

vit informiert

**Genomische Selektion  
in der Zuchtpraxis  
Erfahrungen und Erwartungen  
R. Reents**

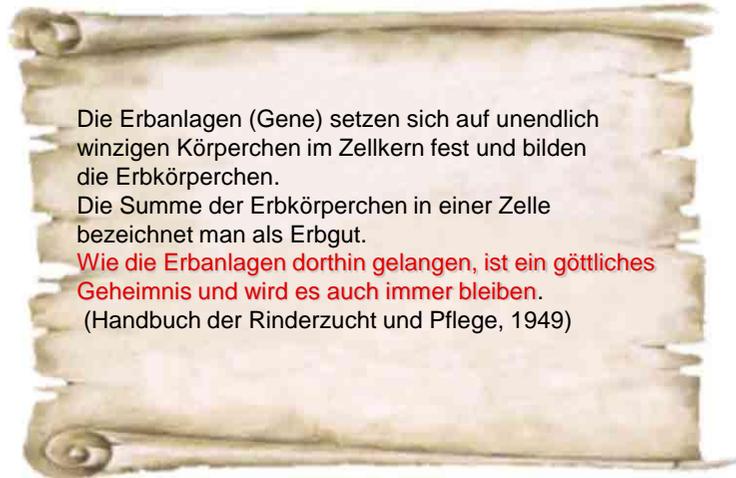
Vechta, 17. April 2015

**Gliederung**

- Wie wurde bisher selektiert ?
- SNP Typisierung als neue Informationsquelle für die Selektion
- Genomische Selektion
- Potential für die Pferdezucht
- Zukünftige Entwicklungen



### Wissensstand Mitte des 20. Jahrhunderts



Die Erbanlagen (Gene) setzen sich auf unendlich winzigen Körperchen im Zellkern fest und bilden die Erbkörperchen.

Die Summe der Erbkörperchen in einer Zelle bezeichnet man als Erbgut.

Wie die Erbanlagen dorthin gelangen, ist ein göttliches Geheimnis und wird es auch immer bleiben.

(Handbuch der Rinderzucht und Pflege, 1949)

### Züchtung:

- Trotzdem erfolgreich Pferde, Rinder, Schweine, Geflügel selektiert
- Funktioniert bei allen erblichen Merkmalen
  - Heritabilität  $h^2$  gibt den Anteil einer Leistungsüberlegenheit an, der vererbt werden kann, Rest ist Umwelt
    - Springeignung  $h^2 \sim 50\%$
    - Dressureignung  $h^2 \sim 30\%$
    - Fruchtbarkeit  $h^2 \sim 10\%$
- Selektion:
  - Identifikation der Tiere mit vielen guten Genen (= hohem Zuchtwert)
  - Anpaarung der besten Stuten und Hengste
    - hohe Wahrscheinlichkeit im Durchschnitt sehr gute Nachkommen zu produzieren
- Traum der Tierzüchter die Gene selber zu kennen
  - Kommen dem jetzt viel näher

???? Aber welches sind die **genetisch** besten Stuten und Hengste ????

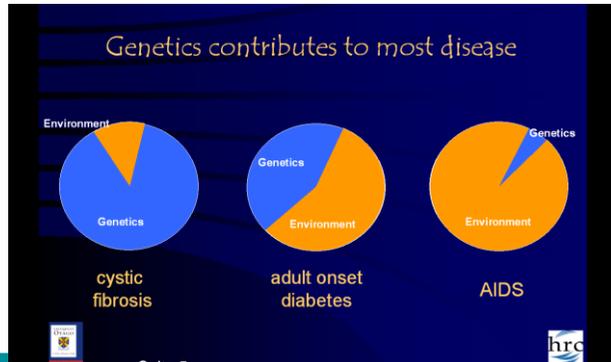
## Hintergrund zur Technologie

### ■ Humangenetik

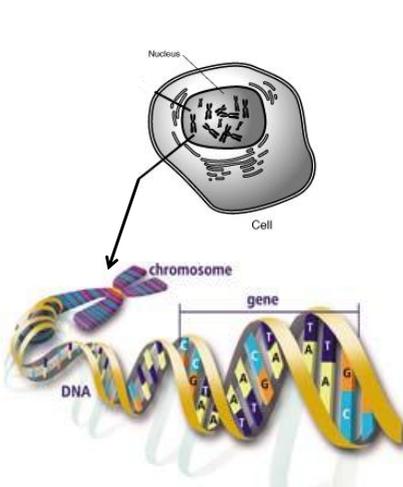
- Sehr viele Krankheiten haben genetischen Hintergrund mit vielen Genen
  - Sehr viel Geld in Genomforschung

### ■ Z.B.

- Mukoviszidose
- Altersdiabetes
- Aids



## Chromosome structure



BARE COUNT 646 a 1253 c 1128 g 589 t

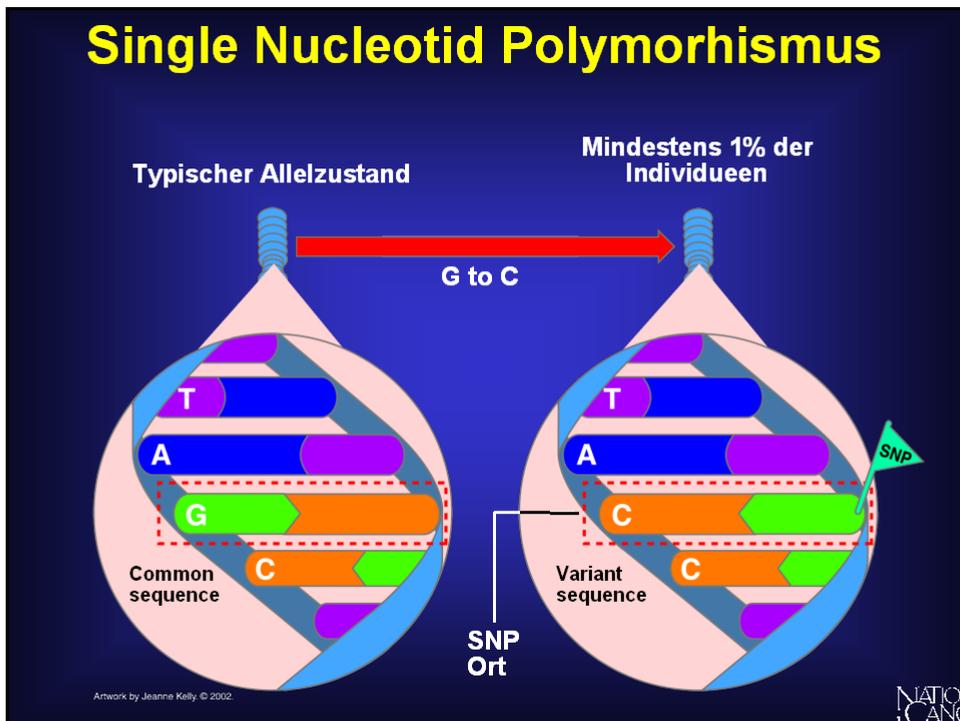
ORIGIN

```

1 gggagcagac ggcctcgtg ccccgaggag agggccacc agggagagg gaggagaga
61 aggtggagag gaagagagc cccctctgc cgaactctt caagacctg accctcggg
121 ccagggaact gcaggagag gaggccagc ttcctccat tggatgcc gaaagccag
181 cgacctcga ggcctctgag ccacacgac caagggccc agaccacc cggggccta
241 aagagcaat ctcagggac atccagagt tccctgtg ctgacacac agcccaagg
301 caagacaaa accctccag ccaactgct caactgtgc cccagccac agcccagtc
361 cctacgggc agccagccc ggtgcaatg cagtgcttc cagcccccg cctcggggg
421 ggaacacct gaagcagc ggcctgtcc tggccctgc ggcctatga gccacaaag
481 tctaacctt ggtggagag tgcctagcc cggccaggg acttcagag ccccccggg
541 agccacgca agagcctcc aggtcagc agcccaaac tggcatgac cggatctcc
601 tgcagggat cctgtgctc ctggcctg tgtccccc gttcctgct cgggagcgg
661 gctcctgga cctgcaact ggcctctg tgaagccac cttcctctg gttatctg
721 cccctctga aggaaggtg gacgtctga tgcctcga agcccctgg gttcttgg
781 ggcagctgt caatgctc ctatccccc tccctgtac cttctcaac agtgcctcc
841 gttacctga ggcacaact ggcctctgt tccgagcgt tctgtggcc caagctaac
901 gctctactt cccagagag actactacc agtccacaa cactagcgg cggctctca
961 accctgaca gctctagag gaggccctg tggctctg ggcctctg gccacata
1021 actcaacct gaccaagcca cctctgac tggctgac tctcaacc ctgctcggg
1081 cggccctgc cagtggacc ggaacacct ggcctcgg cctcgggct ctegtggtg
1141 tctccagca caagctctg aggcctctt cgcacagt cggggctct gtcagagag
1201 aggcggcgt gaaggggag ctgctatca tgaactcgt tgtgtggcc aactcggg
1261 agatgcctt ctatgggag catagatag agctggcct gctacagcc tctacagag
1321 acctggccc gagatcacc ctatctctt tggacacct gttgtctgt atgtcagc
1381 agtctctat aggtatg gggagcctt aggtctgt cactgtgtt atccacata
1441 tcactgccc tggctacta gactcagat cagagccgt gaagaagca gcttgaaa
1501 aaaaaggga ggaactgtg agcagcaca cagaacctt cactattgc cgaacctcc
1561 tgaagagcc tgaagatgc attgagaga tcaagctgc gtaacagag gtcagagc
1621 ttgctgcta cacagccgg gtcacagga tgtccagat attgaaat gttcagct
1681 gtaacttca gaggccagg gactagag agctcagg gggctctgg acctagcc
1741 gttctgctt cagtggag gcccctca agatccagw cbaaggtgt gatcggaac
1801 agggatcat ctggagac atccatag tcaagcttc agggaggtg gttgagcca
1861 gctcaacct caaggtggag gaagctagc atctgctat caagggccc aatgctcgt
1921 gaaagatc cctgtccg atcctggtg gctctagc caagtacgt ggtgtgctt
1981 caagcccc acccagag ctattaca tccagagag gctcaatg tctctgggt
2041 cctcgtgca ccagtgatc taccggact caagtagga catcgaagw aaggtctat
2101 cggagcaga cctggaacc atcctgagc tctgcaact gaccacatc ctgagcggg
...
```

Sequenzieren = ,genetischer Code geknackt'

# Single Nucleotid Polymorphism



## Grundlagen der Vererbung



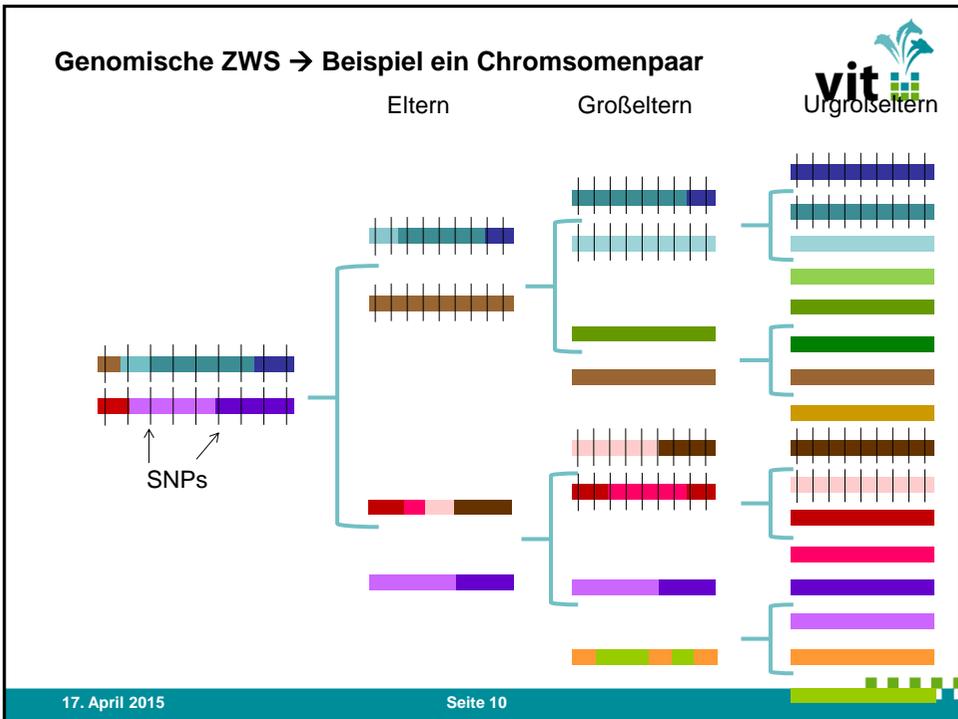
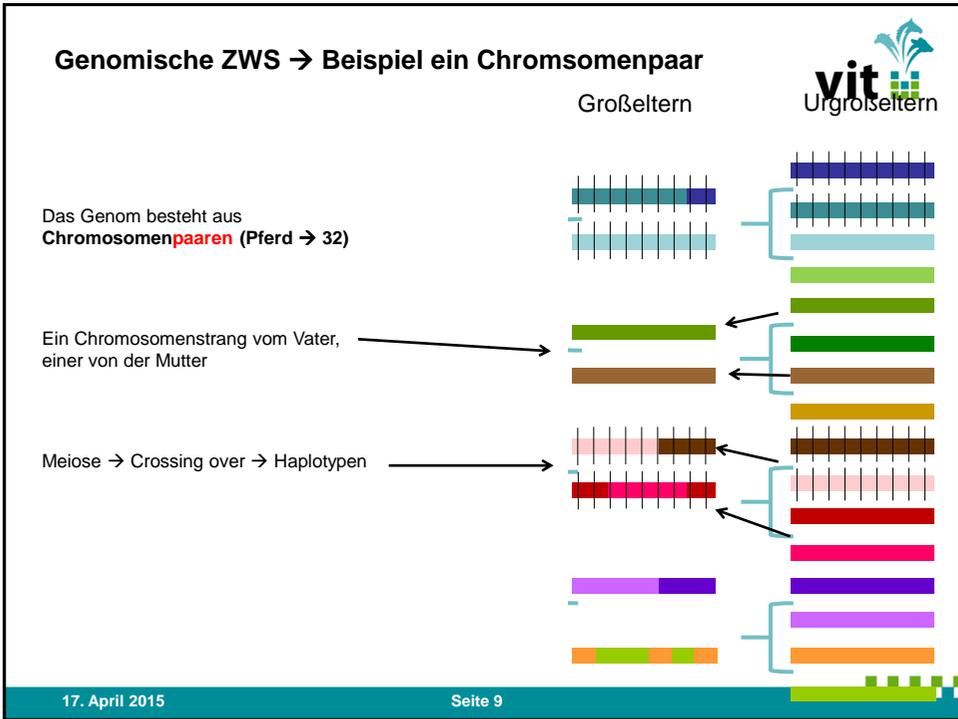
- Jedes Tier (wie der Mensch) hat einen doppelten Chromosomensatz
  - 1 vom Vater
  - 1 von der Mutter

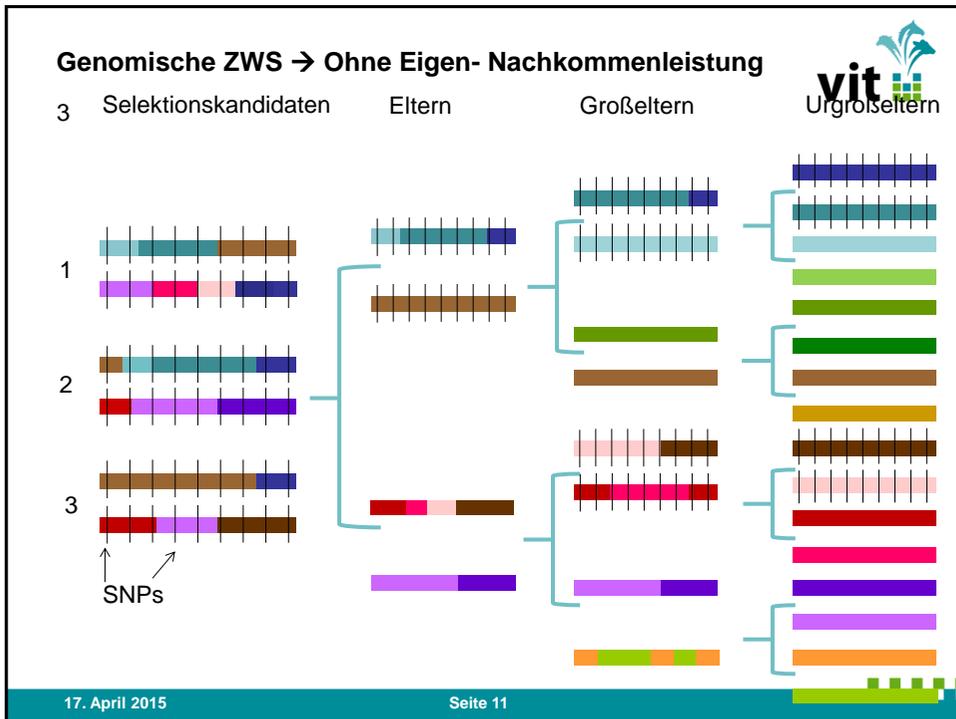
Grund für Ähnlichkeit zwischen Eltern und Nachkommen

- Werden bei jeder Verschmelzung von Eizelle und Samenzelle neu kombiniert (Meiose)
  - Grund für Unterschiede zwischen Vollgeschwistern
  - Brentano I → ZW Dressur 88 (87% Si)
  - Brentano II → ZW Dressur 123 (99% Si)
  - Calypso I → ZW Springen 107 (97% Si)
  - Calypso II → ZW Springen 148 (98% Si)

- Unterschiede können heute frühzeitig sichtbar gemacht werden







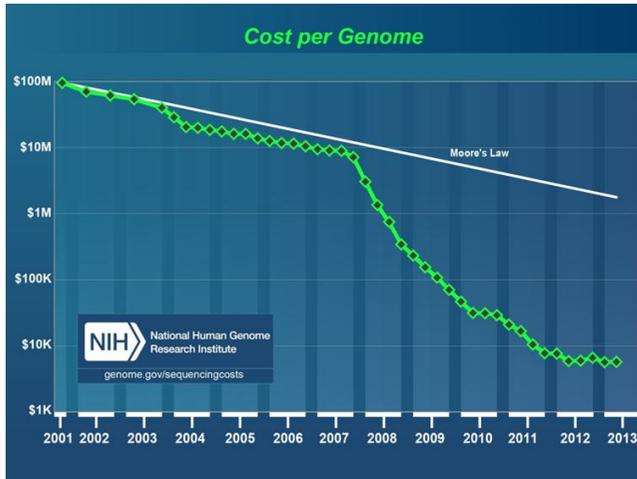
### Arbeitsschritte einer genomische Selektion



- Genominformationen
  - Typischerweise Single Nucleotid Polymorphismen (SNP)
    - 1. Sequenzierung
    - 2. Erstellung eines geeigneten SNP panels
  - Aufbau Laborlogistik
- Lernstichprobe
  - Auswahl einer geeigneten Stichprobe mit Phänotypen
  - Typisierung einer ausreichenden Zahl von Tieren (mit Phänotypen)
- Ableitung einer Schätzformel für die genomische ZWS
  - Validierung anhand einer unabhängigen Stichprobe
- Einbau in das Zuchtprogramm

17. April 2015      Seite 12

## Kosten einer Sequenzierung pro Individuum



Aufwand und Kosten der DNA-Sequenzierung ..., die jüngsten menschlichen Genomsequenzen haben gerade mal noch 5 000 Dollar gekostet. **Mit der neuesten Technologie sollen Preise von 1000 US \$ realistisch sein –**

Quelle: Wissenschaft.de, 6.2.2014

Analysekosten einer Komplettssequenzierung im Zeitablauf für ein ca. 3000 Mb Paare großes Genom, Quelle: Wetterstrand KA. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP) online verfügbar unter <http://www.genome.gov/sequencingcosts>. Zugriff am 9. Januar 2014

## SNP - Typisierung



- Labormethodik um Single Nucleotide Polymorphismen (SNP) zu analysieren
- Ausgangsmaterial = DNA: > 2 µg
  - Aus Haarwurzeln, Blut, Sperma, Schleimhautzellen
- Genotyp = Welche Allele an den untersuchten SNPs
- Stand der Technik 54.609 SNPs von einem Rind

DNA „Chip“



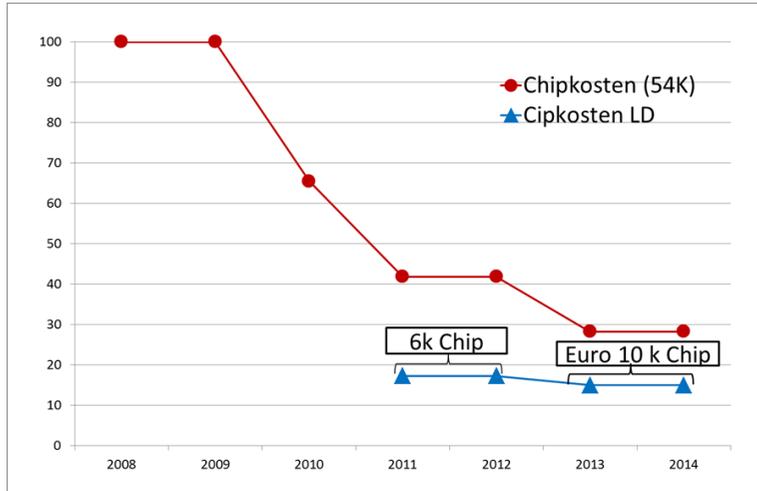
Genotyp:

Tier 1:	.AGGCACC	GCAATCCACG	GAGGC	TACGC	CCTCACCGGA	GGTTTCGCTC	TT
Tier 2:	.AGGCACC	GCAATCCACG	GAGGC	AACGC	CCTCACCGGA	GGTTTCGCTC	AA
Tier 3:	.AGGCACC	GCAATCCACG	GAGGC	TACGC	CCTCACCGGA	GGTTTCGCTC	AT
Tier n:	.AGGCACC	GCAATCCACG	GAGGC	AACGC	CCTCACCGGA	GGTTTCGCTC	AA



z. B. Position: Chromosom 6 # 43.675.239

## Preisreduktion für SNP Chips, Kosten pro Tier

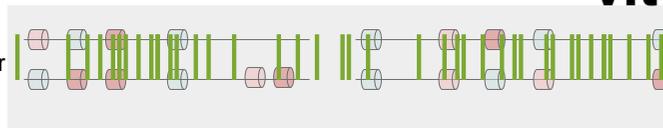


Kosten für SNP Chips für Milchrinder, ausgedrückt in Relation zum Preis des Illumina Standard 54K Chip im Jahr 2008/2009



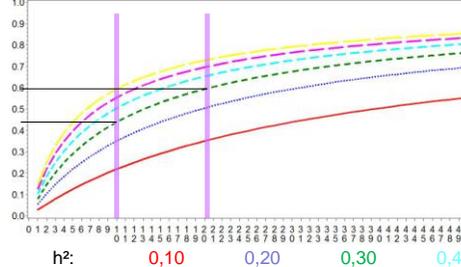
## Methode der genomischen ZWS

- Gene
- SNP Marker



- Beziehungen zwischen Genotypen aus dem Labor (AA AT TT) und Leistungsausprägungen müssen ermittelt werden
- Schätzen der SNP-Effekte an einer „aussagefähigen“ Stichprobe = ausreichend viele Tiere mit **Phänotypen und Genotypinformationen**

Sicherheit der Zuchtwerte



Mike Goddard

Anzahl Tiere in Tausend

h<sup>2</sup>: 0,10 0,20 0,30 0,40 0,50 0,60



## Derzeit vorhandener Datenpool im vit



	Gesamt Datenpool vit		
	MLP	HB	KB
Anzahl Betriebe	14.780	18.000	35.000
Anzahl Kühe/EB	2.650.000	1.960.000	2.000.000
Datensätze in			
Online-Datenbank	45.000.000	77.090.000	3.300.000
Archivbestände	600.000.000		25.000.000

**vit  
Zentral-  
rechner**

Genauere, neutrale  
Leistungsprüfung in allen  
wichtigen Merkmalen

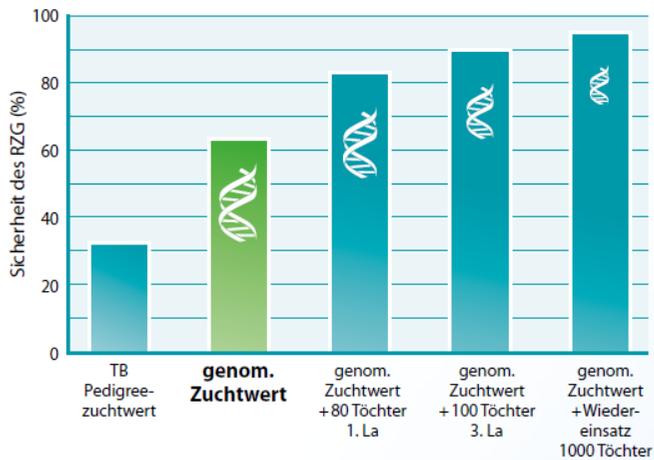
- Phänotypen
- (Umweltbedingungen)
- Abstammung
- Genominformationen

- Über Jahrzehnte Auswertung der Beobachtungswerte (Milchleistung, Zellzahl, etc) der Tiere
  - 83 Mio. Tiere → Datenbank 530 GB groß
- Genomdatenbank
  - 150.000 Tiere → Datenbank 1250 GB (1,25 Terabyte) groß
- Sequenzdaten
  - 43 Tiere → Datenbank 1,5 Terabyte gross

17. April 2015

Seite 17

## Erzielbare Sicherheiten einer genomischen ZWS



Sicherheiten einer genomischen ZWS im Vergleich mit einer ZWS, die nur auf Pedigreeinformationen beruht sowie die Sicherheiten aus einem umfangreichen Nachkommentest.

17. April 2015

Seite 18

## Wie bestätigen sich die gZW? = Praxisvalidierung

- **Vier Jahre Erfahrung mit genomischen Zuchtwerten**
  - Genomische Zuchtwerte (gZW) für Holsteins offiziell seit Aug. 2010
  - seit Dez. 2010 mit der heutigen Methodik
- → über 2.000 frühere genomische Bullen, die inzwischen sichere Töchterzuchtwerte haben = Praxisvalidierung
- Genomisch selektierte Jahrgänge
  - Bullen geb. 2005/2006/2007/2008: frühere TB = nicht genomisch selektiert
  - Bullen geb. (ab Mitte) 2009: genomisch leicht vor-selektiert (1:4)
  - Bullen geb. ab 2010: genomisch selektiert
  - Bullen geb. ab 2013: streng genomisch selektiert (>1:20) u. Väter selbst junge Bullen

### Guarini

(Goldwin x O-Man)

12-2010 = 0 Tö.: RZG 143, RZE 125

04-2014 = 534 Tö.: RZG 143, RZE 121



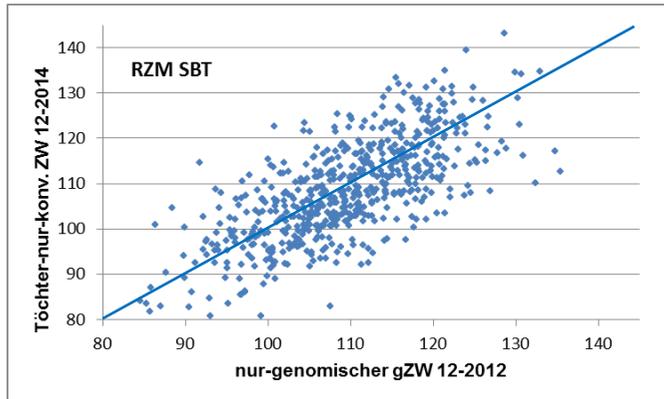
## Wie bestätigen sich die gZW? = Praxisvalidierung

n=599	gZW 12-2012*	ZW 12-2014	Diff.	SD Diff.
<i>Si./Tö. RZM</i>	73,7% (0)	94,2% (160,3)		
<b>RZM</b>	109,3	108,4	<b>-0,9</b>	7,9
<i>Si./Tö. RZS</i>	77,2% (0)	89,0% (160,3)		
<b>RZS</b>	104,4	103,6	<b>-0,7</b>	5,7
<i>Si./Tö. RZE</i>	59,8% (0)	79,5% (75,0)		
<b>RZE</b>	105,7	103,1	<b>-2,6</b>	6,8
<i>Si. RZN</i>	54,7%	60,6%		
<b>RZN</b>	107,5	104,4	<b>-3,1</b>	5,5
<i>Si. RZR</i>	44,6%	54,1%		
<b>RZR</b>	101,7	101,7	<b>-0,1</b>	4,7
<i>Si. RZG</i>	66,9%	84,4%		
<b>RZG</b>	112,8	110,1	<b>-2,8</b>	7,5

\*) korrigiert für Basisanpassungen 04-2013 u. 04-2014

- **zweitjüngster Jahrgang** töchtergeprüfte Bullen mit Tö.-Infos für alle Merkmale
  - 599 SBT-KB-Bullen vorwiegend geb. 2008
  - in 12-2012 nur-genomische ZW
  - In 12-2014 mind. 5. Tö.-ZW
- Im Mittel bestätigen sich die genomischen ZW gut
  - für die praktische Zucht ist aber die Abweichung des einzelnen Bullen wichtig
    - und zwar insbesondere für die hohen Bullen

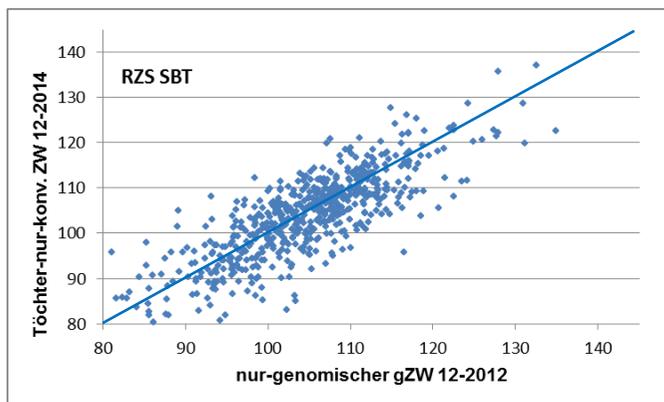
Praxisval. 12-2012=KO → 12-2014= mind. 5. Tö.-gZW



- 599 SBT-Bullen geb. vorwiegend 2008
- $\bar{x}$  n Tö. 160,3;  $\bar{x}$  Si. 94,2%
- $\bar{x}$  Abw. -0,9; Streuung der Abweichungen  $\pm 7,9$



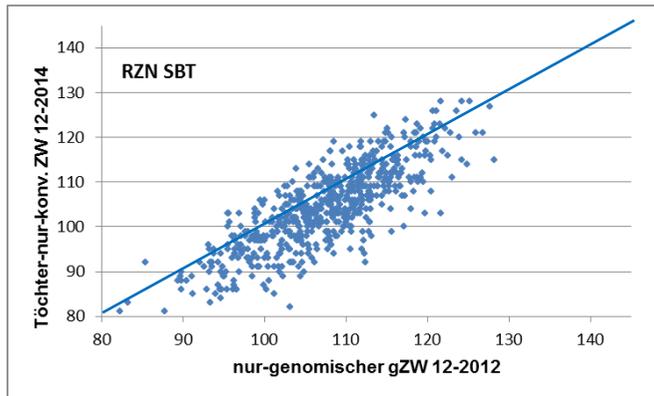
Praxisval. 12-2012=KO → 12-2014= mind. 5. Tö.-gZW



- 599 SBT-Bullen geb. vorwiegend 2008
- $\bar{x}$  n Tö. 160,3;  $\bar{x}$  Si. 89,0%
- $\bar{x}$  Abw. -0,7; Streuung der Abweichungen  $\pm 5,7$



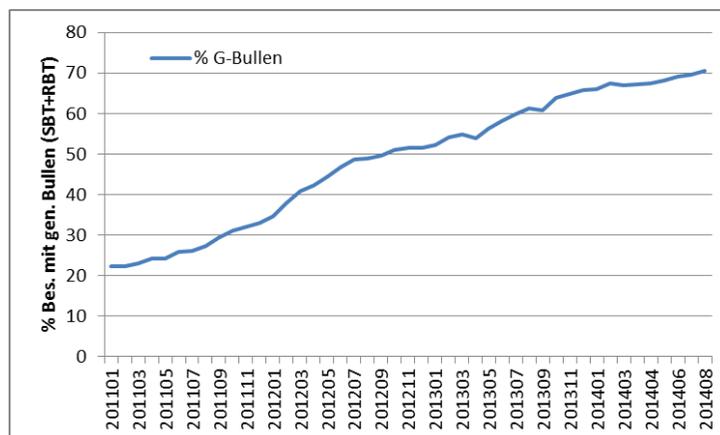
Praxisval. 12-2012=KO → 12-2014= mind. 5. Tö.-gZW



- 599 SBT-Bullen geb. vorwiegend 2008
- $\emptyset$  Si. 60,6%
- $\emptyset$  Abw. -3,1; Streuung der Abweichungen  $\pm 5,5$



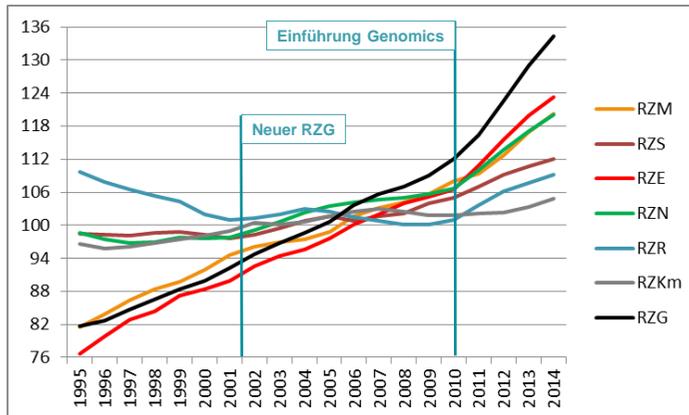
Entwicklung Anteil genomische Bullen



- Datenstand Fru-ZWS Dezember 2014:
  - Besamungen aus allen regionen (fast) vollständig bis einschließlich August



## Beschleunigung Zuchtfortschritt durch Genomics



- Alle SBT-Bes.  
- ZW 12-2014

- Genomische Selektion hat den Zuchtfortschritt verdoppelt
  - RZG-Zunahme 1995-2001 =  $\bar{\varnothing}$  +1,8 Pkt./Jahr
  - RZG-Zunahme 2002-2010 =  $\bar{\varnothing}$  +2,2 Pkt./Jahr
  - RZG-Zunahme 2011-2014\* =  $\bar{\varnothing}$  +5,6 Pkt./Jahr
- Und dies auf der Basis von 65% genomischer Bullen in 2014

17. April 2015

Seite 25



## Erfahrungen aus der Anwendung der genomischen Selektion

- Methodik funktioniert, wenn
  - Gute Phänotypen vorhanden sind
    - Eindeutig beschriebene Merkmale
    - Bei grenzüberschreitenden Lernstichproben → Datenerhebung und Merkmalsdefinition muss harmonisiert sein
    - Ausreichende Tierzahl in Lernstichprobe
- Anzahl SNPs pro Chromosom von ~1500-2000 reicht für genomische ZWS voll aus
  - HD Panels (777.000 SNPs) nur marginaler Vorteil (sogar beim Milchrind zu wenig Phänotypen um diese Dichte sinnvoll auszunutzen)
- Low Density Chips (Rind → 9000 SNPs) funktionieren ausgezeichnet
  - Imputing (Transformation) auf 54.609 Panel → damit erfolgt dann genomische ZWS

17. April 2015

Seite 26



## Bewertung Voraussetzungen in der Pferdezucht



- **Generationsintervall**
  - Sehr lang, bis sichere Nachkommenzuchtwerte geschätzt werden können
  
- **Teure Leistungsprüfung**
  
- **Maximale Vermehrungsrate pro Hengst ~ 500 Nachkommen / Jahr**
  - Durch Höhe des Spermapreises hohes wirtschaftliches Interesse
  
- **Sehr viel Potential zur Verbesserung der Selektion**
  - Viele Hengste haben ungeprüft, bzw. mit wenig Nachkommeninformation schon sehr viele Nachkommen
  - Viele gute Hengste (mit erfolgreichen Nachkommen = hohem Zuchtwert) sind nicht mehr im Zuchteinsatz, weil nach Anfangseuphorie die Nachfrage nachgelassen hatte
  - Stuten haben ebenfalls erst im höheren Alter einige Nachkommen  
→ Sicherheit bleibt auf niedrigem Niveau

17. April 2015

Seite 27



## Bewertung Voraussetzungen in der Pferdezucht II



Genomische ZWS nur da möglich, wo Beobachtungen (idealerweise gut geschätzte Zuchtwerte) an genügend Tieren einer Lernstichprobe vorliegt

- **Im Vergleich zu anderen Tierarten grosser Verbesserungsbedarf bei den Daten der Leistungsprüfung**
  - Standardisierung nicht für alle Merkmale (bei Rindern ideal durch ICAR / Interbull),
  - Keine optimale Merkmalsdefinition (z.B. Exterieur)
  - kein Austausch von (deutschen) ZWS Ergebnissen über Ländergrenzen hinweg
  - (Kosten für Chip etwas höher als beim Rind)
  
- **Sehr positiv ist, dass seit mehreren Jahrgängen für alle Fohlen (und Mütter) Gewebematerial (Haarwurzeln) zur Abstammungssicherung gesammelt wird**
  - Bei SNP Typisierung ist Abstammungssicherung ein Nebenprodukt
  - Leistungsinformationen der Tiere können relativ einfach mit Genominformationen verknüpft werden

17. April 2015

Seite 28



## Genomische Selektion beim Pferd → Merkmale ?



- Alle Merkmale für die es systematisch erhobene Daten gibt
  - Grundgangarten
  - Reiteignung
    - **Stuten / Reitferde** aus Stutenprüfung und Auktionssichtung
    - HLP
    - Turniersport
  - Exterieur
- Weitere Merkmale
  - **Gesundheitsmerkmale**
    - bislang begrenzte Verfügbarkeit und Nutzung von Informationen zu Gesundheitsmerkmalen (→ Fruchtbarkeit ?)
    - Möglichkeiten zur Einbeziehung von Daten der Ankaufuntersuchung
      - Pferdekliniken, spezialisierte Pferdepraxen
        - Diese Merkmale haben hohe wirtschaftliche Relevanz
          - Verkaufshemmnis

## Entwicklungsprojekt nötig, Einzelschritte



- Verbundprojekt aus Wirtschaft und Wissenschaft
  - Daten / Konventionelle ZW Infos analysieren
  - Vorhandenes Gewebematerial zusammentragen
  - Lernstichprobe genotypisieren
    - ZWS Formel ableiten
- Begleitend
  - Geschäftsmodell erarbeiten für Zusammenwirken zwischen
    - Züchtern
    - Zuchtverbänden
    - Hengstauzüchtern
    - Hengsthaltern
    - Weiteren ?

## Schlussfolgerungen

- Methodik funktioniert
- Vergleichsweise gute Infrastruktur der Pferdezucht in Deutschland sollte in einen Entwicklungsvorsprung umgesetzt werden
- An phänotypischer Datenerfassung und konventioneller ZWS muss intensiv gearbeitet werden
  - Vor allem zur Harmonisierung über Regionen
- Vorleistungen aus anderen Spezies können genutzt werden

*Genomische Selektion wird bald auch die Pferdezucht erfassen,  
gestalten wir es mit !!!*



**Vielen Dank für die Aufmerksamkeit**



**vit**



Danke für Ihre Aufmerksamkeit !