

# Aktueller Stand: Swiss Low Input Genetics

Birgit Gredler, Christine Baes, Beat Bapst,  
Heidi Signer-Hasler, Christine Flury  
und SLIG Projekt-Team

Workshop SABRE-TP 18. Juni 2015

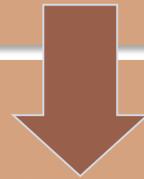


**Ziel ist es, eine genomische  
Zuchtwertschätzung basierend auf  
Sequenzdaten zu entwickeln**

# Warum Sequenzierung?

QUALITAS<sup>+</sup>

Konventionelle Zuchtwerte



Genomisch optimierte Zuchtwerte

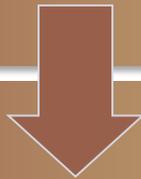


Sequenz optimierte Zuchtwerte

# Warum Sequenzierung?

QUALITAS<sup>+</sup>

Konventionelle  
Zuchtwerte



Genomisch  
optimierte  
Zuchtwerte



Sequenz  
optimierte  
Zuchtwerte

- Sequenzdaten  $\Rightarrow$  ultimativer SNP-Chip
- Genomische Zuchtwertschätzung basierend auf Information von 15 Millionen anstatt 50'000 SNPs
- Kausale Genvarianten im Datensatz
- höhere Sicherheit der genomischen Zuchtwerte erhofft
- rasseübergreifende genomische Zuchtwertschätzung
- Auffinden kausaler Mutationen (Erbfehler)

# Projektdaten



- Fördergeber:
  - Arbeitsgemeinschaft Schweizerischer Rinderzüchter
  - Kommission für Technologie und Innovation
- Dauer
  - 3 Jahre
  - Start August 2013
  - Projekt aktuell unterbrochen durch Weggang Chris Baes
  - Mirjam Frischknecht wird am 1. August 2015 beginnen

# Projektpartner

QUALITAS<sup>+</sup>



- • • •
- **Berner Fachhochschule**  
Hochschule für Agrar-, Forst-  
und Lebensmittelwissenschaften

IOWA STATE  
UNIVERSITY

QUALITAS<sup>+</sup>

swissgenetics 

- Christian Stricker
- Christine Flury, Heidi Signer-Hasler
- Rohan Fernando, Dorian Garrick
- Beat Bapst, Birgit Gredler, Jürg Moll,  
Urs Schnyder
- Fritz Schmitz-Hsu

---

**1000 bull genomes project**

TUM



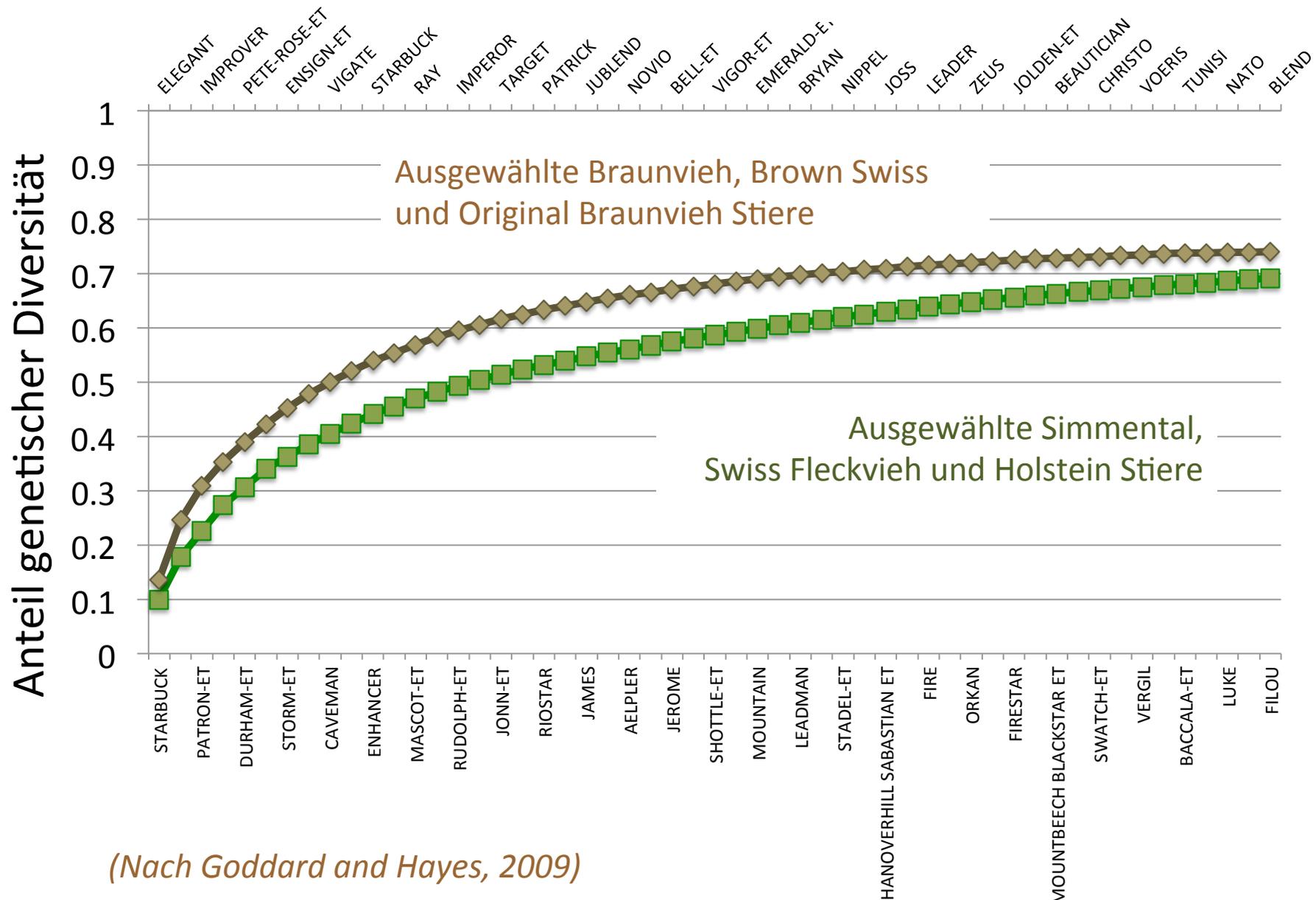
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI MILANO

vetmeduni  
vienna 

- Ben Hayes, Hans Daetwyler
- Ruedi Fries
- Marlies Dolezal

# Stierauswahl

QUALITAS<sup>+</sup>



# Sequenzierte Stiere

QUALITAS<sup>+</sup>

66 wichtige Vererber:

- 7 Brown Swiss
- 18 Braunvieh
- 8 Original Braunvieh
- 17 (Red) Holstein
- 4 Swiss Fleckvieh
- 12 Simmental

Durchschnittliche Abdeckung = 12x

# Zusammenarbeit mit 1000 Bull Genomes Projekt

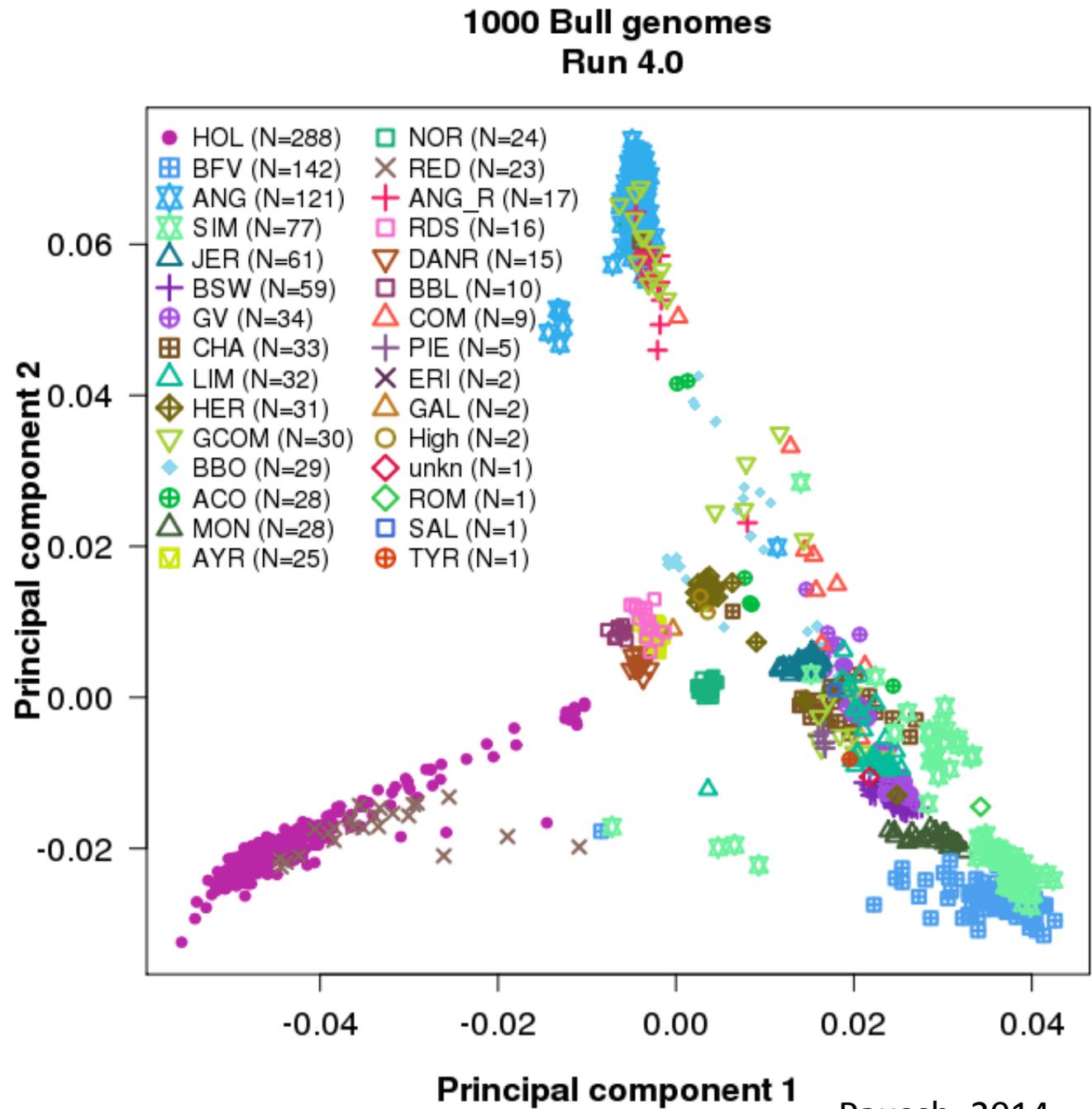
QUALITAS<sup>+</sup>

1000 bull genomes project

- 20 Partner weltweit
- Pool von Sequenzdaten verschiedener Rinderrassen
- Feststellung der SNP-Genotypen aus Sequenzdaten wird in Melbourne gemacht (Ben Hayes, Hans Daetwyler)
- Partner erhalten SNP-Genotypen
- Run 4:
  - 1'147 sequenzierte Tiere
  - 35 Millionen Varianten
- Run 5: 1'756 sequenzierte Tiere

Run 4:  
27 Rassen

Zusammen-  
Arbeit mit  
1000 Bull  
Projekt  
essentiell!



Pausch, 2014

- **Teilprojekt 1**
  - Entwicklung einer genomischen Zuchtwertschätzung basierend auf Sequenzdaten
  - 5 Arbeitspakete
  - Qualitas AG
- **Teilprojekt 2**
  - Entwicklung eines Tools zur Kontrolle von Inzucht und Erhaltung von genetischer Diversität unter genomischer Selektion
  - 2 Arbeitspakete
  - HAFL

# Teilprojekt 1

QUALITAS<sup>+</sup>

**1.1 Entwicklung einer Pipeline von „rohen“  
Sequenzdaten zu SNP-Genotypen**



**1.2 Imputation der SNP-Genotypen aus der Sequenz in  
Chip-typisierten Population**



**1.3 Auffinden von wichtigen Regionen im Genom  
mittels genomweiter Assoziationsstudien**



**1.4 Genomische Zuchtwertschätzung basierend auf  
imputierter Sequenz und biologischer Information**



**1.5 Test neuer Modelle innerhalb und über Rassen  
hinweg und Implementierung**

# 1.1 Entwicklung einer Routine von QUALITAS<sup>+</sup> „rohen“ Sequenzdaten zu SNP-Genotypen

- Entwicklung eines effizienten Arbeitsablaufs, um SNP Genotypen aus “rohen” Sequenzdaten zu erzeugen.
- Diese SNP Genotypen stehen dann für weitere Auswertungen zur Verfügung



IMPACT  
FACTOR  
4.04

Methodology article

Highly accessed

Open Access

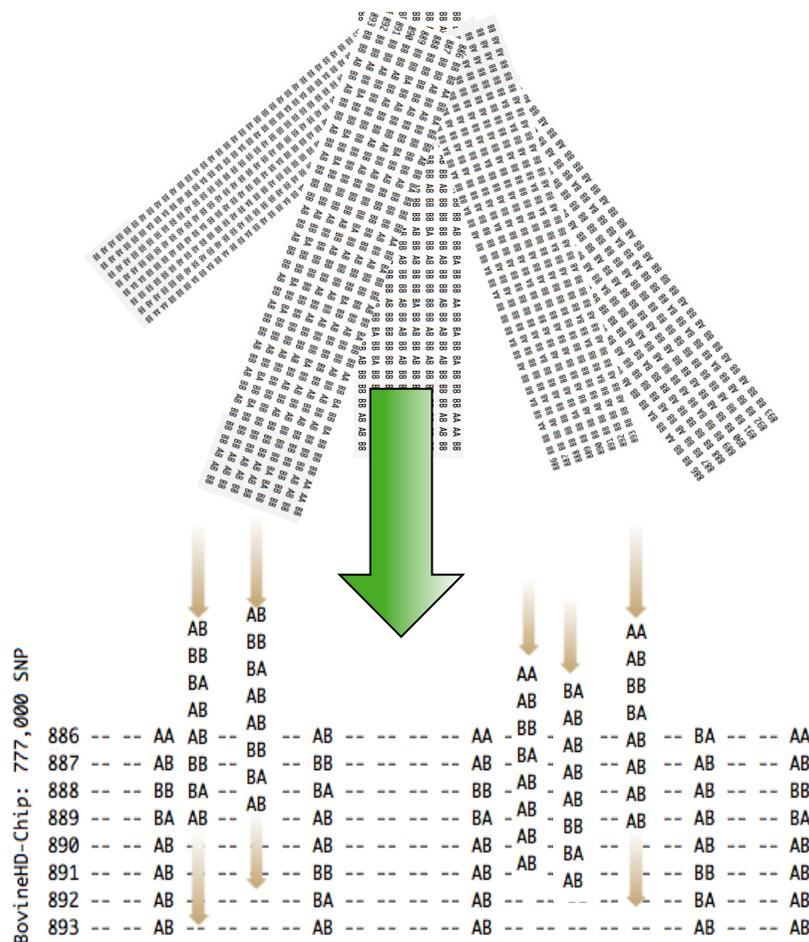
## Evaluation of variant identification methods for whole genome sequencing data in dairy cattle

Christine F Baes<sup>1 2 \*</sup>, Marlies A Dolezal<sup>3 4</sup>, James E Koltes<sup>5</sup>, Beat Bapst<sup>2</sup>, Eric Fritz-Waters<sup>5</sup>, Sandra Jansen<sup>6</sup>, Christine Flury<sup>1</sup>, Heidi Signer-Hasler<sup>1</sup>, Christian Stricker<sup>7</sup>, Rohan Fernando<sup>5</sup>, Ruedi Fries<sup>6</sup>, Juerg Moll<sup>2</sup>, Dorian J Garrick<sup>5</sup>, James M Reecy<sup>5</sup> and Birgit Gredler<sup>2</sup>

- Bei 66 Stieren zwischen 16 und 22 Millionen SNP Varianten gefunden.

# 1.2 Phasing und Imputation

- Effizienten Arbeitsstandard entwickeln, um Sequenzen-Varianten in 50k- und HD-typisierten Tiere jeder Rasse zu imputieren.
- Vergleich verschiedener Imputationsprogramme



## 1.2 Phasing und Imputation

- Validierungsstudien mit verschiedenen Programmen bei Braunvieh durchgeführt (1000 Bull Run4 Daten, 28 Millionen SNP)
- Vergleich von originalen und imputierten Genotypen
- Übereinstimmung zwischen 0.8 und 0.9
- Imputation in 2-Stufen durchführen:
  - 50k-Genotypen auf HD (777k)
  - HD (777k) auf Sequenz
- Für Braunvieh 12'000 genotypisierte Tiere auf 28 Millionen SNP imputiert
- Für Holstein: mehr HD-Genotypen notwendig!

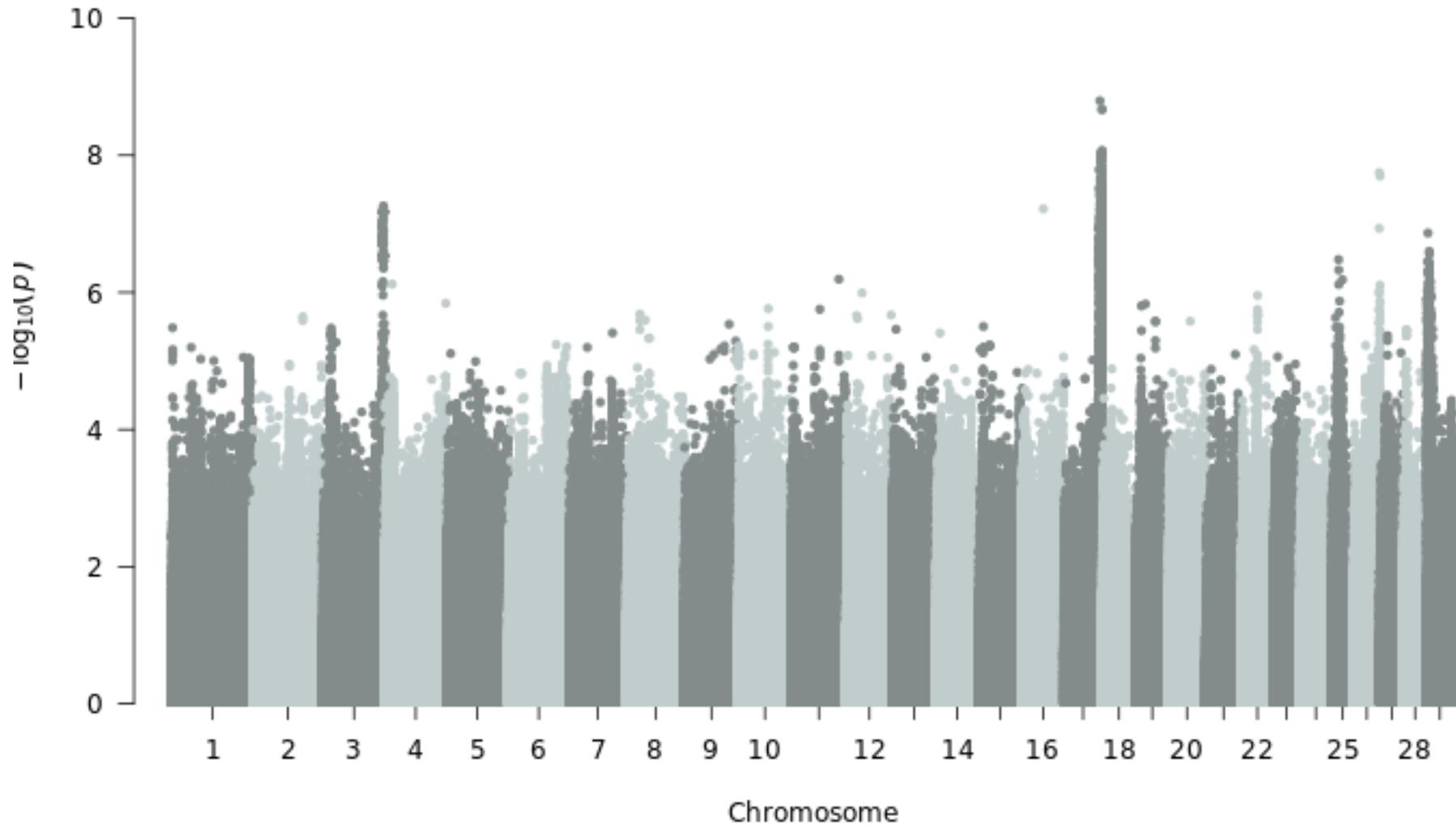
## 1.3 Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

- GWAS durchführen, um SNPs / Regionen zu identifizieren, die einen Einfluss auf wichtige Merkmale haben.
- Versuch Assoziationen zwischen Phänotyp und Genotyp zu finden (Programm Emmax)
- Modell:  $Y = \mu + Xb + Zu + e$
- GWAS auf Ebene HD und imputierter Sequenz bei Braunvieh für verschiedene Merkmale durchgeführt:
  - 581'577 SNP HD
  - 28'077'094 SNP Sequenz
  - Zwischen 2'500 und 5'500 Stiere mit Phänotypen (de-regressierte Zuchtwerte)

# Manhattan Plot

## Non Return Rate 56 Kuh

QUALITAS<sup>+</sup>

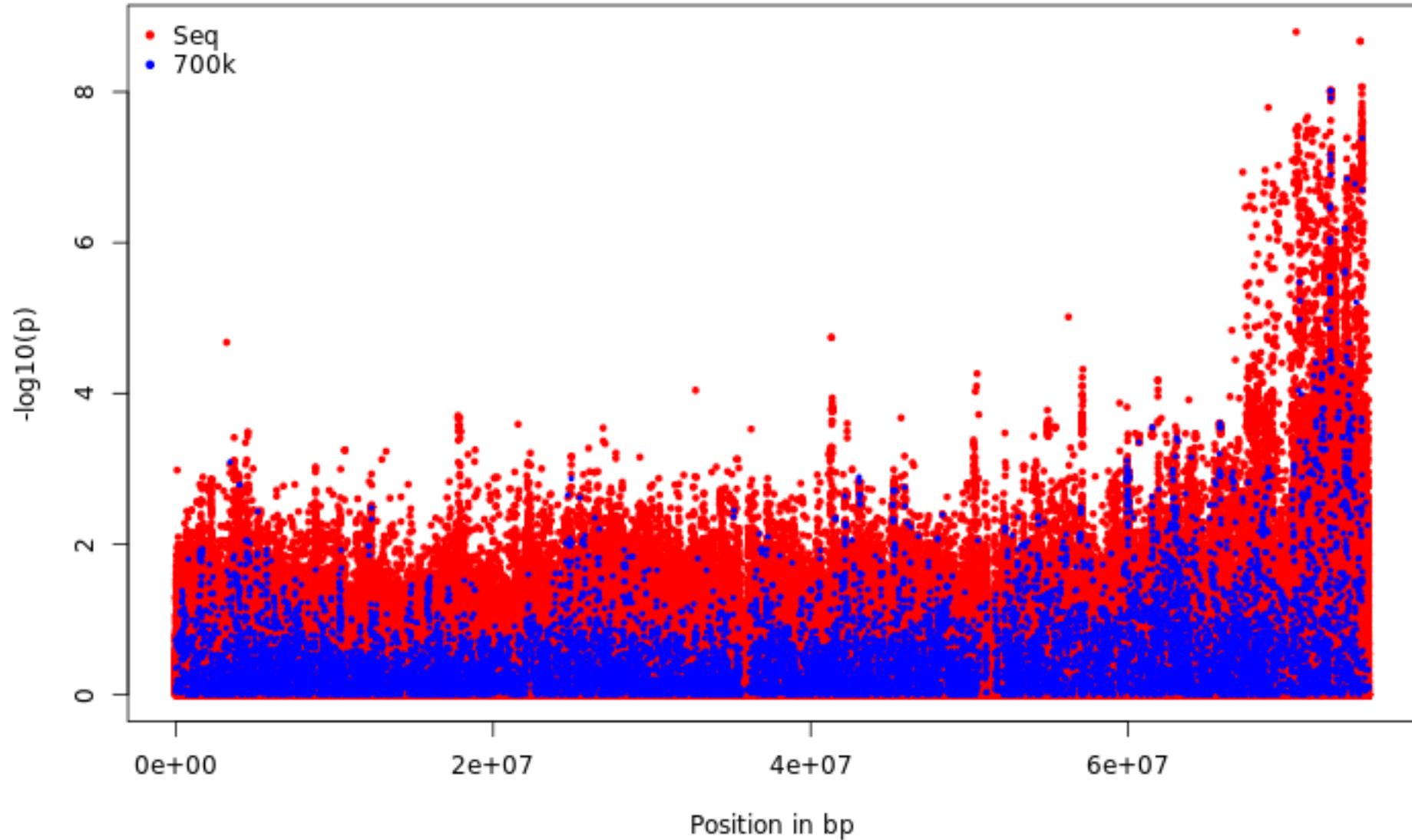


# Manhattan Plot

## Non Return Rate 56 Kuh

### Chr 17

QUALITAS<sup>+</sup>



# 1.4 Genomische Zuchtwertschätzung basierend auf Sequenzinformation

QUALITAS<sup>+</sup>

- Genomische Zuchtwertschätzung mit 28 Millionen SNP nicht zielführend
- SNP oder Chromosomenabschnitte aus 1.3 werden speziell in der genomischen Zuchtwertschätzung berücksichtigt
- Zusätzliche biologische Information: z.B. kodierender Bereich
- Regionen im Genom werden aufgrund von biologischer Information gewichtet

- Heidi Signer-Hasler und Christine Flury (HAFL, Zollikofen)
- **Entwicklung eines Tools zur Kontrolle von Inzucht unter Anwendung der genomischen Selektion**
- Analyse status quo genetische Diversität der Schweizer Milchviehrassen
- Auffinden von Selektionssignaturen
  - Selektion führt zu einem Anstieg von Homozygotie in Regionen mit Mutationen
- Anwendung der Optimum Genetic Contribution Theorie (Meuwissen 1997)

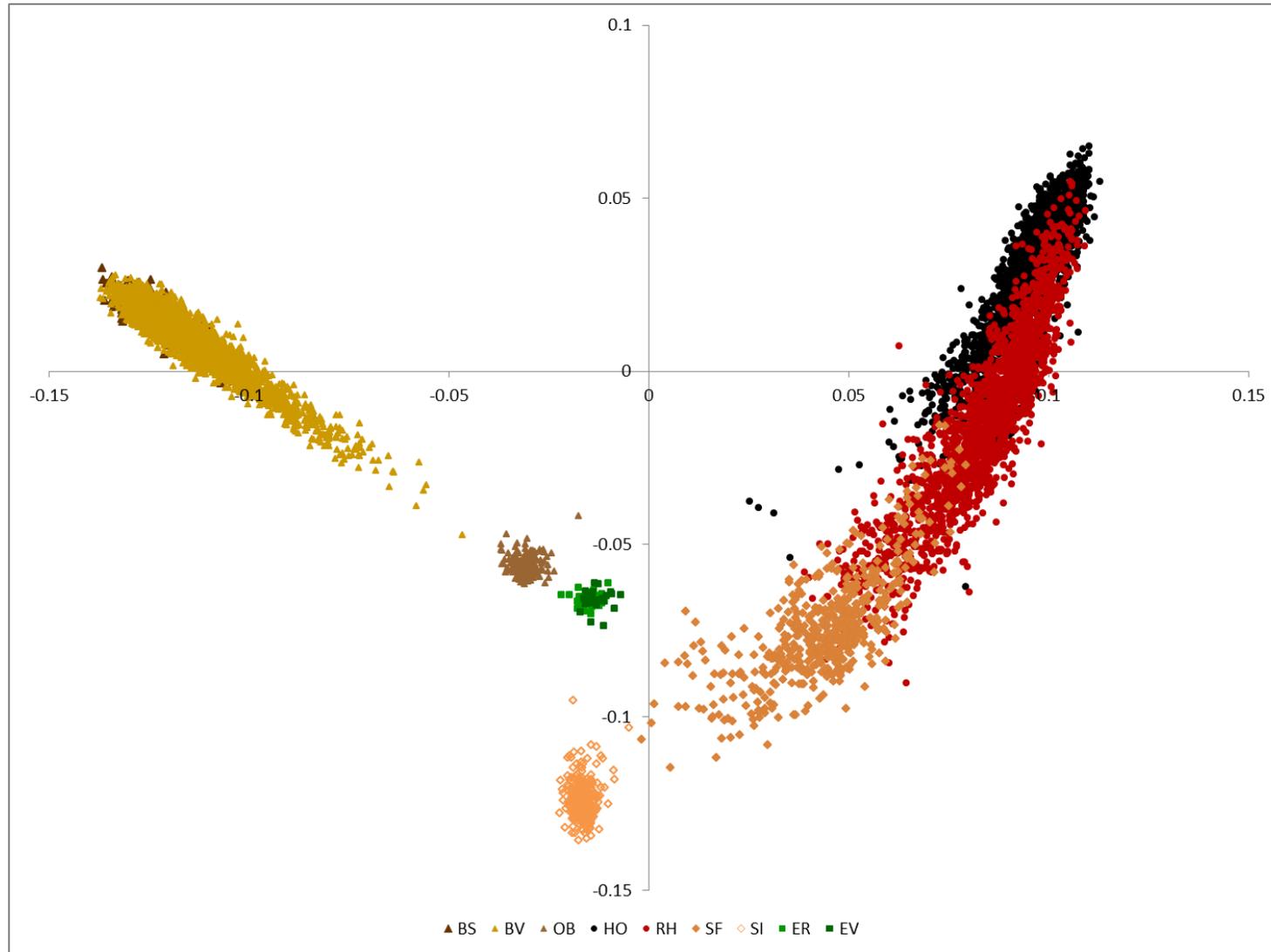
# Genetische Diversität

QUALITAS<sup>+</sup>

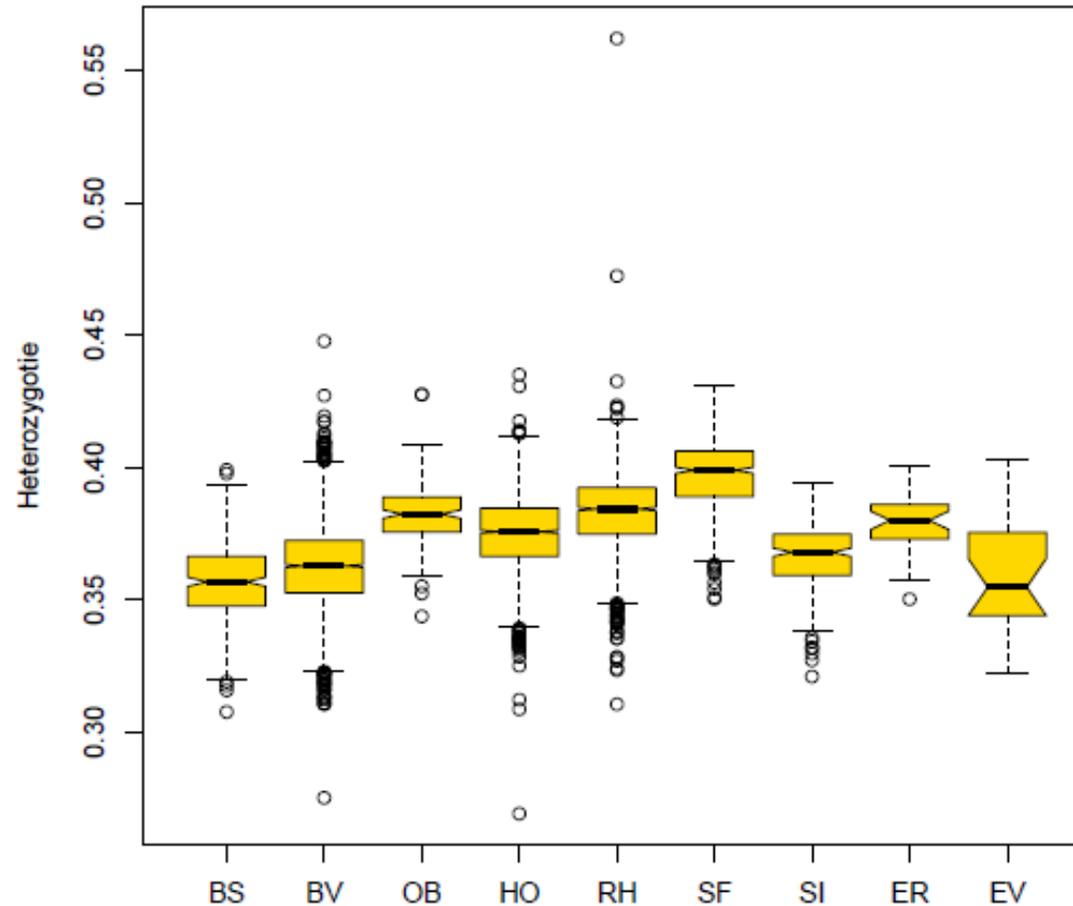
- Analyse basierend auf 25'226 SNP
- 9'227 Stiere:
  - 281 Brown Swiss
  - 3386 Braunvieh
  - 167 Original Braunvieh
  - 2581 Holstein
  - 1961 Red Holstein
  - 547 Swiss Fleckvieh
  - 248 Simmental
  - 35 Eringer
  - 21 Evolener

# Populationsstruktur

QUALITAS<sup>+</sup>



# Heterozygotie und genomische Inzucht



∅ Heterozygotie (%):	35.7	36.3	38.2	37.5	38.3	39.8	36.6	37.9	35.9
∅ Genom. Inzucht (%):	11.4	9.9	5.1	6.8	4.8	1.2	9.0	5.9	10.8

# Aktuelle Arbeiten: Optimum Genetic Contribution – Optimierte Genbeiträge

QUALITAS<sup>+</sup>

- Entwicklung eines Tools zur Kontrolle von Inzucht und Erhaltung der genetischen Diversität unter genomischer Selektion
- Ziel des Ansatzes: ausgewogenes Verhältnis von Zuchtfortschritt und Inzuchtsteigerung
- Für alle Tiere wird die durchschnittl. Verwandtschaft zum Rest der Population berechnet und anschliessend mit dem Zuchtwert kombiniert
- Zuchttiere werden aufgrund von Zuchtwert und Inzuchtminderung selektiert
- Erste Szenarien werden für Original Braunvieh berechnet



IOWA STATE  
UNIVERSITY



QUALITAS<sup>+</sup>

1000 bull genomes project

Danke für die Aufmerksamkeit!

