimus sukusiitoksen ja voimakkaan valinnan käytöstä munijakanojen jalostuksessa. *Pro gradu-työ*, 90 s.
44. RUOHOMÄKI, H. , 1980. Eri rotuisten lihanautojen elopainot ja iät 160, 180, 210 ja 250 kilon teuraspainossa. 13 s.
45. MAIJALA, K. , 1981. Kotieläinten perinnöllisen muuntelun säilyttäminen. 52 s.
46. RUOHOMÄKI, H. , 1981. Lihakarjakokeet vuosina 1960-1980. 30 s.
47. Jälkeläisarvosteluseminaari 12.5.1981. 44 s.
48. MAIJALA, K. , 1981. Jalostus ja lisääntyminen vaikuttavina tekijöinä lihanaudan tuotannossa. 20 s.
49. SYRJÄLÄ-QVIST, L., BOMAN, M. ja MOISIO, S. , 1981. Lammastalouden rakenne ja merkitys elinkeinona Suomessa. 25 s.
50. LEUKKUNEN, A. , 1982. Keinosiemennyskarjujen jälkeläisarvostelu tyttärien porsimistulosten perusteella. *Lisensiaattityö*, 88 s.
51. LAURILA, T. , 1982. Kilpailutulosten käyttö ratsuhevosten suorituskyvyn mittaamisessa. *Pro gradu-työ*, 84 s.
52. LINDSTRÖM, U. , 1982. Merkkigeenien ja -aineiden käyttöarvosta kotieläinjalostuksessa. 13 s.
53. LEUKKUNEN, A. , 1982. Heikkolaatuisen rehun hyväksikäytön geneettinen edistäminen. 24 s.
54. OJALA, M. , 1982. Eri kudoslajien kasvurytmi naudoilla. 22 s.
55. OJALA, M. , 1982. Vanhempien tuotantotietojen ja eräiden ympäristötekijöiden yhteys sonnien kasvukoetuloksiin. *Laudaturtyö*, 54 s.

56. OJALA, M. , 1982. Kilpailutulosten käyttöarvosta ravihevosten jalostuksessa. *Lisensiaattityö*, 16 s.
57. KENTTÄMIES, H. , 1982. Naudanlihantuotantoon vaikuttavista geneettisistä tekijöistä ja ympäristötekijöistä sekä kasvun mittaamisesta kenttäkokeissa. *Lisensiaattityö*, 104 s.
58. HUHTANEN, P. , 1982. Suomenkarjan kokonaistaloudellisuus muihin rotuihin verrattuna. *Laudaturtyö*, 82 s.
59. KUOSMANEN, S. , 1983. 305-pv:n maitotuotoksen ennustaminen osatuotostietojen perusteella. *Pro gradu-työ*, 100 s.
60. HEISKANEN, M.-L. , 1983. Hevosen keinosiemennys tuore- ja pakastespermalla. *Pro gradu-työ*, 63 s.
61. MARKKULA, M. , 1984. Kanojen yleiseen sairaudenvastustuskykyyn liittyviä tekijöitä. 24 s.
62. MÄNTYSAARI, E. , 1984. Valintaindeksi jälkeläisarvosteltujen keinosiemennyssonnioiden kokonaisjalostusarvon kuvaajana. *Pro gradu-työ*, 86 s.
63. LAUKKANEN, H. , 1984. Maidon sähkönjohtokykyyn vaikuttavat tekijät ja johtokyvyn käyttömahdollisuuksista utaretulehduksen vastustamisessa. *Pro gradu-työ*, 68 s.
64. SYVÄJÄRVI, J. , 1984. Tutkimuksia maitorotuisten sonnioiden jälkeläisarvostelun varmistamiseksi ja monipuolistamiseksi. *Lisensiaattityö*, 14 s. *LIITE: Tarkkailulehmien maidon solupitoisuuden vaihtelu ja yhteys maidontuotantoon.* 78 s.
65. MAIJALA, K. , 1984. Ulkomaisia kokemuksia suomenlampaasta ja sen risteytyksistä. 27 s.
66. ARONEN, P. , 1985. Liharotuisten nautojen painoihin vaikuttavista tekijöistä ja painojen korjaamisesta. *Pro gradu-työ*, 80 s.
67. JUGA, J. , 1985. Karjansisäinen lehmien arvostelu. *Pro gradu-työ*, 93 s.
68. HIMANEN, A. , 1985. Tilatason jalostussuunnitelmien toteutuminen. *Pro gradu-työ*, 45 s.
69. SEVÓN-AIMONEN, M.-L. , 1985. Risteytysvaikutus sikojen tuotant ominaisuuksissa. *Pro gradu-työ*, 89 s.
70. SAASTAMOINEN, M. , 1985. Lypsylehmän karkearehun syönti- ja hyväksikäyttökyvyn jalostusmahdollisuudet. *Pro gradu-työ*, 76 s.
71. FALCK-BILLANY, H. , 1985. Celltalets samt vissa polymorfa proteiner användbarhet vid avel för mastitresistens. *Pro gradu-työ*, 54 s.
72. FALCK-BILLANY, H. ja MAIJALA, K. , 1985. Jalostusvalinnan mahdollisuudet muuttaa maidon rasva- ja valkuaiskoostumusta. 38 s.

- 73a. OJALA, M. , 1986. Use of race records for breeding evaluation of trotters in Finland. *Väitöskirja*, 18 s. , 4 liitettä.
- 73b. OJALA, M. , 1986. Use of race records for breeding evaluation of trotters in Finland. *Väitöskirjan lyhennelmä*, 18 s.
74. SÄYNÄJÄRVI, M. , 1986. Sukusiitoskertoimet suomalaisessa ayrshirepopulaatiossa ja sukusiitoksen vaikutukset eri ominaisuuksiin. *Pro gradu-työ*, 59 s.
75. PYLVÄNÄINEN, H. , 1987. Ravikilpailuominaisuuksien perinnölliset tunnusluvut eri ikävuosina ja ikävuosien välillä. *Pro gradu-työ*, 87 s.
76. LAMPINEN, A. , 1987. Maitorotuisten keinosiemennyssonnien kasvukyky ja sen arvostelu. *Pro gradu-työ*, 79 s.
77. ALASUUTARI, T. , 1987. Maitorotuisten sonnien tyttärien karsiintuminen ja sonnien jalostusarvojen toistuvuus. *Pro gradu-työ*, 127 s.
78. TIKKANEN, S. , 1987. Minkin pentuekoon periytyvyys. *Pro gradu-työ*, 46 s.
79. TUORI, M. , 1987. Lypsykäyrän muotoa kuvaavien tunnuslukujen ja lypsykauden tuotosten toistuvuus Viikin karjassa. *Laudaturtyö*, 65 s.
80. MÄNTYHAHO, M. , 1988. Maidon rasvahappokoostumukseen vaikuttavista tekijöistä. *Pro gradu-työ*, 82 s.
- 81a. SIRKKOMAA, S. , 1988. Use of inbreeding to increase the response to selection. *Väitöskirja*, 29 s. , 5 liitettä.
- 81b. SIRKKOMAA, S. , 1988. Use of inbreeding to increase the response to selection. *Väitöskirjan lyhennelmä*, 29 s.
82. SIRKKOMAA, S. ja OJALA, M. , 1988. Geeniteknologian hyväksikäyttömahdollisuudet kotieläinjalostuksessa. 50 s.
83. LIUTTULA, M. , 1988. Lammastarkkailun tulosten käyttömahdollisuudet lampaanjalostuksessa. *Pro gradu-työ*, 92 s.
84. RAJAKANGAS, A.-M. , 1988. Lypsylehmien rakenneominaisuuksien perinnölliset tunnusluvut. *Pro gradu-työ*, 75 s.
85. VOUTILAINEN, U. , 1989. Punnitustarkkailun tulosten käyttömahdollisuudet lihakarjan jalostuksessa. *Pro gradu-työ*, 72 s.
86. UKKONEN, M. , 1989. Lypsettävyysominaisuuksien vaihteluun vaikuttavat tekijät ja perinnölliset tunnusluvut. *Pro gradu-työ*, 79 s.
87. MAIJALA, K. , 1989. Naudan geenikartoitus. 17 s.

ISBN 951-45-5159-1
ISSN 0356-1429
Helsinki 1989
Yliopistopaino