

## Aktueller Stand der markergestützten Selektion (MAS) in der deutschen Holsteinpopulation

Friedrich Reinhardt

VIT Verden, Email: [Friedrich.Reinhardt@vit.de](mailto:Friedrich.Reinhardt@vit.de)

Tagung „Genombasierte Selektion“

Schweizerische Vereinigung für Tierproduktion (SVT)

Zollikofen, 15.03.2007



## Inhaltsübersicht

- MAS
- Rind-Genom-DB (VIT)
- Marker unterstützte ZWS
- Selektionsmöglichkeiten und Beispiele
- Erfahrungen / Stand in Deutschland

## Was ist MAS ?

MAS: **M**arker **A**ssisted **S**election (*Marker unterstützte Selektion*)

Je mehr Information wir haben, desto besser können wir selektieren!

Die herkömmliche Informationsbasis zur Selektion

- Leistungsdaten (MLP)
  - Abstammungsdaten (HB)
- BLUP-ZWS → Zuchtwerte

wird erweitert um

- Informationen direkt zum Genom (Marker, QTL)
- MA-BLUP-ZWS → MA-Zuchtwerte

→ Damit kann die Selektion vor allem bei jungen Tieren (ohne Eigen- und Nachkommenleistung) bereits sicherer durchgeführt werden.



16.03.2007

3

## Rind – Genom - DB



16.03.2007

4



## Was brauchen wir für MAS ?

Alle herkömmlichen Informationsquellen und Verfahren

- Leistungsinformationen
- Pedigree-Informationen (Abstammung)
- Konventionelle Zuchtwertschätzung ( → DYD's )

Plus

- Informationen zum Genom
- ZWS-Verfahren, die diese Informationen zusätzlich nutzen bzw. berücksichtigen können.

Wichtig ist die Verbindung aller Informationsquellen über ein enges und effizientes Datenverbundsystem.  
(Leistungsdaten, HB-Daten, Genom-Daten, ZWS)



16.03.2007 5



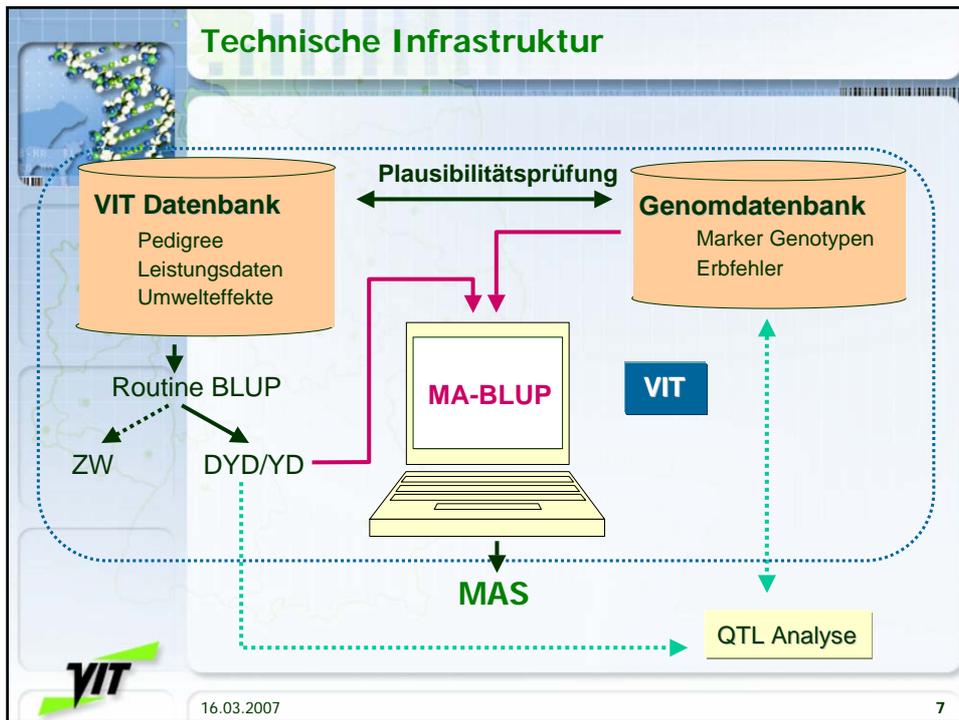
## Die „Rind-Genom-DB“ Anwendung

Ziel der Genom-Datenbank und der peripheren Anwendung ist die

- Systematische, zentrale Sammlung von Genom-Informationen
  - Abstammungsüberprüfung (ISAG-Standardmikrosatelliten)
  - Erbfehlerdiagnose (CVM, ....)
  - Marker, Gene für MAS
- und deren zentrale Nutzung
  - Unterstützung der Antragserstellung für Untersuchungen für die Zuchtverbände und Landwirte
  - Datenaustausch mit den IT-Systemen der Labore
  - Datenprüfungen, Fehlerbearbeitung
  - Darstellung der Ergebnisse für Labore und Zuchtverbände
  - Genetisch-statistische Auswertung (MA-BLUP-ZWS)
  - Darstellung der MA-BLUP-Ergebnisse für die Zuchtverbände



16.03.2007 6



## MA – BLUP - ZWS

**VIT**

16.03.2007 8

## Grundkonzept der herkömmlichen ZWS

Phänotyp = Genotyp + Umwelt + Rest

Leistung = Zuchtwert + Umwelt + Restfehler



**VIT**

16.03.2007

9

## Prinzip MA – BLUP - ZWS

Phänotyp = **Genotyp** + Umwelt + Rest (konv. ZWS)

$P = (\underbrace{PG + QTL1 + QTL2 + \dots}_{\text{Polygen Anteil}}) + U + R$  (MA-ZWS)

Aufteilung des **Genotyps** in einen **Polygenen Anteil = konventioneller ‚Zuchtwert‘** der nicht bekannten beteiligte Genorte

1 bis n Einzelgene (QTLs)

MA – BLUP - ZW eines Tieres ist die Summe dieser Einzelkomponenten

**VIT**

16.03.2007

10



## MA-BLUP-ZWS: Merkmale

- Milchleistungsmerkmale
  - Milchmenge
  - Fettmenge
  - Eiweißmenge
  - (Inhaltsstoffe, indirekt aus Mengenmerkmalen)
- Eutergesundheit
  - Somatischer Zellgehalt
- Univariate Schätzung, d. h.
 

Wir schätzen für jedes Merkmal und jede Laktation getrennt einen MA – BLUP – ZW

Danach werden diese Zuchtwerte zu einem mittleren Zuchtwert über 3 Laktationen zusammengefasst.

**VIT**

16.03.2007 11



## Leistungsinformationen für MA-BLUP-ZWS

- Leistungsinformationen der MA-BLUP-ZWS sind die DYD's und EDC's aus der konventionellen BLUP-ZWS (RRTTM)
- Warum DYD und EDC?
  - DYD = Korrigierte mittlere Töchterabweichung  
= Beitrag der Töchter zum Zuchtwert ihres Vaters
  - EDC = Informationsbeitrag der mittleren korr. Töchterabw.  
= Gewichtung  $\sim f(\text{Anz. Tö.}, \text{mittl. Anz. PM}, \dots)$
  - Optimale Umweltkorrektur im Gesamtmaterial der konventionellen ZWS (RRTTM)

(MA-BLUP nur mit Leistungsinformationen typisierter Tiere wäre eine stark selektierte und ungeeignete Datengrundlage – vor allem zur Schätzung und Korrektur der Umwelteffekte)

**VIT**

16.03.2007 12



## MA-BLUP-ZWS: Schätzmodell

- Genominformation: Alle an den relevanten, den QTL flankierenden Markern, typisierten Tiere
- Abstammungsinformation: Alle bekannten Ahnen der an den betreffenden Markern typisierten Tiere
- Leistungsinformation: DYD's von typisierten Tieren und von deren Ahnen (nur Bullen)

Modell:

- Keine Umwelteffekte mehr im Modell
- Nur noch Genetische Effekte
  - fixer *DGAT1*-Effekt (nur bei Milchleistungsmerkmalen)
  - zufällige Allel-Effekte von bis zu zwei QTL's
  - polygener Effekt (alle relevanten – aber unbekanntem Genorte)

**VIT**

16.03.2007 13



## Terminierung der MA-BLUP-ZWS

### Aktueller Stand

- Zur Zeit wird die MA-BLUP-ZWS im Anschluss an die Routinezuchtwertschätzung (+ Nov.) viermal im Jahr durchgeführt
  - Febr., Mai, Aug.: Datenzuwachs DYD's & Typisierungen
  - Nov.: Nur zusätzliche Typisierungen (DYD's vom August)

### Besser wäre

- **Monatliche MA-BLUP-Zuchtwertschätzung**
  - Für junge, aktuell typisierte Tiere (TB-Kandidaten) wird frühzeitig ein MA-BLUP-Zuchtwert geschätzt.

**VIT**

16.03.2007 14

## Ansicht MA-BLUP Zuchtwerte in Genom-Rind

gna - Microsoft Internet Explorer

Adresse: <http://tzdev.vit.de/genom/gna/ta>

Vereinigte Informationssysteme Tierhaltung v.V.

GENOM Marker Assisted Selection

T - Töchter  
-wertungen  
P - Pedigree

Proband (Tiernummer)	BIC/OMA	Merkmal	DGATI	DGATI EFFECT	POLYGENER EFFEKT	QTL EFFECT	ZW GESAMT	ZW KENNZ.
		Zellzahl 1.-3.Lakt.	AA	k,A	-,33	-,081	111	TTT
		Zellzahl 1.Lakt. DYD	AA	k,A	-,363	-,117	113	T
		Zellzahl 2.Lakt. DYD	AA	k,A	-,317	-,073	110	T
		Zellzahl 3.Lakt. DYD	AA	k,A	-,32	-,062	109	T
		Zellzahl 1.-3.Lakt.	AL	k,A	0	-,018	100	TTP
		Zellzahl 1.Lakt. DYD	AL	k,A	-,002	-,024	101	T
		Zellzahl 2.Lakt. DYD	AL	k,A	,124	,003	97	T
		Zellzahl 3.Lakt. DYD	AL	k,A	-,123	-,034	104	P
		Zellzahl 1.-3.Lakt.	AA	k,A	-,228	,004	106	TPP
		Zellzahl 1.Lakt. DYD	AA	k,A	-,241	,016	106	T
		Zellzahl 2.Lakt. DYD	AA	k,A	-,19	0	105	P
		Zellzahl 3.Lakt. DYD	AA	k,A	-,257	0	106	P
		Zellzahl 1.-3.Lakt.	AA	k,A	-,063	,016	101	TTT

16.03.2007

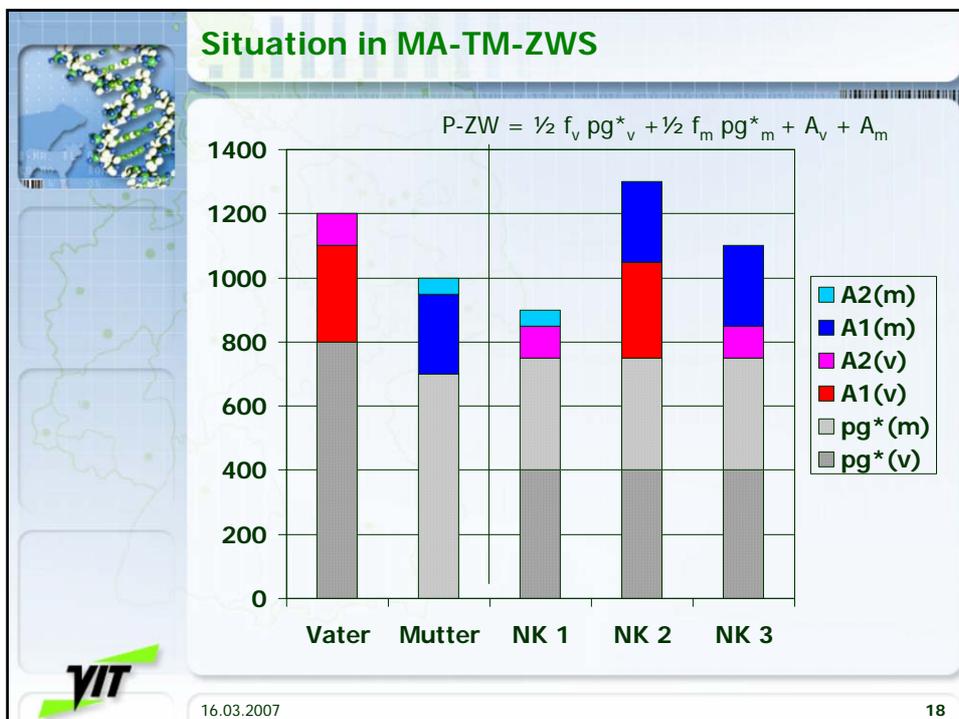
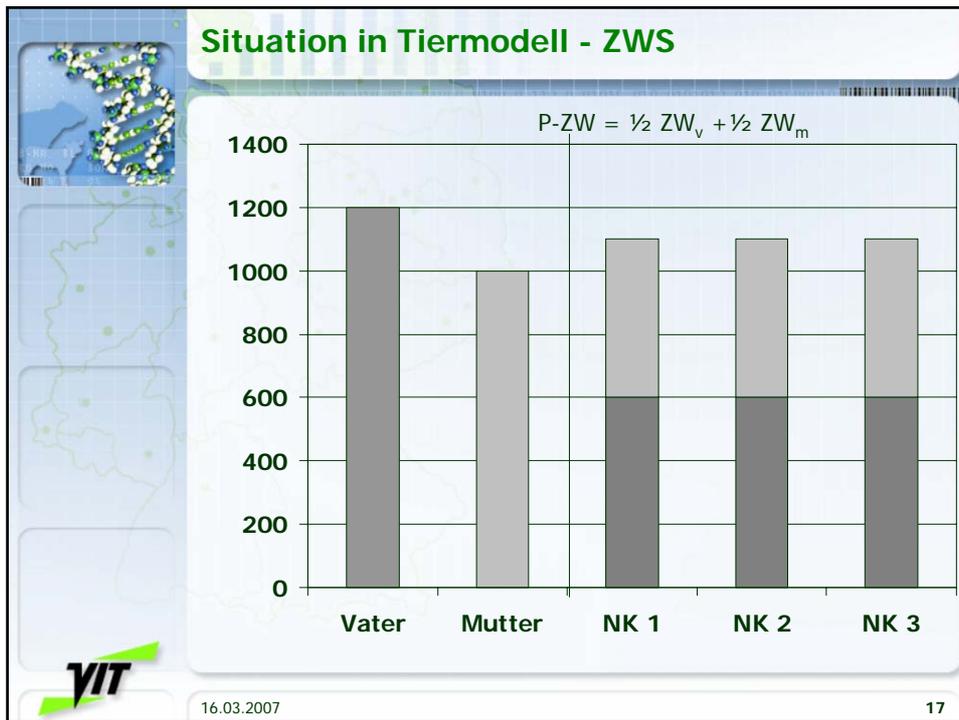
15

## Was bringt die MA-BLUP-ZWS mehr ?

- **Geprüfte Bullen mit DYD von vielen (> 80) Töchtern**
  - Gegenüber dem Gesamtzuchtwert aus der Routinezuchtwertschätzung erfolgt eine Differenzierung in die genetischen Komponenten.
- **Junge Bullen ohne DYD (keine Töchter in Milch)**
  - Auf Grund der Berücksichtigung der genetischen Informationen ist der MA-BLUP-Pedigree-Zuchtwert genauer als der konventionelle Pedigree-Zuchtwert. Vollgeschwister können differenziert werden, wenn unterschiedliche Allel-Ausprägungen am QTL vorliegen.
  - Die Schätzwerte gelten aber auch über Familien, bzw. sind voll vergleichbar

16.03.2007

16



## Überprüfung an Echtdaten

- Konventionelle ZWS mit Datenstand 1998  
==> Pedigreezuchtwerte für Testbullen (PZW)
- MA-BLUP-ZWS mit Datenstand 1998  
==> MA-BLUP-Pedigree-ZW für Testbullen (MPZW)
- Konventionelle ZWS mit Datenstand 2003  
==> Zuchtwerte aufgrund Testeinsatz mit  
Töchterleistungen (ZW03)

$$r(\text{MPZW}/\text{ZW03}) > r(\text{PZW}/\text{ZW03}) \text{ !?}$$

- Zunächst Einzelbeispiele

**VIT**

16.03.2007

19

## Bullen ohne Töchterleistungen / 1998

Bulle	PZW 1998	DGAT	PG	QTL	MA-ZW 1998	ZW 2005
I (L/L)	1415	0	+552	+13	+566	+459
II (A/A)	1415	+477	+552	-70	+959	+817
III (L/L)	1036	0	+848	-67	+781	+796
IV(A/A)	1036	+477	+848	-67	+1258	+1940

**VIT**

16.03.2007

20

## Ergebnisse, N=1195 Bullen, typisiert

- Korrelationen

- Pedigree-ZW:  $r(\text{PZW98}/\text{ZW03}) = 0,45$
- DGAT+PG:  $r(\text{MPZW98}/\text{ZW03}) = 0,56$
- DGAT+PG+2 QTL  $r(\text{MPZW98}/\text{ZW03}) = 0,56 - 0,65$
  
- Eindeutiger Effekt durch DGAT
- Bei QTL geringerer Effekt

> Obwohl Datenstruktur zu der Zeit noch nicht optimal !!! <

## Beispiele / Ergebnisse

## Beispiel: Bullenmutterselektion (nach Thaller)

### FRAGE:

Kann es sinnvoll sein eine Kuh zu selektieren, die gesetzte Mindestanforderungen bei der „konventionellen“ Selektion gerade nicht erreicht, aber heterozygot am QTL ist und damit zu 50% das bessere QTL-Allel an einen Nachkommen weitergibt ?



16.03.2007

23

## Überlegung

Aufteilung des Zuchtwertes in MA-BLUP-ZWS:

$$ZW = ZW\_QTL + ZW\_polygen$$

$$ZW = (ZW\_Allel\_1 + ZW\_Allel\_2) + ZW\_polygen$$

Vererbung:

Es wird die Hälfte der genetischen Anlagen (der „halbe“ Zuchtwert) eines Tieres an den jeweiligen Nachkommen weitergegeben.

→ „Gametischer Wert“

$$GW\_1 = ZW\_Allel\_1 + \frac{1}{2} * ZW\_polygen$$

$$GW\_2 = ZW\_Allel\_2 + \frac{1}{2} * ZW\_polygen$$



16.03.2007

24

## Annahmen / Beispiel

- Merkmal: Milchmenge
- Genetische Streuung: 500 kg
- Selektionsgrenze: 1000 kg (Beste 5 %)
- Alleleffekte am QTL:  $q = -160$  //  $Q = +160$
- Dies entspricht ca.  $1/3 s(a)$

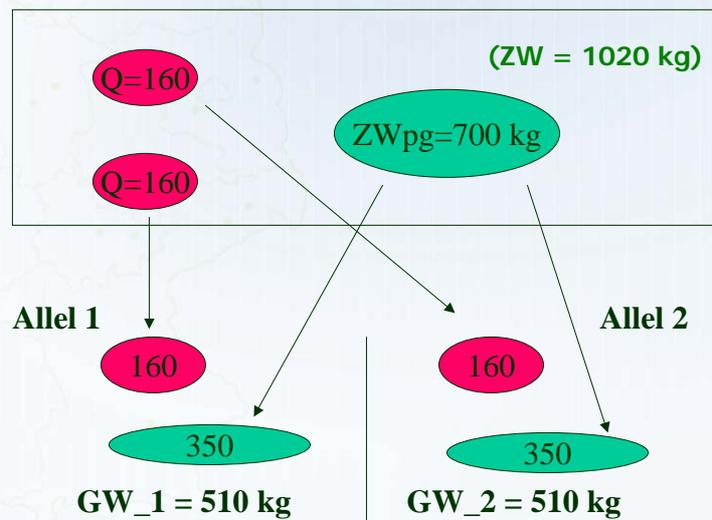
Beispiel: Vergleich einer Kuh (A) knapp über der Selektionsgrenze (ZW=1020 kg, QQ) mit einer Kuh (B), die knapp unter der Selektionsgrenze liegt (ZW=980 kg, Qq)



16.03.2007

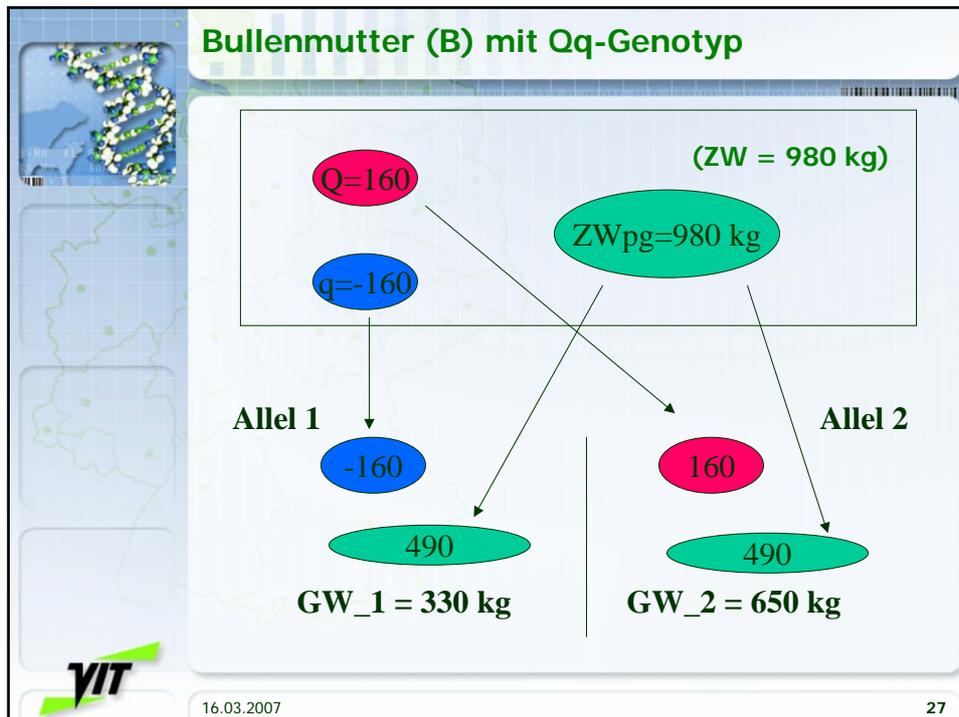
25

## Bullenmutter (A) mit QQ-Genotyp



16.03.2007

26



### Schlussfolgerung

- Am QTL heterozygote Elterntiere – mit entsprechenden Allel-Effekten am QTL – können trotz geringerem Gesamtzuchtwert bessere Nachkommen hervorbringen als am QTL homozygote Eltern mit sogar geringfügig höherem Gesamtzuchtwert.
- In der besseren Gamete wird neben dem Q-Effekt auch ein entsprechend höherer polygener Anteil weitergegeben.
- Gerade im Grenzbereich wäre es daher sinnvoll den Genotyp der Bullenmütter am QTL zu kennen.

**VIT**

16.03.2007

28

# DGAT1

16.03.2007 29

## DGAT1: Allelfrequenzen bei Vätern und Söhnen

- Wir finden bei den Söhnen eine signifikant andere Genotypen-Verteilung als bei den Vätern
- Das Lysin-Allel (Inhaltsstoffe +) ist bei den Söhnen stärker vertreten (homozygot und heterozygot)
- Allelfrequenzen Väter :  $p(L) = 27,2\%$     $p(A) = 72,8\%$
- Allelfrequenzen Söhne :  $p(L) = 33,6\%$     $p(A) = 66,4\%$

(4850 Söhne von 135 Vätern)

16.03.2007 30

### Allel- und Genotypenfrequenzen der Bullenmütter (abgeleitet)

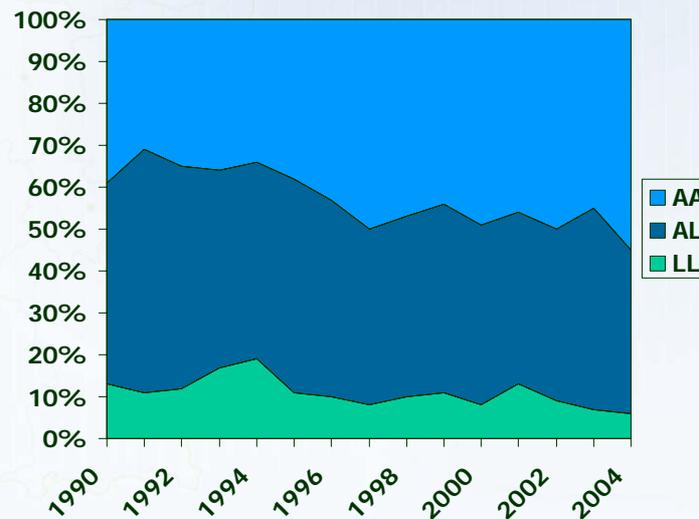
- Bei den Söhnen sehen wir eindeutig eine Verschiebung Richtung „Lysin“ gegenüber ihren Vätern, daher muss das L- Allel häufiger von der Mutter kommen.
- Aus den Verteilungen der Genotypen der Väter und Söhne sind folgende Genotypen- und Allelfrequenzen bei den Bullenmüttern abzuleiten:
  - (LL) : 625 (12,9 %)
  - (AL) : 2245 (46,3 %)       $p(L) = 36,0 \%$
  - (AA) : 1980 (40,8 %)       $p(A) = 64,0 \%$
- Die Bullen (milchbetont) werden also in der Tendenz an Bullenmütter mit guten Inhaltsstoffen angepaart (Ausgleichspaarung).
- Allelfrequenz hält sich relativ konstant in dt. Holstein-Pop.

VIT

16.03.2007

31

### Entwicklung der Allelfrequenzen über Jahre



VIT

16.03.2007

32

### DGAT1-Effekte aus MA-BLUP-ZWS (Ø 1.-3. Laktation)

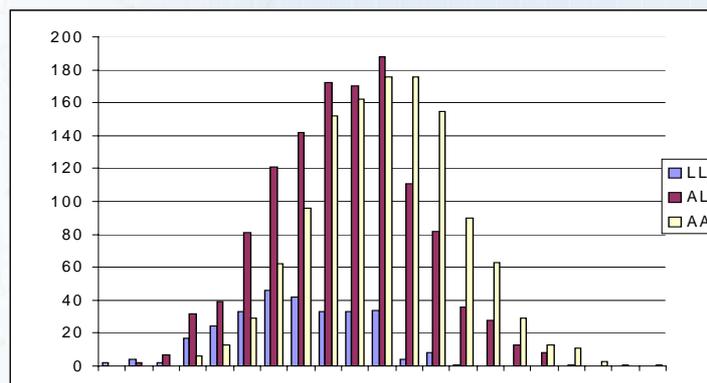
Merkmal	~s(a)	LL	AL	AA
Milch-kg	600 kg	-267	0	+268
Fett-kg	25 kg	+9,2	0	-9,3
Eiweiß-kg	26 kg	-4,1	0	+4,2
Fett-%	0,30%	+0,29	0	-0,27
Eiweiß-%	0,15%	+0,06	0	-0,06
RZM	12 P.	-0,7	0	+0,8



16.03.2007

33

### DGAT1 – Effekt bei Schwarzbunt



LL AL AA  
-267 0 +268

ZW Milch-kg 1. Lakt.



16.03.2007

34

## Patentrechtliche Probleme

- DGAT1 (Milch) ist inzwischen patentrechtlich geschützt
- M. George (Belgien)
- Patent wurde von Merial erworben
- Weitere Verwendung in Deutschland ?
- Verhandelbar mit DGAT1 (Fleisch), ADR/Fries ?
- Inzwischen wird das VNTR-Promotor-Gen von DGAT1 typisiert, das eine zusätzliche Differenzierung der AA und AL Varianten des DGAT1-Genotypen ermöglicht.

**VIT**

16.03.2007

35

## Erfahrungen / Aktueller Stand

**VIT**

16.03.2007

36



## Entwicklung des Systems

- Die Rind-Genom-DB und die MA-BLUP-ZWS wurde im Rahmen von deutschen Verbundforschungsprojekten (ADR I und II), in denen VIT direkt beteiligt war, aufgebaut
- VIT ist auch derzeit in einem FUGATO-Projekt beteiligt (MASNet) und arbeitet dort mit CAU Kiel und FBN Dummerstorf an der Weiterentwicklung und Optimierung der MA-BLUP-ZWS
- Aktuell bewirbt sich VIT in zwei weiteren FUGATO Verbundprojekten (FUGATO-Brain, GENO-Track)

Ziel des VIT:

➔ Durch direkte Teilnahme in wichtigen Forschungsprojekten immer auf aktuellem Wissenstand zu sein und sinnvolle Erkenntnisse schnellstmöglich für die Zuchtpraxis bereitzustellen.



16.03.2007 37



## Erfahrungen

- Zu Beginn der Forschungsprojekte (ADR I + II) wurden zu große Erwartungen geweckt
- Verbände erwarteten mit weniger Aufwand schneller direkt verwertbare Erkenntnisse
- Schwierige, völlig neue Materie nicht nur für die Wissenschaft und die Rechenzentren sondern ganz besonders auch für die Zuchtpraxis
- Es wurde nicht genügend getan, um die Praxis mitzunehmen
  - Erklärung der neuen Möglichkeiten
  - Interpretation der Schätzwerte
  - Einbindung in Selektionsentscheidungen, Zuchtplanung
  - .....
- Dies wird nun intensiver betrieben
  - Anwenderseminare
  - FUGATO-Brain



16.03.2007 38

## MAS zur Rekrutierung von Testbullen

1.                      2.                      3. Selektionsstufe

Sel. BV  
MAS

Überprüfung !!

GP      Geb. MAS MAS      TE                      ZWS

0      1      2      3      4      5

Sel. BM  
MAS

Am Anfang vorhalten, damit in den darauffolgenden Stufen genügend Spielraum ist Fehler der vorhergehenden Stufen zu revidieren (z.B. ZW des BV hält nicht das, was er ursprünglich versprach).

**VIT**

16.03.2007 39

## Fazit

- Molekulargenetische Informationen können sinnvoll konventionelle Zuchtwertschätzung ergänzen
- Bei konventionell schwierig zu bearbeitenden Merkmalen Potential zu einer deutlichen Verbesserung
- Aber nur, wenn auch weiterhin ausreichende phänotypische Informationen vorhanden sind, ohne diese ist keine
  - Identifizierung von QTL
  - Quantifizierung der Effekte
 möglich!!
- Rechtzeitig und durchgängig alle relevanten Zuchttiere typisieren! (Bullenväter, Bullenmütter, TB-Kandidaten)

→ Sehr gute Voraussetzungen in Deutschland für MAS  
– auch für Genomic Selection“ -

**Nutzen wir sie !**

„Mit uns können Sie rechnen“

**VIT**

16.03.2007 40



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !**

**VIT**

16.03.2007 41

### Praktisches Beispiel aus der ZWS

**Vater**  
**(184/186)**  
PG-ZW = 652.0//163/163

X

**Mutter**  
**(-/-)**  
(PG-ZW=0.0//0.0/0.0)

**Bulle Emilio**  
**(182/184)**  
PG-ZW = 326 // - /163

**Bulle Emiliano**  
**(186/186)**  
PG-ZW = 326 // - /163

PG-ZW=1/2(652+0) = 326

<b>182:</b>	$0.90 * 0.0 = 0.0$ $0.10 * 0.0 = 0.0$	} 0.0
<b>184:</b>	$0.90 * 163.0 = 146.7$ $0.10 * 163.0 = 16.3$	} 163.0
		<b>163.0</b>

<b>186:</b>	$0.45 * 81.5 = 36.6$ $0.05 * 81.5 = 4.1$ $0.45 * 81.5 = 36.6$ $0.05 * 81.5 = 4.1$	} 81.5
		<b>163.0</b>

**VIT**

16.03.2007 42

### Praktisches Beispiel aus der ZWS

**Vater**  
(184/186)  
PG-ZW=652//189.5/136.5

X

**Mutter**  
(182/186)  
PG-ZW=660//169.4/180.1

**Bulle Emilio**  
(182/184)  
PG-ZW=656//170.4/184.1

**Bulle Emiliano**  
(186/186)  
PG-ZW=656//160.4/160.4

PG-ZW=1/2(652-660) = 656

	<b>182:</b>		<b>186:</b>
	0.90*169.4 = 152.4	}	0.45*136.5 = 61.4
	0.10*180.1 = 18.0		0.05*189.5 = 9.5
			170.4
	<b>184:</b>		
	0.90*189.5 = 170.5	}	0.45*180.1 = 81,0
	0.10*136.5 = 13.6		0.05*169.4 = 8,5
			160.4
			320.8
			354.5

16.03.2007
43

### Konsequenz

- Bullenmütter müssen ebenfalls rechtzeitig typisiert werden
- Dadurch nimmt die Informativität des Schätzsystems zu und damit die Vorhersagemöglichkeiten und Schätzgenauigkeit

16.03.2007
44

### DGAT1 : Frequenzen der Genotypen, Sbt

Väter Söhne	(qq) LL	(Qq) AL	(QQ) AA	Gesamt Söhne
(qq) LL	60 (77,5%)	468 (22,5%)	-	528 (10,9%)
(Qq) AL	100 (4,5%)	1083 (49,0%)	1027 (46,5%)	2210 (45,6%)
(QQ) AA	-	763 (36,1%)	1349 (63,9%)	2112 (43,5%)
<b>Gesamt Väter</b>	<b>160 (3,3%)</b>	<b>2314 (47,7%)</b>	<b>2376 (49,9%)</b>	<b>4850</b>

(4850 DGAT1 typisierte Söhne mit DGAT1 typisierten Vätern (135))



16.03.2007

45

### Frequenzen (%) bei Vätern, Müttern, Söhnen

	LL	AL	AA	p(L)	p(A)
Väter	3,3	47,7	49,9	27,2	72,8
Mütter	12,9	46,3	40,0	36,0	64,0
Söhne	10,9	45,6	43,5	33,6	66,4

(Unterschiedliche Allelfrequenzen über Verbände)



16.03.2007

46



### Verteilung der Genotypen (%) über Zuchtverbände

Zuchtverband	LL	AL	AA	p(L)
LTR (n=319)	11,3	42,3	46,4	0,32
RBB (n=438)	13,0	52,1	34,9	0,39
RMV (n=360)	10,8	44,2	45,0	0,33
Nordrind (n=902)	10,5	44,9	44,6	0,33
RSA (n=243)	9,5	46,1	44,4	0,33
RSH (n=228)	13,6	47,8	38,6	0,38
RUW (n=660)	7,7	40,2	52,1	0,28
SRV (n=513)	13,5	50,1	36,4	0,38
Vost (n=268)	9,7	44,0	46,3	0,32
WEU (n=408)	11,5	43,9	44,6	0,33
ZBH (n=182)	14,8	39,6	45,6	0,35



16.03.2007

47