



Genombasierte Selektion: *neue Perspektiven für Zuchtwertschätzung und Zuchtprogramme*

Prof. Dr. Henner Simianer

Institut für Tierzucht und Haustiergenetik

Georg-August-Universität Göttingen

1



Einleitung

Grundbegriffe und –konzepte

Unterschied bisherige Markernutzung – genombasierte Selektion

Was ist genombasierte Selektion?

Neue Typisierungstechniken

Genombasierte Zuchtwertschätzung

Umstrukturierung von Zuchtprogrammen

(am Beispiel Milchrind)

Einige wichtige Fragen

Andere Tierarten, Auswirkungen auf die Leistungsprüfung, ...

Wie geht es weiter?

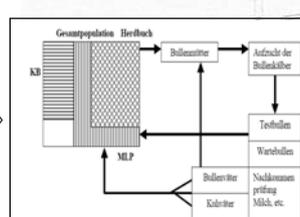
Eine persönliche Einschätzung

2



Steigerung der Effizienz von Zuchtprogrammen

Input:
Infrastruktur
Leistungsprüfung
Typisierungskosten
Zuchtwertschätzung
...



Output:
Zuchtfortschritt
betriebswirtschaftlicher
Nutzen der Mitglieder
Export von
Zuchtprodukten



Effizienz = Output/Input



3



Markergestützte Selektion (MAS) in der Tierzucht: große Erwartungen – ernüchternde Realität

- Seit den 1990'er Jahren große Erwartungen an die MAS
- Einige (wenige) Erfolgsgeschichten in Bezug auf qualitative Gene/genetische Defekte, z.B.
 - MHS-Sanierung Piétrain
 - RN-Gen (Hampshire)
 - E. coli F18 Anfälligkeit (Schweinezucht)
 - Gentests für BLAD, DUMPS, Weaver ... (Rinderzucht)
- Vereinzelt Hauptgene für Leistungsmerkmale (DGAT1-Gen)
- Zuchtfortschritt basiert nach wie vor auf dem klassischen Züchtungsprozess:
Leistungsprüfung → Zuchtwertschätzung → Selektion

4



Warum blieb der Erfolg der klassischen MAS hinter den Erwartungen zurück?

QTL-Kartierung/Validierungsstudien

- zeit- und kostenaufwändig
- gefundene QTLs
 - relativ wenige
 - ungenau lokalisiert
 - Effekte systematisch überschätzt

Berücksichtigung in Zuchtprogrammen

Markergestützte Vorselektion

- wenige Selektionsmöglichkeiten
- unzureichende Effizienz der erforderlichen Biotechnologien (ET, Spermasexing)

Markergestützte Zuchtwertschätzung

- QTLs erklären nur einen kleinen Teil der genetischen Varianz
- Genauigkeit der ZWS auf den entscheidenden Pfaden auch ohne Markerinformation sehr hoch

5



Neue Technologien: Marker

Mikrosatelliten

CCAGGTATT**CACACACACACACACAG**CCATTGAA

(CA)₉

CCAGGTATT**CACACACACACACACACACAG**CCATTGAA

(CA)₁₁

6



Neue Technologien: Marker

Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

CCAGGTATTGAGGACTAATTGCCGTAGCCATTGAA

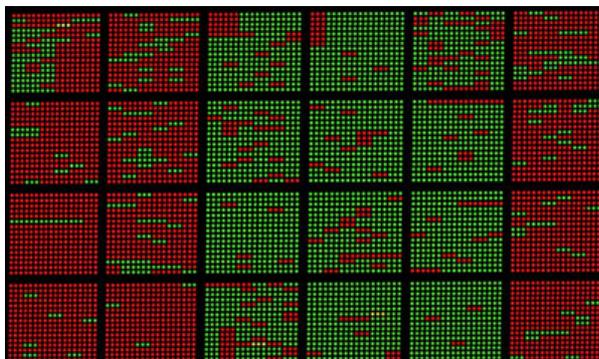
CCAGGTATTGAGGACGAATTGCCGTAGCCATTGAA

7



Neue Technologien: Marker

Single Nucleotide Polymorphism (SNP)



SNP-Arrays: 50'000 SNPs, ca. 200 €

8



Neue Technologien: Marker

Mikrosatelliten

- variable Anzahl von Repeats
- viele Allele (>10) je Marker
- einzelner Marker polymorph und informativ
- einige 1000 im Genom
- ungleichmäßige Verteilung
- Typisierungskosten hoch (~2 SFR pro Genotyp)
- Kosten kaum skalierbar

SNP

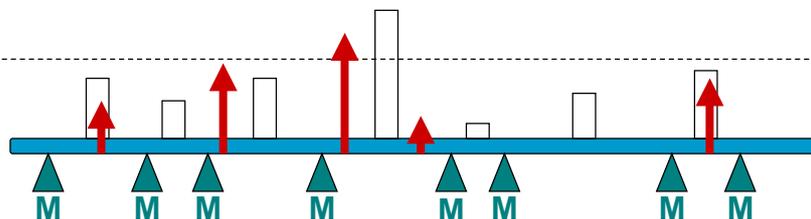
- Punktmutationen
- zwei Allele je Marker
- einzelner Marker wenig polymorph und informativ
- einige Millionen im Genom
- gleichmäßige Verteilung
- Typisierungskosten gering (~0,005 SFR pro Genotyp)
- Kosten skalierbar

9



Neue Konzepte: Genombasierte Zuchtwertschätzung

Klassische QTL-Kartierung

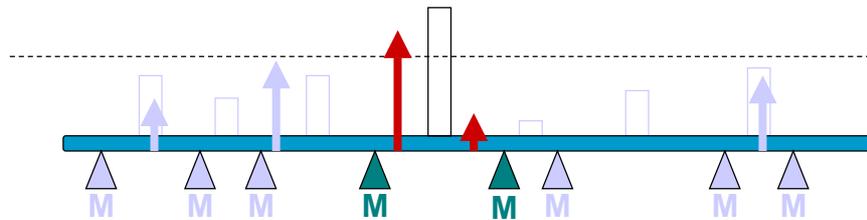


10



Neue Konzepte: Genombasierte Zuchtwertschätzung

Klassische QTL-Kartierung



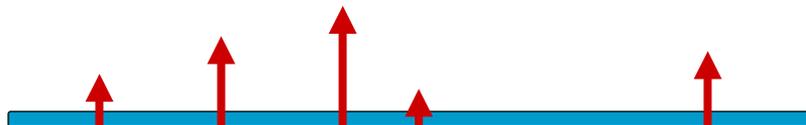
- auf Grund von Signifikanztests wird **nur ein Teil** der QTLs genutzt
- die QTL-Position ist **ungenau** geschätzt
- die QTL-Effekte sind in der Regel **überschätzt**
- die Marker sind **nur in einem Teil** der Familien informativ

11



Neue Konzepte: Genombasierte Zuchtwertschätzung

SNP-basierte genomweite Zuchtwertschätzung

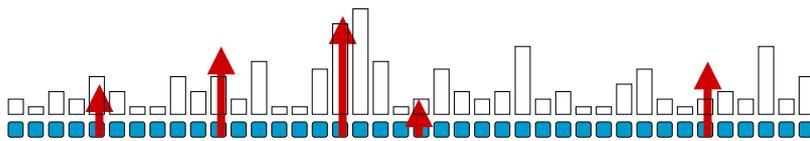


12



Neue Konzepte: Genombasierte Zuchtwertschätzung

SNP-basierte genomweite Zuchtwertschätzung



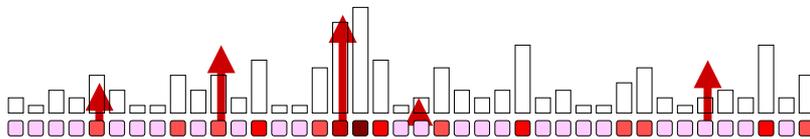
- der genomische Zuchtwert ist die Summe **aller** geschätzten Effekte
- es werden **keine Signifikanztests** durchgeführt
- die Effekte gelten für **alle Familien**
- auf Grund der geringen Größe der Chromosomensegmente bleiben die Effekte (für einige Generationen) in der Population **stabil**

13



Neue Konzepte: Genombasierte Zuchtwertschätzung

SNP-basierte genomweite Zuchtwertschätzung



- der genomische Zuchtwert ist die Summe **aller** geschätzten Effekte
- es werden **keine Signifikanztests** durchgeführt
- die Effekte gelten für **alle Familien**
- auf Grund der geringen Größe der Chromosomensegmente bleiben die Effekte (für einige Generationen) in der Population **stabil**

14



Neue Konzepte: Genombasierte Zuchtwertschätzung

SNP-basierte genomweite Zuchtwertschätzung



15



Grundidee genombasierte Selektion:

Lande, R., Thompson, R. (1990) Efficiency of marker assisted selection in the improvement of quantitative traits. *Genetics* 124: 743–756.

Grundidee genombasierte Zuchtwertschätzung:

Meuwissen, T. H. E., Hayes, B. J., Goddard, M. E. (2001) Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157: 1819-1829.

Anwendung auf Rinderzuchtprogramme:

Schaeffer, L.R. (2006) Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *Anim. Breed. Genet.* 123: 218–223.

16



Grundidee genombasierte Selektion:

Lande, R., Thompson, R. (1990) Efficiency of marker assisted selection in the improvement of quantitative traits. *Genetics* 124: 743–756.

Grundidee genombasierte Zuchtwertschätzung:

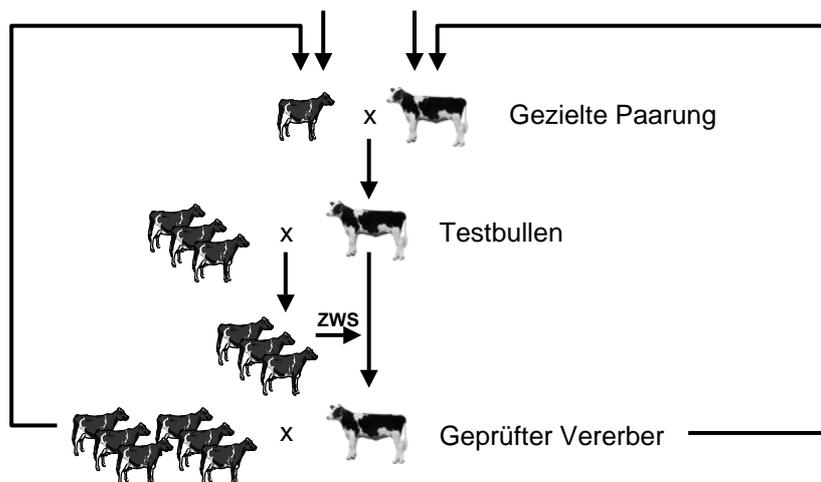
Meuwissen, T. H. E., Hayes, B. J., Goddard, M. E. (2001) Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157: 1819-1829.

Anwendung auf Rinderzuchtprogramme:

Schaeffer, L.R. (2006) Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *Anim. Breed. Genet.* 123: 218–223.



Herkömmliche Bullenselektion mit Nachkommenprüfung



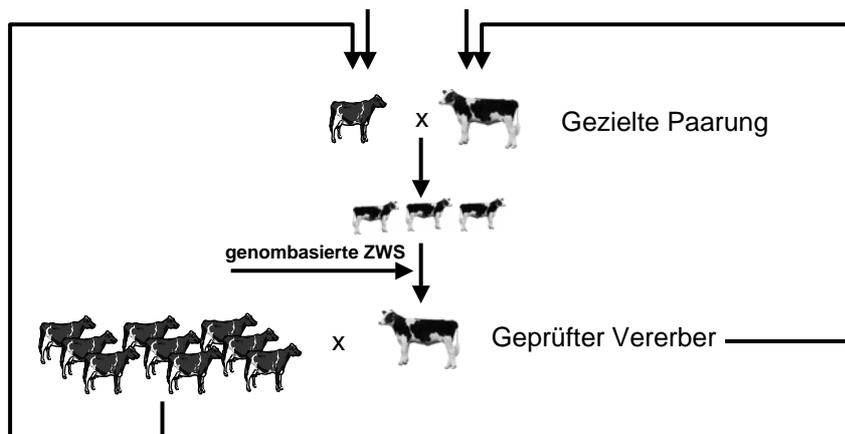


Herkömmliche Bullenselektion mit Nachkommenprüfung

| Pfad | Sel. % | i | r_{TI} | $i \times r_{TI}$ | ΔG |
|-----------------------|--------|------|----------|--------------------------------|------------|
| Bullenväter | 5 | 2.06 | 0.99 | 2.04 | 6.50 |
| Kuhväter | 20 | 1.40 | 0.75 | 1.05 | 6.00 |
| Bullenmütter | 2 | 2.42 | 0.60 | 1.45 | 5.00 |
| Kuhmütter | 85 | 0.27 | 0.50 | 0.14 | 4.25 |
| Zuchtfortschritt/Jahr | | | | $4.68 / 21.75 = 0.215\sigma_A$ | |



Genombasierte Selektion von Bullen und Bullenmüttern





Herkömmliche Bullenselektion mit Nachkommenprüfung

| Pfad | Sel. % | i | r_{TI} | $i \times r_{TI}$ | ΔG |
|-----------------------|--------|------|----------|--------------------------------|------------|
| Bullenväter | 5 | 2.06 | 0.99 | 2.04 | 6.50 |
| Kuhväter | 20 | 1.40 | 0.75 | 1.05 | 6.00 |
| Bullenmütter | 2 | 2.42 | 0.60 | 1.45 | 5.00 |
| Kuhmütter | 85 | 0.27 | 0.50 | 0.14 | 4.25 |
| Zuchtfortschritt/Jahr | | | | $4.68 / 21.75 = 0.215\sigma_A$ | |

100 x 25'000 €
= 2.5 mio €

10 : 1

Genombasierte Selektion von Bullen und Bullenmüttern

| Pfad | Sel. % | i | r_{TI} | $i \times r_{TI}$ | ΔG |
|-----------------------|--------|------|----------|-------------------------------|------------|
| Bullenväter | 5 | 2.06 | 0.75 | 1.54 | 1.75 |
| Kuhväter | 20 | 1.40 | 0.75 | 1.05 | 1.75 |
| Bullenmütter | 2 | 2.42 | 0.75 | 1.82 | 2.00 |
| Kuhmütter | 85 | 0.27 | 0.50 | 0.14 | 4.25 |
| Zuchtfortschritt/Jahr | | | | $4.55 / 9.75 = 0.467\sigma_A$ | |

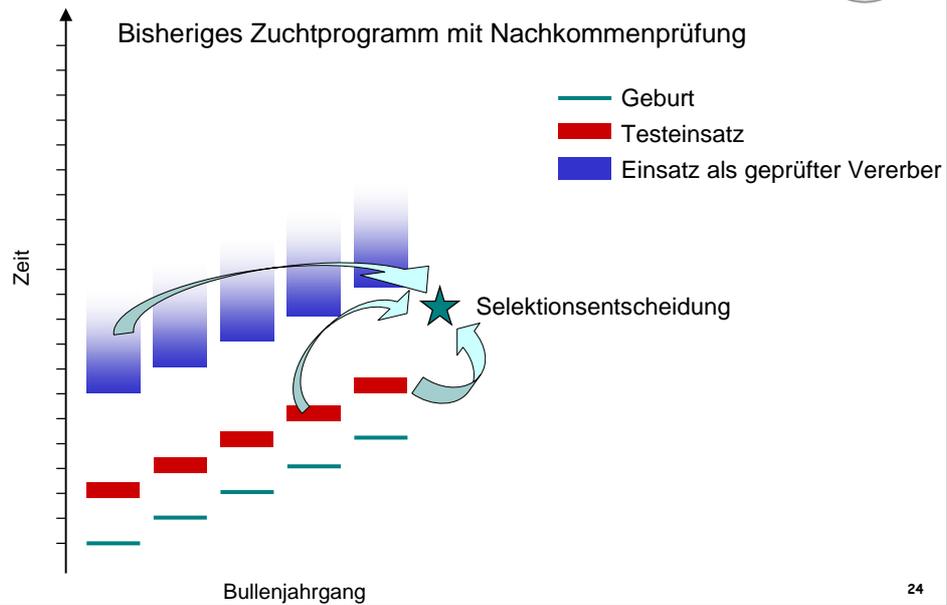
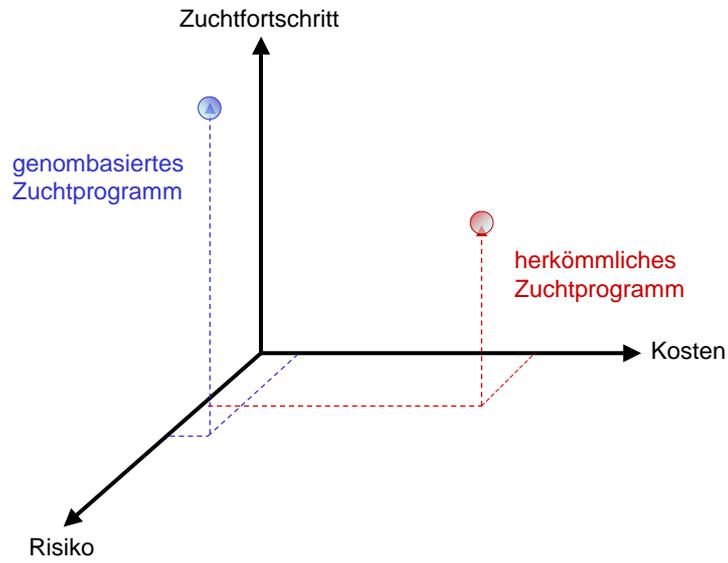
1000 x 250 €
= 250'000 €

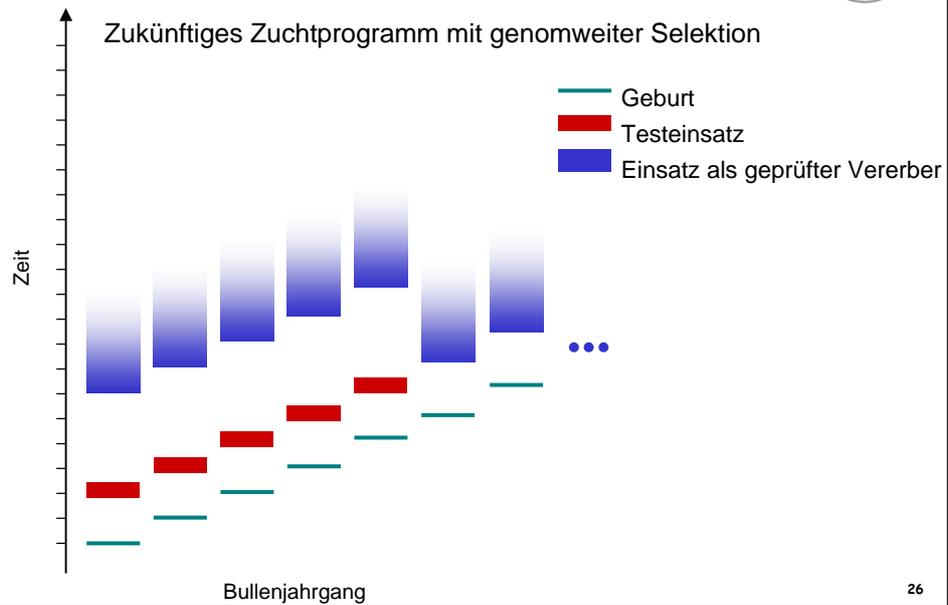
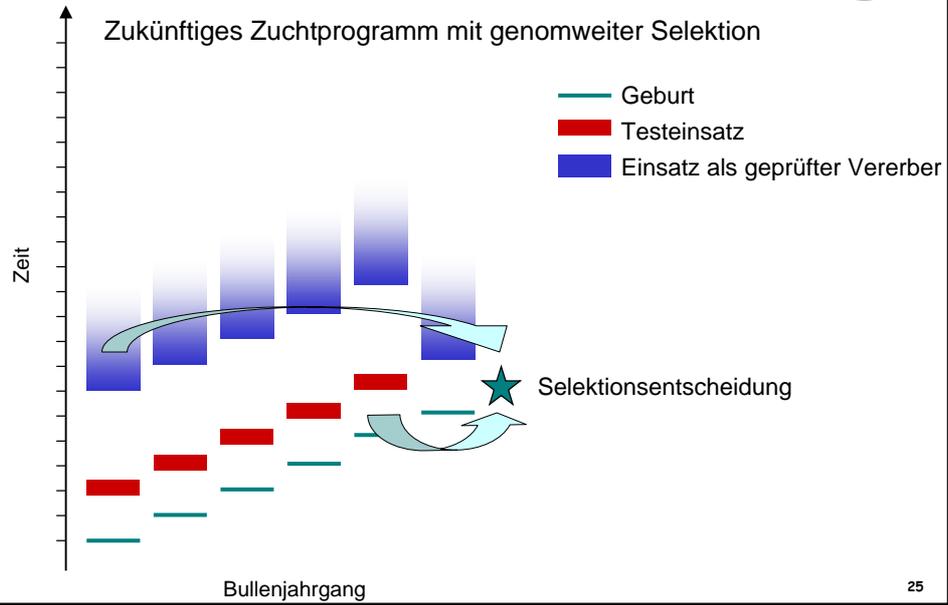
1 : 2.17



Genombasierte Selektion in der Rinderzucht bedeutet ...

- Verzicht auf Nachkommenprüfung von Bullen
- Umstellung der Zuchtwertschätzung von pedigreebasiertem BLUP-Verfahren auf ein genombasiertes Verfahren
- Genombasierte Selektion von Bullenvätern/Bullenmüttern als Embryonen/Kälber
- Einsatz junger Tiere mit weniger sicherem Zuchtwert als Bullenväter/Bullenmütter







Bisherige markergestützte Selektion

Genombasierte Selektion

Wenige (< 100) Mikrosatellitenmarker

Nur statistisch abgesicherte markierte QTLs werden in der Selektion benutzt

Markerinformation wird innerhalb Familien genutzt

Markerinformation ergänzt die pedigreebasierte Zuchtwertschätzung

Trotz Markernutzung ist eine Nachkommenprüfung erforderlich

Höhere Züchtungseffizienz basiert auf markergestützter Vorselektion und höherer Genauigkeit der Zuchtwertschätzung

Viele (ca. 50'000) SNP-Marker

Alle geschätzten Markereffekte werden in der Selektion genutzt

Marker werden populationsweit genutzt

Markerbasierte Zuchtwertschätzung ersetzt die pedigreebasierte Zuchtwertschätzung

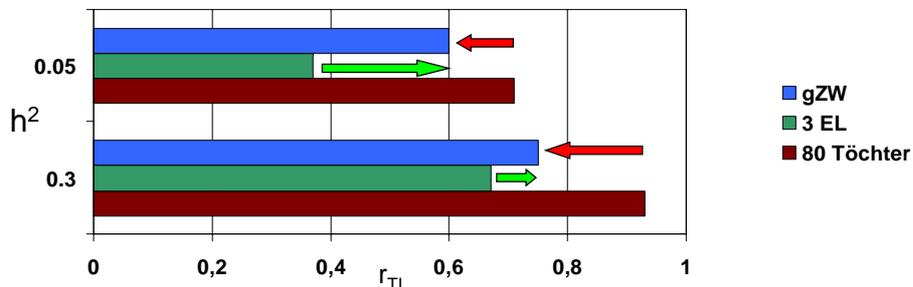
Markernutzung ermöglicht die Selektion ohne Nachkommenprüfung

Höhere Züchtungseffizienz basiert auf kürzerem Generationsintervall und verminderten Züchtungskosten



Einige wichtige Fragen:

Können mit genombasierter Selektion auch funktionale Merkmale verbessert werden?



+ genombasierte Selektion besonders effizient bei spät anfallenden Merkmalen (z.B. Nutzungsdauer)



Einige wichtige Fragen:

Funktioniert genombasierter Selektion nur in großen Zuchtpopulationen?

- Selektion erfolgt in einem ‚virtuellen Nukleus‘ von einigen Tausend typisierten Tieren pro Generation
- **Leistungsprüfung** muss in einer umfangreicheren Teilpopulation erfolgen
- Genombasierte Selektion verhält sich in Bezug auf die Populationsgröße (annähernd) **neutral**, insbesondere bei offenen Zuchtprogrammen in internationalen Populationen

29

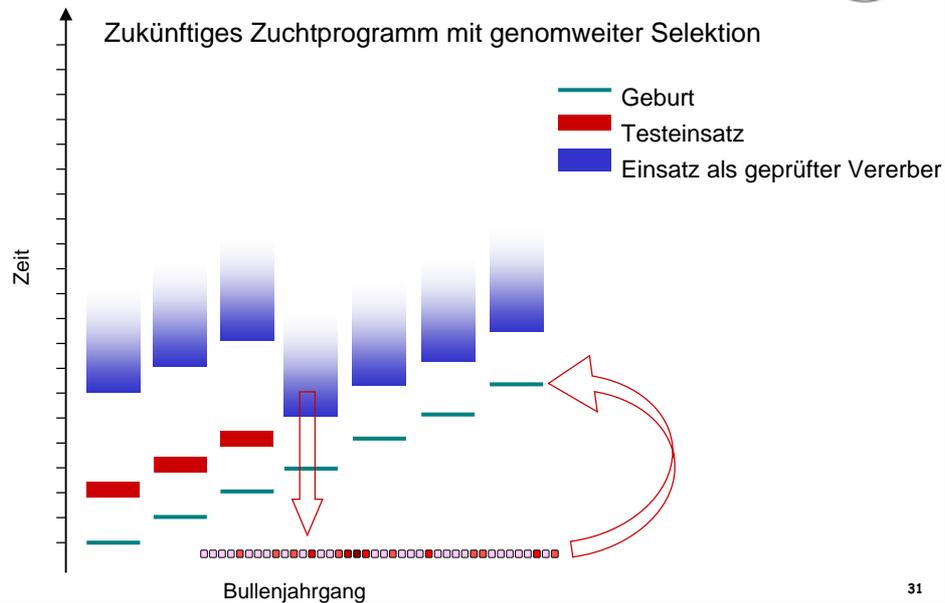


Einige wichtige Fragen:

Welche Art und welcher Umfang von Leistungsprüfung ist in Zukunft erforderlich?

- Auch die Genauigkeit der genombasierten Zuchtwertschätzung hängt von **Umfang und Qualität** der Leistungsprüfung ab
- Genombasierte Schätzwerte müssen regelmäßig **aktualisiert** werden
- Wesentliche Informationsquelle bleiben die **Töchterleistungen breit eingesetzter Bullen**

30



Einige wichtige Fragen:

Welche Art und welcher Umfang von Leistungsprüfung ist in Zukunft erforderlich?

- Auch die Genauigkeit der genombasierten Zuchtwertschätzung hängt von **Umfang und Qualität** der Leistungsprüfung ab
- Genombasierte Schätzwerte müssen regelmäßig **aktualisiert** werden
- Wesentliche Informationsquelle bleiben die **Töchterleistungen breit eingesetzter Bullen**
- Bei Optimierung der Struktur ist eine **Reduzierung des Umfangs der Leistungsprüfung** sicher möglich



Einige wichtige Fragen:

Kann die genombasierte Selektion auch in anderen Tierarten umgesetzt werden?

→ Erwarteter Nutzen in der Rinderzucht beruht auf:

- hohem Generationsintervall
- intensiver züchterische Nutzung weniger Vatertiere

→ Andere Voraussetzungen in der Schweinezucht

- geringere männliche Reproduktionsraten
 - höhere weibliche Reproduktionsrate, große Vollgeschwistergruppen
 - Etablierte Nukleuszucht, Inzuchtproblematik
 - Relevante Leistungen werden von Kreuzungstieren erbracht
 - Kosten und Infrastruktur der Leistungsprüfung
- Zuchtplanerische Überlegungen stehen noch aus

33

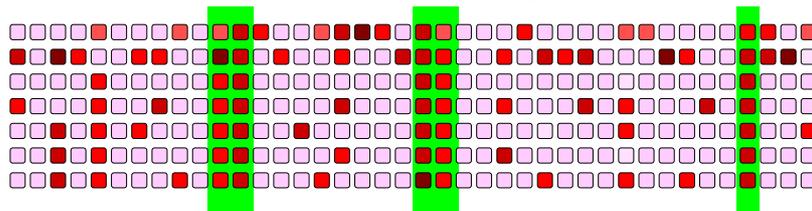


Einige wichtige Fragen:

Besteht bei Nutzung der genombasierten Selektion die Gefahr der Steigerung der Inzucht ?

→ Positiv wirkende Chromosomenregionen werden gezielt angereichert, also tendenziell: **JA**

→ allerdings kann man die Ergebnisse der SNP-Typisierung auch nutzen, um die genetische Diversität gezielt zu steuern, bei konsequenter Umsetzung also eher: **NEIN**



34



Wie geht es weiter?

- Genombasierte Selektion bislang nur ein (allerdings viel versprechendes) **theoretisches Konzept**
- Viele Aspekte sind noch unklar und müssen **wissenschaftlich untersucht** werden (theoretisch und am praktischen Beispiel)
- Wichtige Rinderzuchtnationen (USA, Kanada, Neuseeland, Australien, Deutschland ...) arbeiten an ersten **praktischen Implementierungen**
- Entscheidend ist es, möglichst bald die erforderliche **Datengrundlage** zu schaffen (SNP-Typisierung eines geeigneten Tiermaterials) und in die **Methodenentwicklung** einzusteigen

35



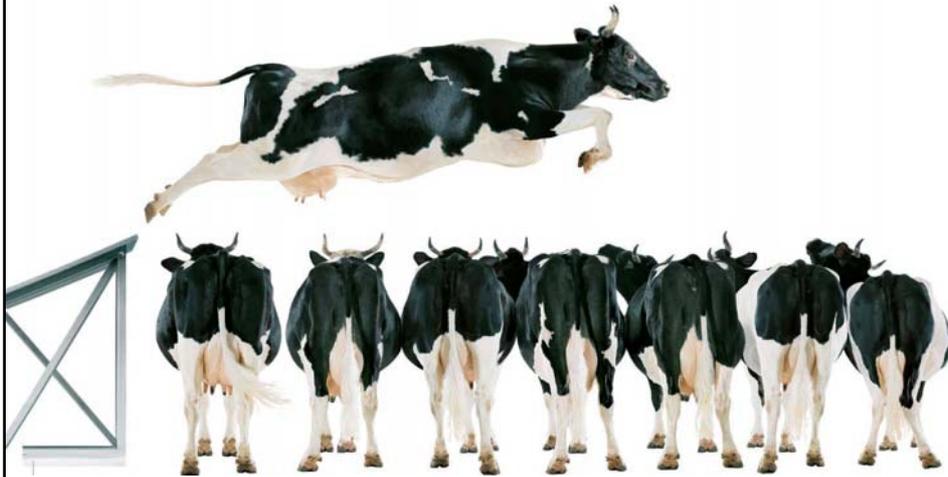
Wie geht es weiter?

- Eine mögliche Umstellung ist **sehr grundlegender Natur** (Zuchtwertschätzung und Zuchtprogramm)
- Die Umstellung wird ein eher **langfristiger** und gradueller Prozess (> 5 Jahre), vergleichbar mit der Einführung der BLUP-Zuchtwertschätzung
- Das dargestellte enorme **Potenzial** des vorgeschlagenen Ansatzes sollten Anlass genug sein, sich mit den Möglichkeiten genombasierter Selektionsstrategien sehr ernsthaft auseinanderzusetzen und ...

36



... zum großen Sprung anzusetzen.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit 37