

The background features a large, light blue watermark of the University of Hohenheim logo. The logo is circular and contains the text 'UNIVERSITÄT HOHENHEIM' around the top and '1818' at the bottom. In the center of the logo is a detailed illustration of a grand, multi-story building with many windows and a central entrance.

***Potentiale und Herausforderungen der
genomischen Selektion in der Tierzucht***

Jörn Bennewitz

Fachgebiet Tiergenetik & Züchtung

Institut für Nutztierwissenschaften der Universität Hohenheim

Gliederung

- 1. Historische Anmerkungen & Funktionsweise der genomischen Selektion**
 - 2. Genomische Tierzuchtung am Beispiel der Milchrinderzucht**
 - 3. Zukunft: Auf dem Weg zum *Precision Animal Breeding*?**
- 
- A black and white cow is standing in a lush green field. In the background, there is a windmill and a line of trees under a clear blue sky. The cow is facing slightly to the left of the camera.



Säulen der traditionelle Tierzucht

- **Zuchtzieldefinition und Festlegung der Merkmale im Zuchtziel.**
- **Leistungsprüfung, BLUP-Zuchtwertschätzung, Selektion der Elterntiere und Verpaarung dieser zur Erzeugung der nächsten Generation.**
- **Eingebettet in ein strukturiertes Zuchtprogramm.**
- **Info für die BLUP-ZWS: Nur LP und Pedigree, **keine DNA-Info.** Infinitesimalmodell als Grundlage.**
- **Funktioniert überwiegend gut. Geht es noch besser?**



Bestimmungsfaktoren für den Zuchtfortschritt

Zuchtfortschritt pro Jahr ($\Delta G/a$) wird beschrieben durch:

$$\Delta G/a = \frac{\text{Selektionsintensität} * \text{Genauigkeit der Zuchtwertschätzung} * \sigma_a}{\text{Generationsintervall}}$$

**Wie scharf wird
selektiert?**

**Wie genau sind die
geschätzten
Zuchtwerte?**

**Wieviel genet.
Varianz ist
vorhanden?**

**Wie groß ist das
G.intervall?**

Antagonismus zwischen Generationsintervall und Genauigkeit der ZWS.



Marker-gestützte Tierzucht

Vor ~ 2 Dekaden entwickelt. Zweistufiges Vorgehen:

- 1. Kartierung der Genomregionen mit segregierenden Genen für die Merkmale (Quantitative Trait Loci, QTL).**
- 2. Berücksichtigung der QTL bei der ZWS (erstmalig DNA-Info genutzt, MA-BLUP ZWS).**

Wurde in einigen großen Milchrinderpopulationen implementiert (D., F., DK.), jedoch mit mäßigem Erfolg. Hauptgrund: Wenig Varianz erklärt durch die kartierten QTL (Phänomen in der Humangenetik: **Missing Heritability).**

Genomische Selektion



Copyright © 2001 by the Genetics Society of America

Prediction of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps

T. H. E. Meuwissen,* B. J. Hayes[†] and M. E. Goddard^{†,‡}

**Research Institute of Animal Science and Health, 8200 AB Lelystad, The Netherlands, [†]Victorian Institute of Animal Science, Attwood 3049, Victoria, Australia and [‡]Institute of Land and Food Resources, University of Melbourne, Parkville 3052, Victoria, Australia*

Manuscript received August 17, 2000
Accepted for publication January 17, 2001

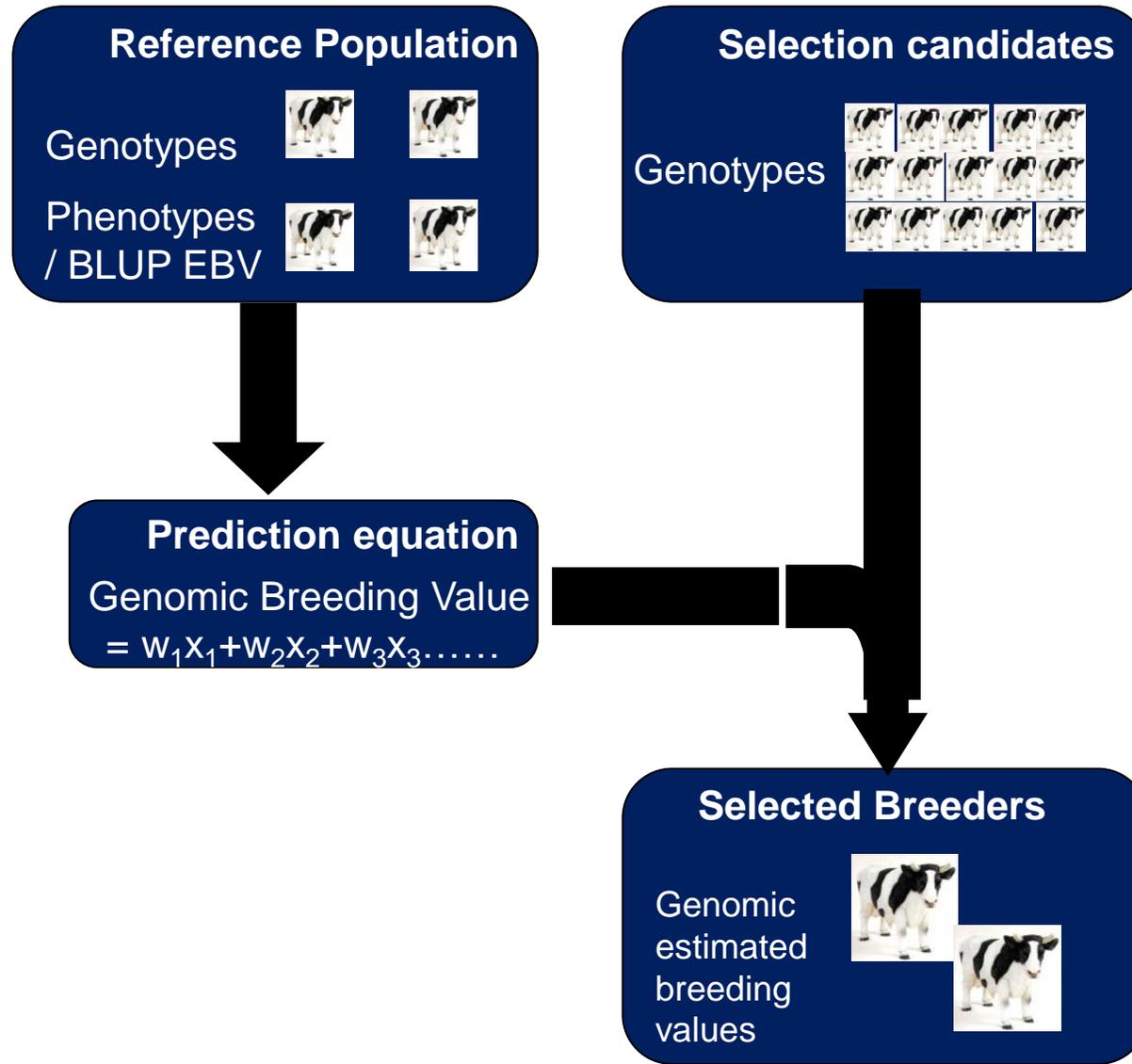
- Idee in **2001**: MAS auf genomweiter Skalierung. Einstufiges Verfahren. Aufbrechen des Antagonismus GI und r.
- Im Mai **2016**: *The National Academy of Sciences (USA) has given the Carty Award to Mike Goddard and Theo Meuwissen for pioneering genomic selection.*



Drei notwendige technische Entwicklungen

- Identifizierung von sehr vielen und **genomweit verteilten SNP-Markern** (Nebenprodukt der Genomsequenzierungsprojekte, 1000-Bull-Sequenzierungsprojekt: > 26 Mio SNPs).
- **SNP-Chip-Technologie:** Kostengünstige Genotypisierung von massiven SNPs (z.B. 50 tsd) in kurzer Zeit an vielen Tieren.
- Entwicklung der **genomischen ZWS** (Meilenstein-Paper: Meuwissen et al. 2001).

Funktionsweise der GS



Statistische Modellierung der hochdimensionalen

Genotypdaten zur Schätzung der gZW



- I.d.R. mehr SNPs (p) als Beobachtungen (n). **$p \gg n$ Problem.**
- Methoden zur SNP-Effekt-Schätzung: SNP-BLUP, BayesA, B, C, D, R, ...
- **Genomische Modelle:** Alle SNP-Effekte werden gemeinsam als zufällige Effekte geschätzt.
- Unterschiede in den gemachten Annahmen über die Varianz der SNP-Effekte.

Statistische Modellierung der hochdimensionalen

Genotypdaten zur Schätzung der gZW



- **Komplexität:** SNP-BLUP < BayesA < BayesB/C/R < BayesD.
- **Genauigkeit** mit 50 tsd SNPs und \emptyset Merkmal: alle \sim gleich.
- Daher: SNP-BLUP derzeit das Standardmodell zur gZWS.
Modifizierte aber äquivalente Version: **G-BLUP**.
- G-BLUP ist wie Standard-BLUP, nur das die **A-Matrix** durch eine SNP-basierte Verwandtschaftsmatrix (**G**) ersetzt wird.

GS mit Sequenzinformationen

(1000-Bullen-Sequenzierungsprojekt, Synbreed Legehennen-Projekt, ...)



- Derzeitige GS beruht auf **SNP-Chip-Daten**. SNPs werden benötigt, um kausale Mutationen anzuzeigen (LD-SNPs).
- Sequenzdaten (~12 Mio SNPs): Kausale Mutationen dabei.
- **Paradigmenwechsel**: Trennung LD-SNPs und k. Mutationen
- BayesB/C/R evtl. mit biolog. Prior-Informationen notwendig.
- Ziele der **Assoziationsanalysen und der GS** konvergieren.
- Interessant insbesondere für **kooperative GS-Programme** (mehrere Rassen bilden die Referenzpopulation).

Gliederung

- 1. Historische Anmerkungen & Funktionsweise der genomischen Selektion**
 - 2. Genomische Tierzuchtung am Beispiel der Milchrinderzucht**
 - 3. Zukunft: Auf dem Weg zum *Precision Animal Breeding*?**
- 
- A black and white cow is standing in a lush green field. In the background, there is a windmill and a line of trees under a clear blue sky. The cow is the central focus of the image, positioned slightly to the right of the center.

Die Genauigkeiten der genomischen Selektion



(Meuwissen 2009)

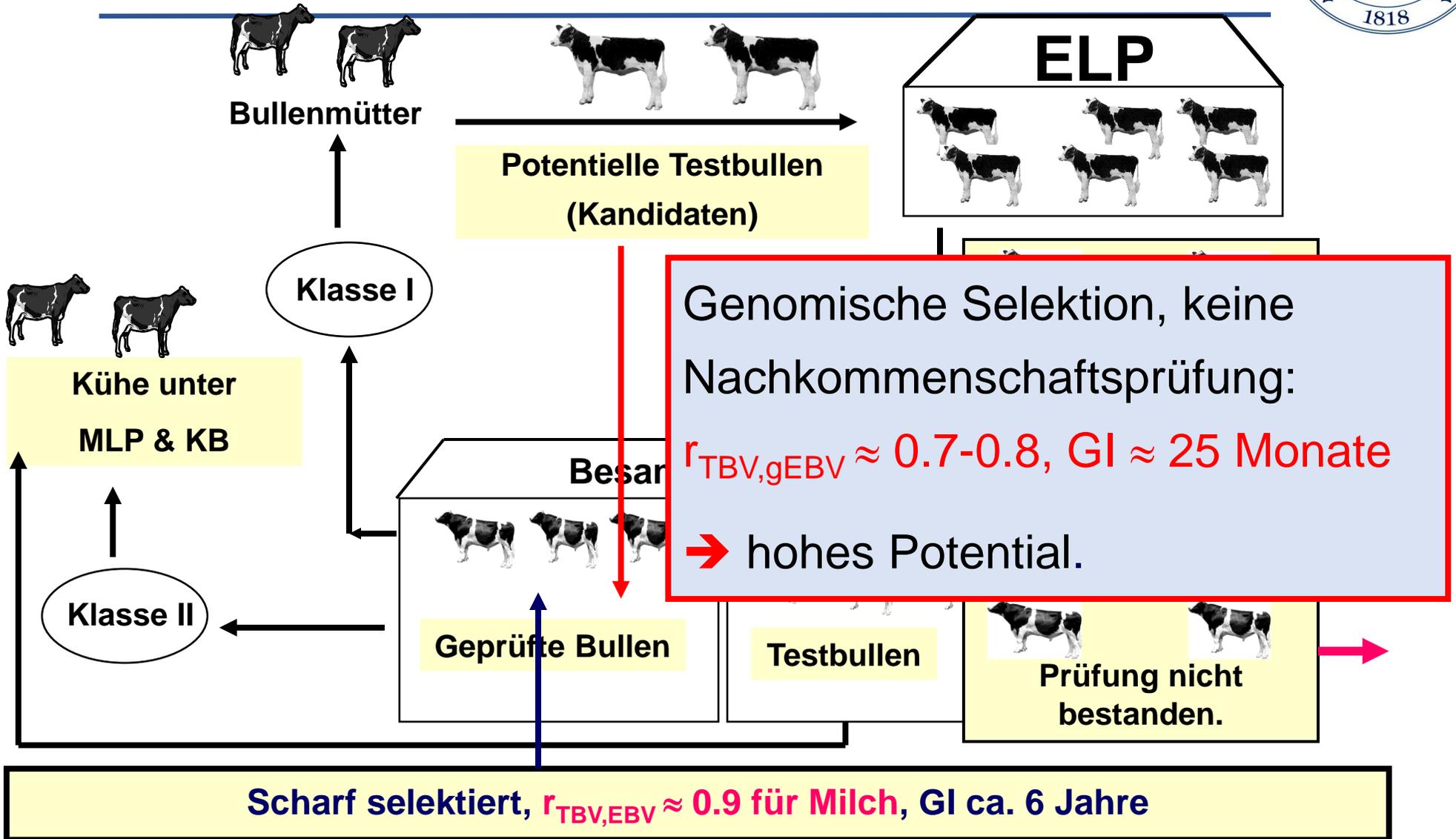
Größe und Qualität der Referenzstichprobe von zentraler Bedeutung.

Stellschraube zur Erhöhung der Sicherheiten, da andere Parameter nicht unmittelbar beeinflussbar.

In der Holsteinzucht: Nachkommengeprüfte Bullen mit sicheren BLUP-Zuchtwerten (ca. 30.000 Bullen 9 europäischen Ländern EuroGenomics).

Zusätzlich: Massive Typisierung von weiblichen Tieren zur Verbesserung der Struktur / Nähe zur aktuellen Generation.

Genomische Selektion im Rinderzuchtprogramm



Potential of genomic selection in dairy cattle

(Schaeffer J. Anim. Breed Genet. 2006)



Table 2 Four pathways of selection, progeny testing

Pathway	Selection %	Accuracy		Generation	
		i	r_{TI}	Interval, L	$i \times r_{TI}$
Sire of bulls	5	2.06	0.99	6.5	2.04
Sire of cows	20	1.40	0.75	6	1.05
Dams of bulls	2	2.42	0.60	5	1.45
Dams of cows	85	0.27	0.50	4.25	0.14
Total				21.75	4.68

Genetic gain, applying
progeny testing
(as until yesterday):

$$0.215 \sigma_A$$

Table 3 Four pathways of selection, genome-wide strategy

Pathway	Selection %	Accuracy		Generation	
		i	r_{TI}	Interval, L	$i \times r_{TI}$
Sire of bulls	5	2.06	0.75	1.75	1.54
Sire of cows	20	1.40	0.75	1.75	1.05
Dams of bulls	2	2.42	0.75	2	1.82
Dams of cows	85	0.27	0.50	4.25	0.14
Total				9.75	4.55

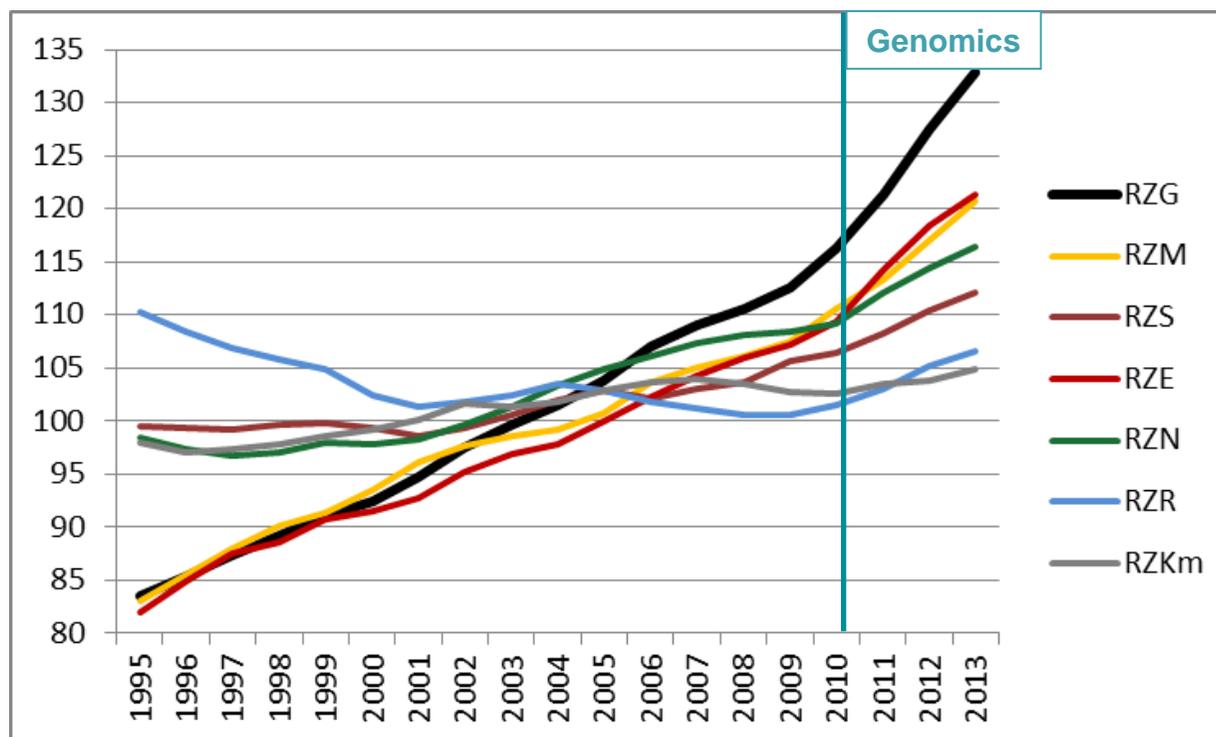
Genetic gain, applying
genomic selection

$$0.467 \sigma_A$$

Genetic progress driven by Genomic Selection in German Holsteins (F. Reinhardt, VIT Verden, 2014)



ØEBV of used Holstein bulls per year (all inseminations):



Relative scale with
Ø 100 and s=12

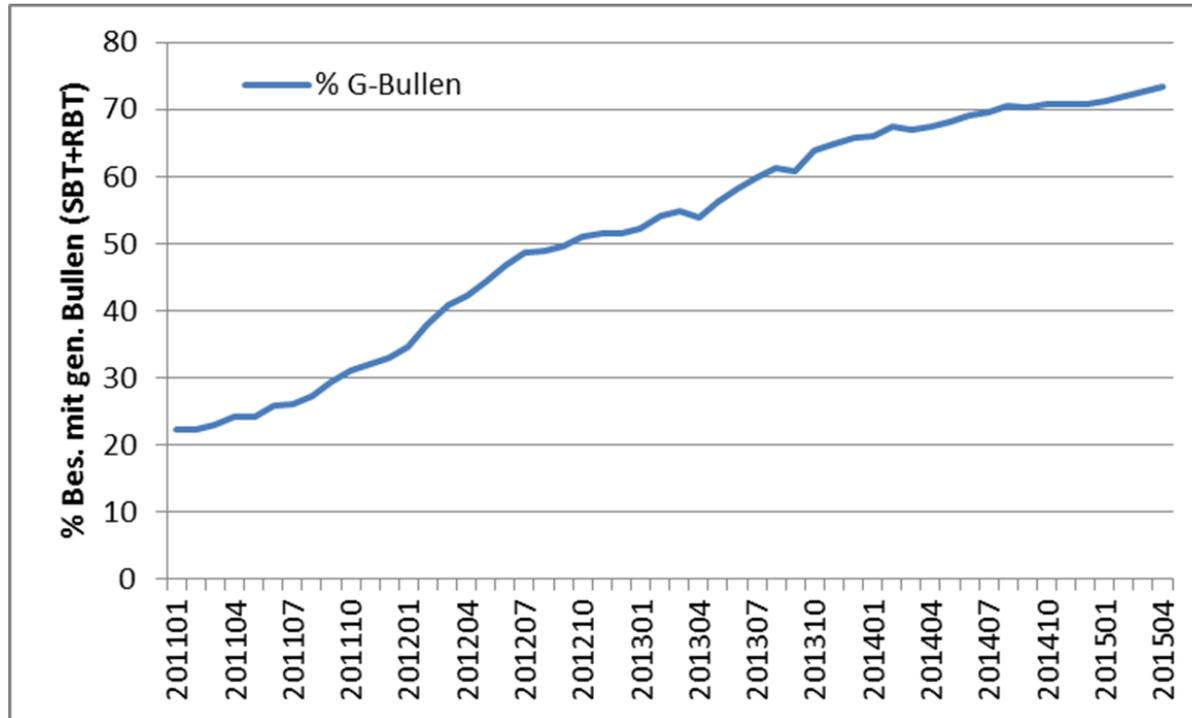
■ Genomic selection is already doubling genetic progress

- RZG 1995-2008 = Ø +2.1 per year (\cong 0.2 s)
- RZG 2010-2013 = Ø +5.1 per year (\cong 0.4 s)

■ And this is not the end (2013 'just' 55% genomic bulls)



Entwicklung Besamungen mit genomischen Vererbern



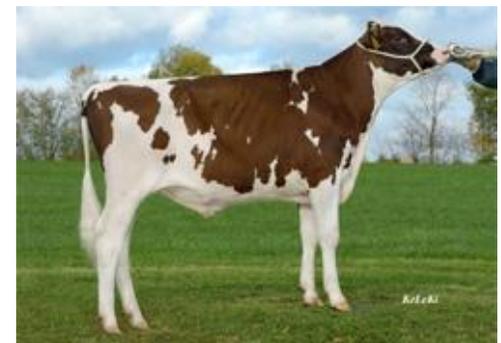
- Inzwischen >70% Besamungen mit genomischen Bullen
- In jüngster Zeit nur noch leichter weiterer Anstieg
- 10 der 15 meisteingesetzten Bullen in 2015 waren genomische Bullen (*Quelle ADR*)



Goaway

(Gold Chip x Man-O-Man)

32.160 Erstbesamungen in 2015
#1 meisteingesetzte Bullen SBT



Label P

(Ladd P x Sunrise)

15.377 Erstbesamungen in 2015
#1 meisteingesetzte RBT-Bullen

Neue Strukturen in der Rinderzucht?



- Zucht- und Besamungsorganisationen in bäuerlicher Hand, vor-Ort-Kundenkontakt. LP und Zucht eng verzahnt.
- LP für viele Merkmale und flächendeckend.



Neue Strukturen in der Rinderzucht?



- **GS:** Ermöglicht **Entkoppelung von LP und Zucht.**
- **Merkmalsprüfung** ,nur‘ noch für Tiere in der Lernstichprobe, nicht mehr für alle NK eines Prüfbullen oder EL einer Bullenmutter.
- **Voraussetzung:** > 10.000 Tiere mit Beobachtungen in der Lernstichprobe & regelmäßige Auffrischung mit aktuellen Generationen.

Neue Strukturen in der Rinderzucht?



Entkoppelung bietet Chance für **externe Akteure**.

Z.B. Zoetis. Testherden im großen Stil in den USA unter Vertrag, intensive LP auch für funktionale Merkmale. Service für gZWS.

<https://www.zoetis.com/animal-genetics/index.aspx>

ABOUT US RESPONSIBILITY PRODUCTS & SERVICES PROGRAMS SOCIAL & APPS ELEARNING BILL PAY SHOP N

HOME / ANIMAL GENETICS Print T

ANIMAL GENETICS BEEF DAIRY ORDERING CONTACT US

GENOMICS FOR YOUR HERD'S FUTURE

At Zoetis Genetics it's more than providing tools and resources to make more profitable breeding decisions, we have a dedicated team of experienced experts ready to help. From selection to mating to marketing, our genomic tools help beef and dairy producers make smarter decisions. With today's technology, identify better animals earlier and reduce costly selection and breeding mistakes. Take a closer look at how genomic testing with the support of our team can build the herd of your future.

GO TO BEEF

GO TO DAIRY

ORDER DNA COLLECTORS TODAY

BE FIRST TO GET THE NEWS



Gliederung

- 1. Historische Anmerkungen & Funktionsweise der genomischen Selektion**
 - 2. Genomische Tierzuchtung am Beispiel der Milchrinderzucht**
 - 3. Zukunft: Auf dem Weg zum *Precision Animal Breeding*?**
- 
- A black and white cow is standing in a lush green field. In the background, there is a windmill and a line of trees under a clear blue sky. The cow is the central focus of the image, positioned slightly to the right of the center.

Precision Animal Breeding (Flint & Woolliams 2008)



Präzisionstierzüchtung nach F. & W. beinhaltet drei Ziele:

1. **Genauere & umfassendere Vorhersage** der Ergebnisse von züchterischen Entscheidungen.
2. Vermeidung **unerwünschter Seiteneffekten**, die das Wohl des Tieres oder der Population beeinträchtigen.
3. Langfristige Erhaltung der **genetischen Diversität**, die innerhalb & zwischen Population zu finden ist.



Ziel 1: Genauere & umfassendere Vorhersage der Ergebnisse von züchterischen Entscheidungen

- **GS ein züchterisches Werkzeug, mit dem die Genauigkeit der ZWS zu einem frühen Zeitpunkt deutlich erhöht werden kann.**
- **Genauigkeit > 0.9 für viele und weitere Merkmale notwendig (genaue & umfassende Vorhersage).**
- **Genotypisierungs- und Phänotypisierungsoffensive für viele Merkmale und Tiere notwendig.**
- **Langfristig das *Umfassend-Argument*: Molekulare Basis der Merkmale in variierenden Umwelten identifizieren (Kausale Mutationen, GxU, Genexpression, Epigenetik, ...)**



Ziel 2: Vermeidung unerwünschter Seiteneffekten, die das Wohl des Tieres oder der Population beeinträchtigen.

- **Mendelsche Merkmale:** Vermeidung von Risikoanpaarungen & langfristige Sanierung der Population, wenn möglich (Stellschrauben: Selektion & Anpaarung).
- **Quantitative Merkmale:** Weit gefasstes Zuchtziel.
- **Wenn Ziel 1 erreicht:** Ausbalanciertes Zuchtziel anstatt Gegensteuern um beobachtete Fehlentwicklungen zu beheben.
- **Daher auch für Ziel 2:** Phänotypisierung- und Genotypisierungsoffensive notwendig.



Ziel 3: Langfristige Erhaltung der genetischen Diversität, die innerhalb & zwischen Population zu finden ist.

Innerhalb Populationen:

- **Kombination der GS mit weiteren Selektionsformen, die den Zielkonflikt zwischen ZF und Inzuchtanstieg auf der Ebene der DNA modellieren (Optimum-Contribution-Selektion, Sonesson et al. 2012).**

Zwischen Populationen:

- **GS auch für kleine Populationen, da ansonsten diese weiter an Wettbewerbsfähigkeit verlieren und somit vom Aussterben bedroht sind (Vorderwälder, Angler, ...).**
- **Kooperative Programme & Nutzung von HD-Genotypen oder Sequenzdaten notwendig (Iheshiulor et al. 2016).**

Zusammenfassung



Genomische Selektionsformen ...

- haben die Tier- und Pflanzenzucht in weiten Bereichen und einer nicht vorhersehbaren Geschwindigkeit revolutioniert,
- halten, was sie ursprünglich versprochen haben,
- bieten auch weiterhin interessante Forschungsfragen mit deutlichem Grenznutzen im Erkenntnisgewinn und
- helfen, die (gesellschaftlich geforderte) Präzisionstierzüchtung zu etablieren.

***Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit***

