

FUGATO-plus Projekt GENOTRACK

*Hochdurchsatz-SNP-Typisierung für die genomische Selektion beim Rind,
Assoziationsstudien und populationsgenetische Analysen des Rindergenoms – Teilprojekt
Uni Kiel.*

*Genome tracking by utilizing high density SNP array technology for studies related to
genomic selection, genomic dynamics, population genomics, and whole genome association.*

Schlussbericht des Institutes für Tierzucht und Tierhaltung der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Förderkennzeichen 0315134A

Prof. Dr. Georg Thaller

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Institut für Tierzucht und Tierhaltung
Herrmann-Rodewald-Str. 6, D-24118 Kiel
Email: gthaller@tierzucht.uni-kiel.de
Tel.: +49 (0)431 880-7329
Fax: +49 (0)431 880-2588

Das diesem Bericht zugrundeliegende Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung, und Forschung unter dem Förderkennzeichen.0315134A gefördert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.



Inhaltsverzeichnis

1.	Kurzdarstellung.....	3
1.1.	Aufgabenstellung.....	3
1.2.	Voraussetzungen, unter denen das Projekt durchgeführt wurde	4
1.3.	Planung und Ablauf	4
1.4.	Wissenschaftlicher Kenntnisstand zu Beginn des Vorhabens.....	5
1.5.	Zusammenarbeit mit anderen Stellen.....	5
2.	Eingehende Darstellung	6
2.1.	Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse	6
2.1.1.	Akquirierung von Probenmaterial und Probenaufbereitung	6
2.1.2.	Genotypisierung	6
2.1.3.	Aufbau eines Datenbanksystems	7
2.1.4.	Weiterentwicklung von Verfahren der genomischen Selektion.....	7
2.1.4.1.	Methodische Aspekte der genomischen Zuchtwertschätzung	7
2.1.4.2.	Vergleichende Untersuchungen der Charakterisierung verwandtschaftlicher Beziehungen auf Basis von Pedigree- oder genomischen Informationen	10
2.1.4.3.	Schätzung genomischer Zuchtwerte auf Basis genotypisierter Bullenmütter	11
2.1.5.	Charakterisierung von SNP-Schätzwerten der Referenzstichprobe bei Deutschen Holsteins.....	14
2.1.6.	Assoziationsstudien und Kandidatengenanalysen.....	16
2.1.6.1.	Assoziationsstudien bei Bullen.....	17
2.1.6.2.	Assoziationsstudien bei Bullenmüttern	19
2.1.6.3.	Assoziationsstudien zur Detektion von Dominanzeffekten	20
2.1.6.4.	Analyse von Kandidatengen für verschiedene Merkmale	21
2.1.6.4.1.	Melkbarkeit.....	21
2.1.6.4.2.	Somatische Zellzahl.....	21
2.1.7.	QTL-Analysen an ausgewählten Chromosomen	22
2.1.8.	Weitere Arbeiten	23
2.2.	Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	23
2.3.	Darstellung des voraussichtlichen Nutzens, insbesondere der Verwertbarkeit der Ergebnisse im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans.....	23
2.4.	Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordene Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.....	24
2.5.	Veröffentlichungen.....	25

1. Kurzdarstellung

1.1. Aufgabenstellung

Die Mehrzahl der züchterisch relevanten Merkmale in der Milchrinderzucht sind komplexe Merkmale, deren Ausprägung von einer Vielzahl an Genen beeinflusst wird. Quantitativ-genetische Methoden erlauben die Schätzung von Zuchtwerten auf der Grundlage von Leistungsprüfungsergebnissen und Abstammungsinformationen ohne Kenntnis der spezifischen Genwirkungen. Diese Zuchtwerte stellen klassischerweise die Grundlage der Selektion in der Rinderzucht dar. Erste Bestrebungen, merkmalsbeeinflussende Genwirkungen mit Hilfe von genetischen Markern zu beschreiben und diese Kenntnisse bei der Selektion zu berücksichtigen, führten zur so genannten markergestützten Selektion. Aufgrund der hohen Komplexität und der weitgehend quantitativ-genetischen Determination der anvisierten Merkmale sowie wegen des hohen Aufwands bezüglich der strukturellen Voraussetzungen konnte sich dieses Verfahren nicht stärker in der Praxis durchsetzen.

Im Jahre 2001 haben Meuwissen et al. in Erweiterung der Idee einen statistischen Ansatz vorgeschlagen, der durch die Verwendung genomweiter dichter Markersätze die Schätzung von Zuchtwerten für Selektionskandidaten ausschließlich auf der Basis genomischer Information erlaubt. Dafür wurde von der Arbeitsgruppe die jetzt landläufig genutzte Bezeichnung „Genomische Selektion“ geprägt. Beim Rind wurden entsprechende Markersätze mit der Entwicklung der ersten SNP-Chips, insbesondere des Illumina Bovine SNP50K BeadChip mit 54.001 SNPs verfügbar. Die ersten Studien waren erfolgsversprechend und basierten auf simulierten Daten, die kaum die gesamte Komplexität abbilden konnten. Es zeigte sich aber sehr schnell, dass mit dieser neuen Technologie ein neues Zeitalter in der Tierzucht begann. Ebenso wurde sehr schnell erkannt, dass sich eine Reihe grundlegender Fragestellungen zur ‚Genomischen Selektion‘ ergaben und die Grundlage für weitere innovative Ansätze zur Aufklärung der genetischen Architektur der Merkmalsausprägung sowie zur Beschreibung dynamischer Prozesse innerhalb Populationen auf der Ebene des Genoms geschaffen war.

Die Aufgabenstellung des hier dargestellten Teilprojektes beinhaltete die

- Koordination der in der Vorhabenbeschreibung skizzierten Arbeitsabläufe und Ressourcenplanung,
- die optimale Auswahl von Tieren und Kohorten für die Genotypisierungen, welche die Erfordernisse aller Projektpartner erfüllte,
- die Organisation, die Aufbereitung von Gewebematerial sowie die Extraktion der DNA mit definierten Qualitätskontrollen,

- die verantwortliche Koordination der Genotypisierungen einschließlich festgelegter Schnittstellen der Datenübergabe und Plausibilitätsprüfungen,
- die Etablierung einer geeigneten Datenbankstruktur für das Verbundprojekt,
- die methodische Entwicklung und Validierung von genomischen Zuchtwertschätzverfahren,
- Untersuchungen zur genetischen Architektur sowie zur Charakterisierung der genetischen Variation,
- die Durchführung von genomweiten Assoziationsstudien,
- Entwicklung von Konzepten zur Anwendung der genomischen Information in der Zuchtplanung.

1.2. Voraussetzungen, unter denen das Projekt durchgeführt wurde

Die Idee und das Konzept des Vorhabens entstanden in einer Zeit, in der das mögliche Potenzial sowie die notwendigen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Genomische Selektion nur vage abgeschätzt werden konnten und bei der beteiligten Wirtschaft eine große Skepsis vorherrschte. Bis zu Projektbeginn wurden weltweit Untersuchungen zur Genomischen Selektion gestartet und es ergab sich binnen einer kurzen Zeitspanne eine in der Tierzucht nie dagewesene stürmische Entwicklung. Diese war gekennzeichnet durch eine Vielzahl innovativer methodischer Ansätze, eine stetig gestiegene Effizienz der SNP-Genotypisierung und der Erkenntnis, dass für eine erfolgreiche Umsetzung der Genomischen Selektion größere Referenzpopulationen erstellt werden müssen. Bereits in der ersten Projektphase zeichnete sich die unmittelbare Relevanz für die Zuchtpraxis ab und es wurden von den Verbänden weitere Typisierungen durchgeführt, die z.T. dem Projekt zur Verfügung gestellt wurden. Die aktuelle Bedeutung der Genomischen Selektion sowie die sich immer wieder neu abzeichnenden wissenschaftlichen Herausforderungen führten einerseits dazu, dass weit mehr wissenschaftliches Personal als in der Vorhabenbeschreibung eingeplant sich mit der Thematik beschäftigte und nationale sowie internationale Forschungskooperationen die Datengrundlage weiter verbesserten. Zudem war es möglich, die gewonnenen Erkenntnisse in assoziierten FUGATO-plus Projekten zu nutzen. Das Projekt hat die Dynamik im Bereich der Genomischen Selektion in Deutschland in Gang gesetzt und diese hat wiederum dazu geführt, dass die weit über den Arbeitsplan hinausgehenden Forschungstätigkeiten sowohl die Qualität als auch die Quantität betreffend in einer Übererfüllung der getroffenen Zielvereinbarung resultierten.

1.3. Planung und Ablauf

Das Vorhaben wurde im Rahmen des Gesamtverbunds FUGATO-plus GENOTRACK durchgeführt. Bei regelmäßigen Projekttreffen des Verbundes wurde jeweils der Stand aller Teilprojekte vorgestellt und diskutiert sowie das weitere Vorgehen abgestimmt. Es fand auch eine Vielzahl informativer Treffen einzelner Projektpartner bezüglich spezifischer Fragestellungen statt. Die Projektpartner

wurden vom Koordinator stets über den aktuellen Sachstand des Projekts, insbesondere über Gespräche mit dem Projektträger unterrichtet.

Die Arbeiten an der CAU Kiel wurden von folgenden Personen durchgeführt:

- Koordination des Verbundprojektes: Prof. Dr. Georg Thaller
- Tierauswahl und administrative Tätigkeiten: Dr. Sybille Gäde
- Koordination der Laborarbeiten und Probenakquise: Dr. Jens Tetens
- DNA-Aufbereitung: Anne Grigori (Technische Assistentin)
- Aufbau und Pflege eines Datenbanksystems: Dr. Susanne Karsten
- Methodenentwicklung, Statistik, Auswertung: Dr. David Habier, Dr. Dirk Hinrichs, Dr. Susanne Karsten, Dr. Jens Tetens, Prof. Dr. Georg Thaller

1.4. Wissenschaftlicher Kenntnisstand zu Beginn des Vorhabens

Die Untersuchungen knüpften an den im Antrag ausführlich dargelegten und in der wissenschaftlichen Fachliteratur frei zugänglichen Stand der Wissenschaft und Technik an. Es wurden keine bekannten Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte für die Durchführung des Vorhabens benutzt. Die verwendete Fachliteratur ist im beigefügten Literaturverzeichnis sowie in den beigefügten Publikationen angegeben. Es wurden die fachspezifisch ausgewiesenen Informations- und Dokumentationsdienste, z.B. PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>) verwendet.

1.5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Arbeiten erfolgten überwiegend in enger Zusammenarbeit mit den einzelnen Partnern innerhalb des Verbundprojektes. Im Weiteren wurde im Rahmen wissenschaftlicher Kooperationen mit folgenden Einrichtungen zusammengearbeitet:

- Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft, Institut für Tierzucht: Dr. Kay-Uwe Götz, Dr. Reiner Emmerling, Dr. Christian Edel (Tierauswahl Fleckvieh, methodische Ansätze)
- Helmholtz Zentrum München, Dr. Peter Lichtner (Auswertung Genotypen)
- Iowa State University, Department of Animal Science: Prof. Dr. Jack Dekkers, Prof. Dr. Rohan Fernando (methodische Ansätze)