

Wissenschaftliche Tagung des Dachverbandes Agrarforschung (DAF) e.V.
Braunschweig, 26./27. Oktober 2005

Entwicklungslinien in der quantitativ-genetischen Tierzucht

H.H. Swalve

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

E-Mail: hermann.swalve@landw.uni-halle.de



INSTITUT FÜR TIERZUCHT UND TIERHALTUNG
MIT TIERKLINIK

Definitionen und methodische Highlights

Was ist Quantitative Genetik?

Falconer (1960)

Quantitative genetics is concerned with the inheritance of those differences between individuals that are of degree rather than of kind, quantitative rather than qualitative.

Die Quantitative Genetik befasst sich mit der Vererbung von Unterschieden zwischen Individuen, die ihrem Wesen nach eher graduell als sortenunterschiedlich sind, eben eher quantitativ als qualitativ.

Ronald A. Fisher (1890-1962)

- ❖ Varianzanalyse
- ❖ Maximum Likelihood
- ❖ Schätzung genetischer Parameter

Die Väter der Quantitativen Genetik: Fisher, Haldane, Wright

- ❖ Grundlage der Quantitativen Genetik ist das Infinitesimalmodell
- ❖ Viele (unendlich viele) Gene sind an der Ausprägung von Quantitativen Merkmalen beteiligt
- ❖ Der Phänotyp kann in Genotyp und Umwelt zerlegt werden
- ❖ Der Genotyp kann auch noch weiter unterteilt werden (A, D, E, Interaktionen)

Mendelgenetik - Quantitative Genetik (Falconer, 1960)

Die Quantitative Genetik ist die Erweiterung der Mendelgenetik

Unterschied der Quantitativen Genetik zur Mendelgenetik:

- ❖ Einzelne Individuen sind nicht informativ, die Beobachtungseinheit sind Populationen bzw. Stichproben daraus
- ❖ Es müssen quantitative Messwerte vorliegen

Aus diesen beiden Unterschieden resultieren die Begriffe Populationsgenetik bzw. Quantitative Genetik (auch: Biometrische Genetik), wobei alle drei Begriffe auch gerne synonym benutzt werden

→ *Die babylonische Sprachverwirrung*

Jay L. Lush

Animal Breeding Plans

(Erstausgabe 1939, 3. Auflage: 1945)

→ Die Umsetzung der Theorie der Quantitativen Genetik für die Tierzucht

- Vorausschätzung des Zuchterfolges
- Schätzung der Heritabilität
- Schätzung des Zuchtwertes → Der Selektionsindex
- Die Nachkommenprüfung und andere Informationsquellen
- Methoden der Kreuzungszucht

Der Selektionsindex nach Hazel und Lush (40er Jahre)

Definiere ein Zuchtziel (= Gesamtzuchtwert)

$$T = a_1u_1 + a_2u_2 + \dots a_nu_n$$

(Wobei: a_i = ökonomische Gewichte, u_i = Einzelzuchtwerte)

und versuche diesen Gesamtzuchtwert T mit einem Index I zu schätzen, der alle relevanten Informationen (Informationen zum Zielmerkmal, von Hilfsmerkmalen, von korrelierten Merkmalen, von allen Verwandten des Probanden) berücksichtigt.

$$I = b_1x_1 + b_2x_2 + \dots b_nx_n$$

(Wobei: x_i = Phänotypische Information, b_i = gesuchte Indexgewichte)

Finde die b-Werte so, dass

- ❖ die Korrelation r_{TI} maximiert wird und
- ❖ das Abweichungsquadrat $(T - I)^2$ minimiert wird

Vom Selektionsindex zur BLUP-Zuchtwertschätzung

- ❖ Probleme des Selektionsindex:
 - Keine befriedigende Korrektur systematischer Umwelteinflüsse
 - Mühsame Einbeziehung vieler Informationsquellen (verwandte Tiere)
- ❖ Aber durchaus tauglich bei Prüfung der Probanden in „ordentlichen“ Designs
- ❖ Deshalb auch lange (bis Anfang 90er Jahre) in den verschiedensten Ausformungen zur Zuchtwertschätzung verwendet
- ❖ Immer gut für „quick calculations“

Charles R. Henderson

- ❖ BLUP-Methode (entwickelt eigentlich schon 1950, erst 1972/73 „vernünftig“ publiziert):
Best, linear, unbiased prediction
- ❖ Kann als Generalisierung des Selektionsindex aufgefasst werden
- ❖ Simultane Schätzung von fixen und zufälligen Effekten
- ❖ Berücksichtigung aller verwandten Individuen über Additiv-genetische Verwandtschaftsmatrix; Henderson präsentiert die einfachen Regeln zur direkten Aufstellung der Inversen der Verwandtschaftsmatrix
- ❖ Anfangs kaum verbreitet wegen des hohen Rechenaufwandes

Hendersons Mixed Model Equations

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\mathbf{u} + \mathbf{e}$$

$$\begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{X} & \mathbf{X}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{X} & \mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{Z} + \mathbf{G}^{-1} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{\boldsymbol{\beta}} \\ \hat{\mathbf{u}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{X}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{y} \\ \mathbf{Z}'\mathbf{R}^{-1}\mathbf{y} \end{bmatrix}$$

Wobei:

\mathbf{X} , \mathbf{Z} = Inzidenzmatrizen für fixe und zufällige Effekte

\mathbf{G} = Additiv-genetische Varianz-Kovarianzmatrix (enthält die additiv-genetische Verwandtschaftsmatrix)

\mathbf{R} = Varianz/Kovarianzmatrix der Resteffekte

\mathbf{y} = Vektor der phänotypischen Beobachtungen

\mathbf{u} = Vektor der zu schätzenden Zuchtwerte

$\boldsymbol{\beta}$ = Vektor der zu schätzenden fixen Effekte

Was passierte in der Tierzuchtwissenschaft
und in der Praxis?

Tierzuchtwissenschaft in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts

| | <u>Methoden</u> | <u>Themen</u> |
|------|---|---|
| 60er | Zuchtwertschätzung (ZWS) | Menge |
| 70er | Zuchtplanung, ZWS | Menge |
| 80er | ZWS, VK-Schätzung, Zuchtplanung (Biotech) | Menge + Qualität |
| 90er | Molekulargenetik, Stat. Methoden dazu | Funktionale Merkmale, Genet. Ressourcen |
| 00er | Bioinformatik | Qualität, Lebensmittelsicherheit |

Zuchtmethoden bei Nutztieren

| Tierart | Nachkommen | Generationsintervall | Zucht = Produktionstier | Anpaarung „fruchtbar“ x „produktreich“ | Schlussfolgerung |
|-----------|------------|----------------------|-------------------------|--|---|
| Pferd | Unipar | Sehr lang | Ja | Nein | Reinzucht, Veredlung |
| Milchrind | Unipar | Lang | Ja | Nein | Reinzucht (Einfachkreuzung, Rotation) |
| Schwein | Multipar | Kurz | Nein | Ja | Kreuzung (alle Varianten, auch Reinzucht) |
| Geflügel | Viele Nk | Sehr kurz | Nein | (Ja) | Kreuzung (meist 4 Linien) |

Kann die *Quantitative Genetik* in der
"modernen" Welt der Molekularbiologie bestehen?

-

Gibt es einen Paradigmenwechsel?

Die Suche nach QTL, QTLs in der Selektion

$$P = G + U$$

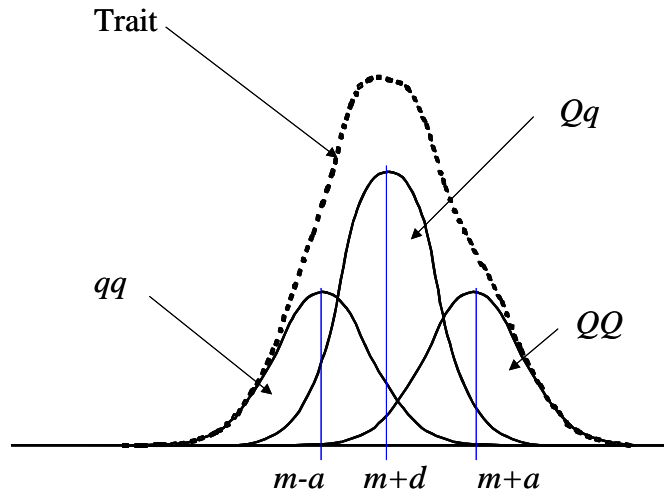
Aufteilung in:

$$P = \Sigma \text{QTL} + PG + U$$

└ = Summe der
Effekte aller
(erkannten) QTL

└ = "Restlicher"
polygener Effekt

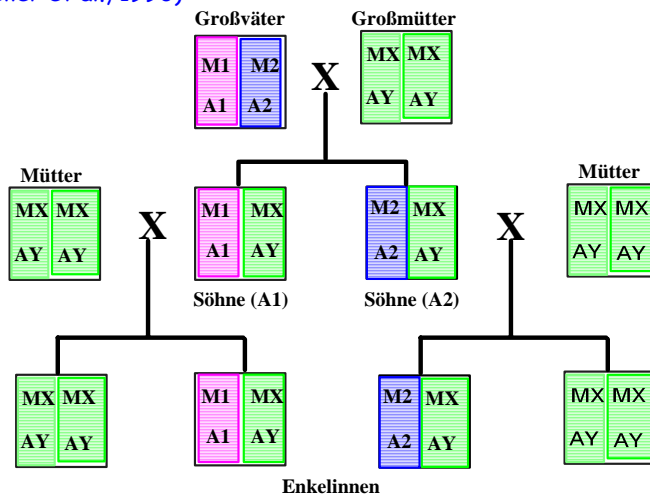
Verteilung der Phänotypen unter der Annahme der Wirkung eines QTL



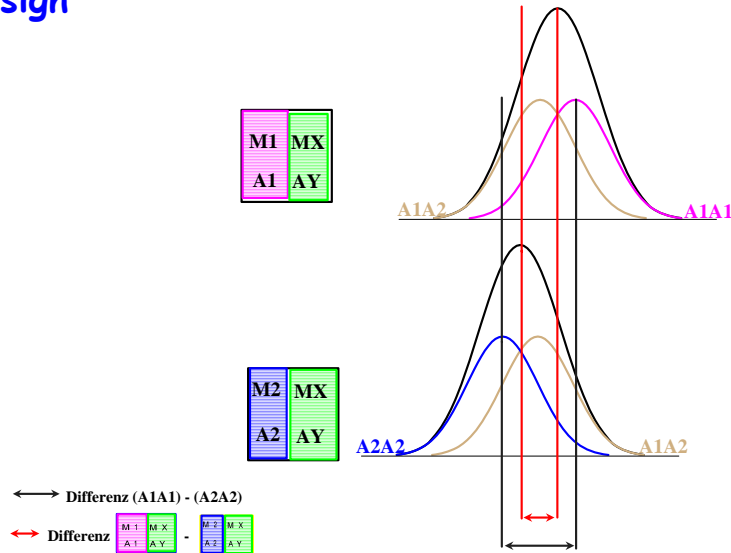
[Fisher, Wright]

Schema des Enkelinnen- (Granddaughter) Designs zur Aufdeckung von QTL-Effekten

(Weller et al., 1990)



Schätzung eines QTL-Effektes im Granddaughter-Design



Berücksichtigung von Markerinformation mittels BLUP

(Fernando und Grossman, 1989, Goddard, 1992; Arendonk et al., 1994, Meuwissen und Goddard, 1996)

$$y = X\beta + Zu + ZQq + e$$

$$\begin{bmatrix} X'X & X'Z & X'ZQ \\ Z'X & Z'Z + A^{-1}\lambda & Z'ZQ \\ Q'Z'X & Q'Z'Z & Q'Z'ZQ + G^{-1}\alpha \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \hat{b} \\ \hat{u} \\ \hat{q} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X'y \\ Z'y \\ Q'Z'y \end{bmatrix}$$

Wobei:

G = Gametische Verwandtschaftsmatrix (Schätzung der Übertragungswahrscheinlichkeit für ein bestimmtes QTL-Allel wird benötigt)

q = Vektor der Alleleffekte für QTL

→ Die BLUP-Methode zeigt, dass der Übergang in die Neuzeit der molekularen Tierzucht kein Problem für sie darstellt!

Schlußfolgerungen

Welche *Genetik* ist in Zukunft wichtig?

- ❖ Mendelgenetik, Populationsgenetik, Quantitative Genetik, Molekulargenetik ?
- ❖ Es gibt nur eine Genetik mit dem einfachen Theorem, dass Erbinformation auf der DNA zu finden ist
- ❖ Die Klammer um alle Teilgebiete ist die Biometrische Genetik, heute auch erweitert als Bioinformatik bezeichnet

Diese Erkenntnis setzt sich auch langsam durch ...

You say genomics, I say genetics ...

(Kommentarartikel in Nature, 20.10.2005)

- ❖ ... the distinction between geneticists and genomicists remains fuzzy and perhaps artificial ...
- ❖ ... the challenge when sequencing and assembling ends is the same: how to extract the most useful information from the data.

... und zur Ausbildung neuer Absolventen:

- ❖ Classical and molecular genetics are still part of the training, but it is hard to believe that anyone with a PhD in genetics nowadays would not also have a background in bioinformatics.

Genetisch-statistische Methoden: Aktuelle und vor uns liegenden Aufgaben (1)

- ❖ Heteroskedastische Modelle
- ❖ Modellansätze für Gesundheitsdaten
- ❖ Longitudinaldaten
- ❖ Komplexe multivariate Modelle zur Zuchtwertschätzung aufgrund diversifizierter Leistungsprüfung
- ❖ Komplexe multivariate Modelle zur Zuchtwertschätzung für mehrere QTL (direkt identifiziert → GAS; Marker gestützt → MAS) und komplexe Zuchtziele

Genetisch-statistische Methoden: Aktuelle und vor uns liegenden Aufgaben (2)

- ❖ **Integration der "bisherigen" Bioinformatik und der "bisherigen" Biometrischen Genetik**

Beispiel QTL-Suche:

- **Genome-Scan-Daten (Marker, GDD, etc.)**
- **Kandidatengenansatz**
- **Komparative Genetik**
- **Genexpressionsdaten (Microarray, RT-PCR)**
- **Proteomics**

- ❖ **Bio-ökonomische Modelle zur Ableitung von Wirtschaftlichkeitskoeffizienten
(Lush: Animal Breeding is Business)**