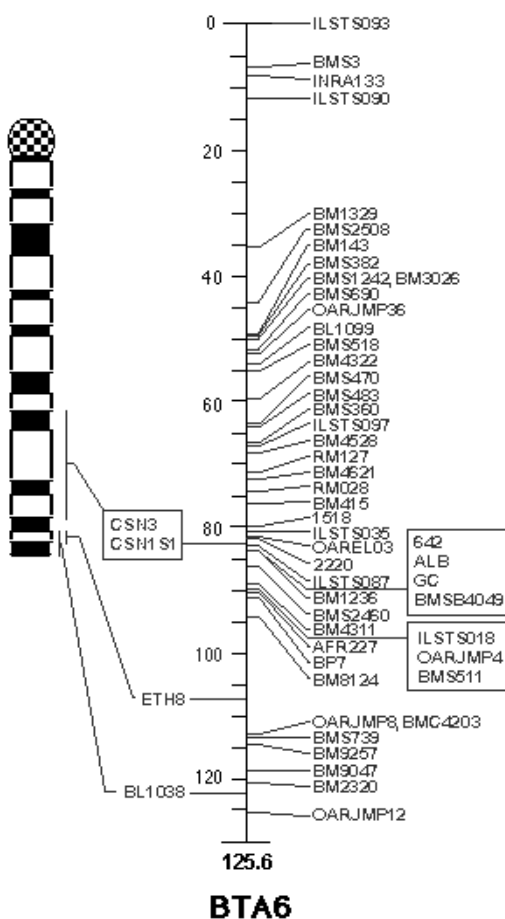




Genomanalyse und markergestützte Selektion

Seminar des genetischen
Ausschusses der ZAR
Geinberg, 2001



**Zentrale Arbeitsgemeinschaft
österreichischer Rinderzüchter**

A-1200 Wien, Universumstraße 33/8

Tel. +43(0) 1/334 17 21-0, Fax +43(0) 1/334 17 13

e-mail: info@zar.at, homepage: www.zar.at

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Autoren	2
<i>Dr. Roswitha Baumung:</i>	
Grundsätze der Genomanalyse - Genkartierung und Hauptgensuche	3
<i>Dr. Norbert Reinsch:</i>	
Genomanalyseprojekt der ARGE Deutscher Rinderzüchter	9
<i>Dr. Jürg Moll:</i>	
Genomanalyseprojekt der Schweizer Rinderzuchtverbände	11
<i>Dr. Alfons Willam:</i>	
Markergestützte Selektion in Rinderzuchtprogrammen	16
<i>Dr. Christian Fürst:</i>	
Einbeziehung von Einzelgeninformationen in die Zuchtwertschätzung	23
<i>Dr. Kay-Uwe Götz:</i>	
Logistische Voraussetzungen für die Umsetzung der markergestützten Selektion	29

Verzeichnis der Referenten

- Dr. Roswitha Baumung*** Universität für Bodenkultur
Institut für Nutztierwissenschaften
Gregor Mendel-Straße 33
1180 Wien
e-mail: baumung@edv1.boku.ac.at
- Dr. Christian Fürst*** Zentrale Arbeitsgemeinschaft österreichischer
Rinderzüchter (ZAR)
Universumstraße 33/8
1200 Wien
e-mail: fuerst@zar.at
- Dr. Kay-Uwe Götz*** Bayerische Landesanstalt für Tierzucht Grub
Abt. Tiergenetik und Datenverarbeitung
Prof. Dürrwaechter-Platz 1
85586 Poing
e-mail: kgoetz@blt.bayern.de
- Dr. Jürg Moll*** Schweizer Braunviehzuchtverband
Fachbereich Tiermanagement
Chamerstraße 56
6300 Zug
e-mail: juerg.moll@braunvieh.ch
- Dr. Norbert Reinsch*** Christian-Albrechts-Universität
Institut für Tierzucht und Tierhaltung
Olshausenstraße 40
24098 Kiel
e-mail: nreinsch@tierzucht.uni-kiel.de
- Univ.-Prof. Dr. Johann Sölkner*** Universität für Bodenkultur
Institut für Nutztierwissenschaften
Gregor Mendel-Straße 33
1180 Wien
e-mail: soelkner@edv1.boku.ac.at
- Dr. Alfons Willam*** Universität für Bodenkultur
Institut für Nutztierwissenschaften
Gregor Mendel-Straße 33
1180 Wien
e-mail: willam@edv1.boku.ac.at

Grundsätze der Genomanalyse – Genkartierung und Hauptgensuche

Roswitha Baumung

1. Einleitung

Bislang mussten Tierzüchter aufgrund der beobachtbaren Leistung (des Phänotyps) Rückschlüsse auf die zugrundeliegende genetische Ausstattung von Tieren ziehen. Die Entwicklungen auf dem Gebiet der Molekulargenetik ermöglichen uns heute jedoch einen gewissen Einblick in das Genom (Erbgut) von Lebewesen. Das Ziel der Tierzucht besteht darin über eine Veränderung der genetischen Veranlagung der Tiere ihre Leistungen zu verbessern. Es stellt sich die Frage, ob und wie die neuen molekulargenetischen Erkenntnisse zu diesem Zweck in der Tierzucht Verwendung finden können. Dazu ist es notwendig den Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp besser zu verstehen.

2. Grundlegende Begriffe

Biochemisch gesehen besteht das Erbmateriale aus DNS (Desoxyribonukleinsäure). Bestimmte Abschnitte auf der DNS enthalten den Code für Proteine und spezielle Enzyme, diese Abschnitte werden als Gene bezeichnet. Der Ort auf der DNS, an dem sich ein Gen befindet ist ein sogenannter Locus. An jedem Locus befinden sich 2 Gene, die von Vater und Mutter des Tieres stammen. Alle Gene an verschiedenen Loci, die von einem Elterntier stammen, werden als Haplotyp bezeichnet. Somit hat jedes Tier einen mütterlichen und einen väterlichen Haplotyp. In einer Population ist es möglich, dass es verschiedene Typen von Genen pro Locus gibt, diese alternativen Gene werden Allele genannt. Ein Tier, das an einem Locus zwei gleiche Allele trägt (M_1M_1) wird als homozygot für diesen Locus bezeichnet, trägt es zwei verschiedene Allele (M_1M_2), ist es heterozygot. Die Kombination der Allele, die ein Tier trägt, machen nun seinen Genotyp aus.

3. Genetische Modelle und Quantitative Merkmale

Wir wissen, dass der Genotyp den Phänotyp eines Lebewesens in unterschiedlicher Weise beeinflussen kann. So können die Allele von ausschließlich einem Locus den Phänotyp des Tieres bestimmen, dies ist zum Beispiel bei der Erbkrankheit Weaver der Fall. Für Farbe und Farbverteilung (Scheckung) beim Rind sind jedoch mehrere Loci verantwortlich. In der Regel wird das äußere Erscheinungsbild nicht ausschließlich von den Genen, sondern auch von den Umwelteinflüssen, denen ein Lebewesen ausgesetzt ist, bestimmt. So spielen für die meisten tierzüchterisch interessanten Merkmale eine Vielzahl von Loci und die Umwelt eine Rolle. Solche Merkmale werden als quantitative Merkmale bezeichnet. Zu diesen gehören beim Rind die Leistungsmerkmale Milch-, Fett- und Eiweißmenge aber auch Fleischleistungsmerkmale wie

Tageszunahmen. Auch bei den Fitnessmerkmalen ist von einer gemeinsamen Beeinflussung durch mehrere Loci und die Umwelt auszugehen. Wie viele Loci insgesamt an einem derartigen Merkmal beteiligt sind, ist uns nicht bekannt. Im Allgemeinen lässt sich der Phänotyp (P) eines Tieres als Funktion seines speziellen Genotyps (G) und der komplexen Umwelteinflüsse (U) darstellen.

$$P=G+U$$

Der Genotyp (G) wird in der klassischen Tierzucht über das sogenannte infinitesimale Modell dargestellt, bei dem man davon ausgeht, dass G aus einer unendlichen Anzahl von Loci besteht, wobei jeder Locus einen unendlich kleinen Effekt auf die Ausprägung des Merkmales hat. Dies ist mit Sicherheit eine starke Vereinfachung der Wirklichkeit. Als Basis für die Zuchtwertschätzung hat sich dieses genetische Modell jedoch sehr gut bewährt. Die moderne Molekulargenetik ermöglicht heute aber das Auffinden von einzelnen Loci, die sehr wohl einen messbaren Einfluss auf ein Merkmal haben. Ein derartiger Locus wird als Quantitative Trait Locus (QTL) und die entsprechenden Gene an diesem Locus als Hauptgene bezeichnet. Tabelle 1 zeigt Beispiele für Merkmale, wo derartige Gene gefunden werden konnten.

Tabelle 1: Beispiele für Hauptgene

Art	Merkmal	Gen
Geflügel	Körpergröße	Dwarf
Schwein	Sress-Syndrom, Magerfleischanteil	MHS
Rind	Muskelhypertrophie (Doppellender)	Double muscling
Schaf	Fruchtbarkeit	Booroola F
Mensch	Cholesterolspiegel	Apo E

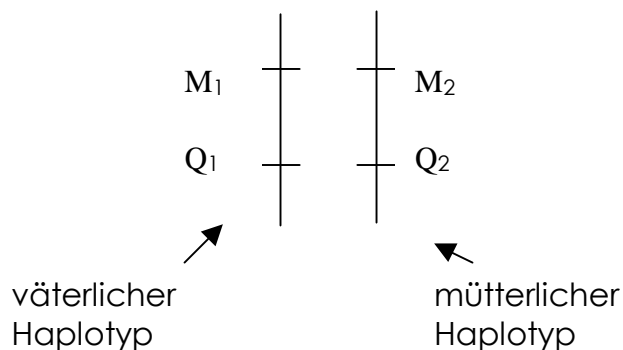
4. Genetische Marker, Kopplung und Rekombination

Ist bekannt, dass es einzelne QTLs für ein Merkmal gibt, muss geklärt werden wie groß der Effekt des QTLs auf das Merkmal ist und wo sich dieser Locus im Genom befindet. Im optimalen Fall kann der Genotyp am QTL ermittelt werden, zumeist sind jedoch nur die Genotypen von gekoppelten Markern eruierbar.

Was ist unter einem Marker zu verstehen? Wir können Marker als Markierung oder Hinweis für das Vorhandensein bestimmter Gene sehen. So lassen phänotypische Marker, wie etwa die Fellfarbe, Hornlosigkeit oder auch die Blutgruppe eines Tieres Rückschlüsse auf den zugrundeliegenden Genotyp zu. Heute gibt es neben diesen phänotypischen Markern auch sogenannte genetische Marker, direkt auf der Ebene der DNS. Derartige Marker können über molekulargenetische Methoden sichtbar gemacht werden. Sie sind in der Regel hoch polymorph, d.h. es gibt viele verschiedene Allele in der Population. Zumeist sind solche Markerallele nicht direkt an der Ausprägung eines Merkmales beteiligt, dennoch können Markerallele einen Hinweis auf das Vorhandensein von Hauptgenen geben, wenn sich der Markerlocus in räumliche Nähe zum QTL befindet.

Betrachten wir bei einem Individuum zwei Loci (M und Q), mit dem Genotyp M_1M_2 und Q_1Q_2 . Wird das Allel M_1 gehäuft gemeinsam mit dem Allel Q_2 vererbt, sprechen wir von einer Kopplung. Die Allele der beiden Loci werden nicht unabhängig voneinander an die Nachkommen vererbt. Eine gewisse Abhängigkeit tritt immer dann auf, wenn die beiden Loci auf demselben Chromosom liegen. Das Wissen über den Genotyp an den beiden Loci reicht noch nicht für eine Aussage aus, welches Allel des einen Locus mit welchem Allel des anderen Locus gekoppelt ist. Hierzu müssen Informationen über den Haplotyp vorliegen. Abbildung 1 zeigt eine Situation, in der wir Kenntnis darüber haben, welche Allele auf dem väterlichen und welche Allele auf dem mütterlichen Chromosom liegen. Die Kopplungsphase ist bekannt, d.h. wir wissen, dass das Allel M_1 mit dem Allel Q_1 verbunden ist und das Allel M_2 mit dem Allel Q_2 .

Abbildung 1: Beispiel für Genotyp $M_1M_2Q_1Q_2$ mit Kopplung zwischen Allel M_1 und Q_1 sowie M_2 und Q_2



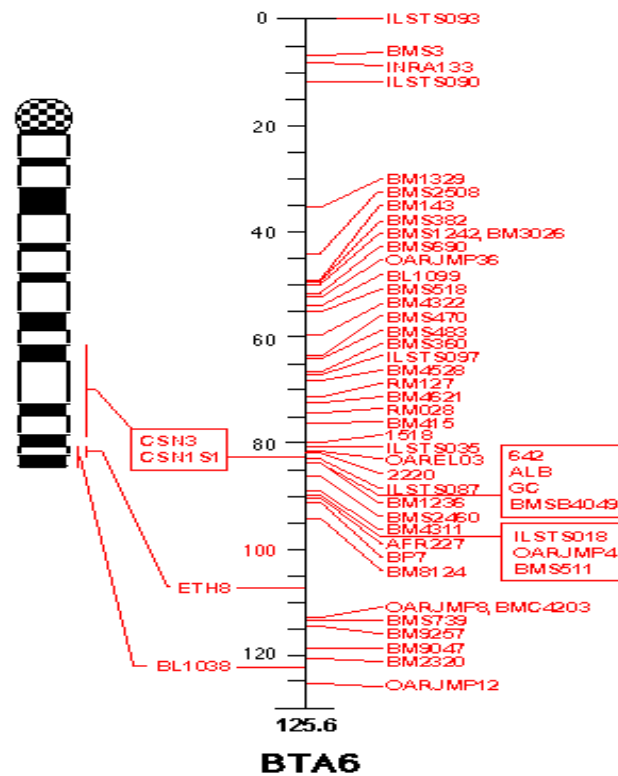
Bei der Bildung der Geschlechtszellen (Ei- bzw. Spermazellen) kann es jedoch zu einem Austausch der Allele von väterlichem und mütterlichem Chromosom kommen, sodass z.B. das Allel M_1 gemeinsam mit Q_2 vererbt wird. Dieser Zufallsprozess wird als Rekombination bezeichnet. Je weiter die betreffenden Loci auf einem Chromosom voneinander entfernt sind, umso wahrscheinlicher ist das Auftreten eines derartigen Rekombinationsereignisses. Der Zusammenhang zwischen der Distanz der Loci und dem Auftreten von Rekombinationsereignissen wird zur Erstellung von Genkarten ausgenutzt, die uns Informationen über die Reihenfolge der Loci am Chromosom liefern (Abbildung 2). Ist nun ein Markerlocus in der Nähe eines QTLs kann mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit von einem bekannten Markerallel auf das unbekannte Allel am QTL geschlossen werden.

5. Auffinden von Hauptgenen

Prinzipiell gibt es Methoden, die es uns erlauben, Hauptgene ohne molekulargenetische Information zu entdecken (Bovenhuis et al. 1997). Als Informationsquelle werden hier die phänotypischen Informationen von verwandten Tieren herangezogen. Mit Hilfe komplexer statistischer Verfahren wird das Vererbungsmodell, das am besten zur Beschreibung der Daten passt, gesucht.

Methoden bei denen neben der phänotypischen auch molekulargenetische Information berücksichtigt wird, kann man unter dem Begriff Kopplungsanalyse zusammenfassen. Bezüglich der genetischen Information ist zwischen dem Kandidatengenansatz und der klassischen Kopplungsanalyse zu unterscheiden.

Abbildung 2: Genkarte für das Chromosom 6 beim Rind



5.1 Kandidatengenansatz

Ein Gen von dem bekannt ist, dass es einen Effekt auf das biologische System hat, das vermutlich mit dem Leistungsmerkmal in Zusammenhang steht, wird als Kandidatengen bezeichnet (Kinghorn, 2000). Vorwissen über die Position solcher Gene liegt oft über die dichten Genkarten anderer Säugetierspezies (Maus und Mensch) vor. Nach der Genotypisierung solcher Markergene kann der direkte Zusammenhang zwischen phänotypischer Leistung und Markergenotyp untersucht werden (direkter Marker). Bisher sind allerdings nur wenige direkte Marker für wirtschaftlich bedeutende Merkmale bekannt. Ein Beispiel ist das „MHS-Gen“ beim Schwein, das als Marker für die Stressempfindlichkeit gilt. Beim Rind wurde das „Doppellender-Gen“, das zu Muskelhypertrophie (z.B. beim Weißblauen Belgier) führt, entdeckt (siehe Tabelle 1).

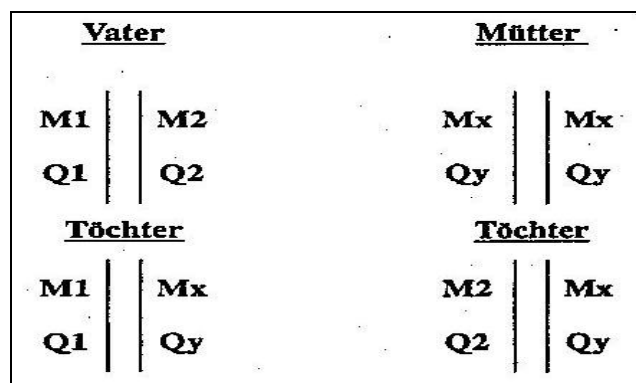
5.2 Klassische Kopplungsanalyse

Die klassische Kopplungsanalyse dient dazu Markerloci zu identifizieren, die mit einem QTL gekoppelt sind. Hierbei handelt es sich um indirekte Marker, die einen Rückschluss auf den QTL-Genotyp erlauben. Voraussetzung für die klassische Kopplungsanalyse ist das Vorhandensein einer Genkarte, die die Information über die relativen Positionen potentieller Marker liefert. Man wählt eine große Zahl gleichmäßig über das Genom verteilter Markerloci

aus, die bei bestimmten Tieren untersucht werden sollen. Welche Tiere genotypisiert werden müssen, hängt vom Versuchsdesign ab. Generell kann bei einzelnen unverwandten Tieren keine Aussage darüber getroffen werden, welche Markerallele mit Allelen am QTL gekoppelt sind. Im folgenden sollen einige Verwandtschaftsstrukturen vorgestellt werden, die sich für das Auffinden von QTLs eignen.

Um Rückschlüsse auf den Zusammenhang von Markergenen mit QTLs zu bekommen, können zum Beispiel die Markergenotypen eines Stieres und seiner Töchter analysiert werden. Anschließend werden die Töchter entsprechend ihrer Markerallele gruppiert und ihre Leistungen gemessen. Damit eine Gruppierung der Töchter überhaupt möglich ist, muss der Stier am Markerlocus heterozygot sein (M_1M_2). Zum Auffinden QTL-bedingter Leistungsunterschiede muss auch am QTL Heterozygotie (Q_1Q_2) vorliegen. Zeigen nun die Töchtergruppen im Mittel deutlich unterschiedliche Leistungen, ist dies ein Hinweis darauf, dass ein gekoppelter QTL in der Nähe des Markers liegt. Ein derartiges Versuchsdesign wird als Töchter-Design bezeichnet. Abbildung 3 zeigt ein solches Design. Die Aussagekraft des Töchter-Designs ist umso größer, je näher der Markerlocus beim QTL liegt, da dadurch die Wahrscheinlichkeit einer Rekombination geringer wird. Gehen wir im Beispiel in Abbildung 3 davon aus, dass Q_1 ein erwünschtes Hauptgen ist. Finden wir bei einem Nachkommen dieses Stieres am Markerlocus das Allel M_1 , schließen wir, dass am QTL das gewünschte Allel Q_1 vorliegt. Hat jedoch ein Rekombinationsereignis stattgefunden, trägt dieses Tier zwar das Markerallel M_1 aber am QTL das „unerwünschte“ Allel Q_2 .

Abbildung 3: Töchter-Design



Der große Nachteil des Töchter-Designs besteht vor allem darin, dass eine sehr große Anzahl an Töchtern typisiert werden muss, um einen QTL auffinden zu können. Erschwerend für die Probenahme wirkt sich die Tatsache aus, dass diese Tiere in der Praxis über viele Betriebe verteilt sind.

Aus diesem Grund haben Weller et al. (1990) das Enkelinnen-Design vorgeschlagen, in dem heterozygote Stiere und ihre Söhne typisiert werden. Die Söhne werden anhand der Markerallele, die sie von ihrem Vater erhalten haben, in Gruppen eingeteilt. Die Leistungen werden erst an den Nachkommen der so gruppierten Stiere ermittelt. Die Probenahme ist leichter als beim Töchter-Design, da die zu typisierenden Stiere über vergleichsweise wenige Besamungsstationen verteilt sind.

Ein weitere relativ kostengünstige Methode ist das selektive DNS-Pooling, bei dem vom Töchter-Design ausgegangen wird. Es muss zu Beginn festgelegt werden für welches

Leistungsmerkmal ein QTL gesucht wird. Im Hinblick auf dieses Merkmal wird dann ein kleiner Prozentsatz der allerbesten und der schlechtesten Töchter für die molekulargenetische Untersuchung ausgewählt. Die DNS dieser beiden Töchtergruppen wird jeweils gemeinsam analysiert. Als Hinweis auf Kopplung wird die unterschiedliche Häufigkeit der Markerallele in den beiden Leistungsgruppen herangezogen.

Für die klassische Kopplungsanalyse gilt grundsätzlich, dass die Ergebnisse rein familienspezifisch sind. Es ist durchaus möglich, dass in einer anderen Familie das gewünschte Allel am QTL mit einem anderen Markerallel gekoppelt ist!

Ein großes Problem bei der Verwendung gekoppelter Marker besteht darin, dass die Distanz zwischen Markerloci und QTL relativ groß ist und folglich mit dem Auftreten von Rekombinationsereignissen gerechnet werden muss. Das bedeutet, dass der Rückschluss von einem Markerallel auf ein bestimmtes Allel am QTL immer mit Unsicherheit behaftet ist.

6. Verwendung molekulargenetischer Information in der Tierzucht

Verständlicherweise ist der Wunsch groß, Erkenntnisse aus der Molekulargenetik in der modernen Tierzucht zu nutzen. Wir sprechen dann von markergestützter Selektion. Hierbei können molekulargenetische Informationen zur Vorselektion von Tieren Verwendung finden oder aber als zusätzliche Informationsquelle in die Zuchtwertschätzung einbezogen werden.

Generell bleibt anzumerken, dass in jedem Fall der Nutzen einer markergestützten Selektion den Kosten gegenübergestellt werden sollte.

7. Verwendete Literatur

Bovenhuis, H., van Arendonk, J.A.M., Davis, G., Elsen, J.M., Haley, C.S., Hill, W.G., Baret, P.V., Hetzel, D.J.S., Nicholas, F.W., 1997: Detection and mapping of quantitative trait loci in farm animals. *Liv. Prod. Sci.* 52:135-144.

Kinghorn, B., 2000: Positional cloning, candidate genes, synteny/comparative mapping. In: Kursunterlagen zum Kurs: Identifying and incorporating genetic markers and major genes in animal breeding programs. Gehalten von Kinghorn B. und Van der Werf, J. in Belo Horizonte –Brasilien, 31.5.2000-5.6.2000.

Weller, J.I., Kashi, Y., Soller, M., 1990: Power of daughter and granddaughter designs for determining linkage between marker loci and quantitative trait loci in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 73:2525-2537.

Genomanalyseprojekt der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Rinderzüchter (ADR)

Norbert Reinsch

1. Organisation und Ziele

Ähnlich wie in anderen Ländern wurde für die Rinderpopulationen in Deutschland ein Genomanalyseprojekt aufgelegt. Beteiligte Organisationen waren die Arbeitsgemeinschaft deutscher Rinderzüchter (ADR), die Tierzuchtinstitute der Universitäten Gießen, München (LMU) und Kiel, die Abteilung Molekularbiologie des Forschungsinstitutes für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere (FBN) in Dummerstorf und die Rechenstellen in Grub (BLT) und Verden (VIT). Hauptsächliches Ziel war es, Chromosomenabschnitte zu finden, die Gene für quantitative Merkmale (engl. QTL, quantitative trait loci) tragen.

2. Durchführung

Als Vorgehensweise konnte wegen der ausreichenden Populationsgröße und der genügend großen Anzahl von Testbullen pro Jahr ein Enkelinnen-Ansatz (granddaughter-design) gewählt werden. Hierzu wurden zwanzig väterliche Halbgeschwisterfamilien ausgewählt. Jede dieser Familien besteht aus einem Bullenvater und einer größeren Anzahl von Söhnen. Als Merkmalswert wurde jedem Sohn die durchschnittliche Leistung seiner Nachkommen zugeordnet. Die Schwarzbunten stellten mit 16 typisierten Familien den größten Anteil, außerdem waren drei Fleckvieh- und eine Braunviehfamilie vertreten. Von insgesamt ca. 1500 Söhnen wurden Spermaportionen von den jeweiligen Besamungsstationen eingesandt und daraus DNA extrahiert. Aus Kosten- und Zeitgründen wurden davon nur ca. 1100 Söhne ausgewählt und dann für insgesamt 240 Marker typisiert. Bei diesen Markern handelte es sich mit wenigen Ausnahmen um Mikrosatelliten. Soweit möglich, wurden auch die Blutgruppendaten aus der Abstammungskontrolle mit einbezogen. Die Markergenotypen wurden aus allen vier beteiligten Labors in eine gemeinsame Datenbank übertragen und auf Plausibilität geprüft.

Im ersten Schritt der Analyse wurden die Abstände zwischen den Markern berechnet und ihre relative Lage zueinander in Form von genetischen Karten für alle Chromosomen zusammengefaßt. Diese Karten waren Grundlage für die anschließende Auswertung mit einem Multimarker-Regressionsansatz. Hierfür wird angenommen, daß der Vater einer Halbgeschwistergruppe heterozygot Qq für einen gedachten QTL ist. Für jeden Sohn wird dann aus seinen Markerdaten und denen seines Vaters berechnet, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Sohn ein väterliches Q -Allel erhalten hat. Die Regression vom Merkmalswert auf diese Wahrscheinlichkeit liefert dann einen Schätzwert für den QTL-Effekt, d.h. für den Unterschied zwischen den Söhnen mit einem väterlichen Q - und Söhnen mit einem väterlichen q -Allel. Die gedachte Lage des QTL wurde in Abständen von einem centiMorgan über alle von Markern abgedeckten Positionen im Genom verschoben und an jeder dieser Positionen von neuem ausgeführt. Für jedes Merkmal ergaben sich so insgesamt rund 3000 Regressionsanalysen.

Für die Durchführung von Signifikanztests wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten mit Hilfe von Permutationstests berechnet. Hierzu wurden eine größere Anzahl (zehntausend) Datensätze erzeugt, in denen kein echter Zusammenhang zwischen Markern und Merkmalsausprägung besteht, aber die mittlere Leistung jeder Familie und die Streuung der Leistungen innerhalb einer Familie unverändert bleibt. Dies erreicht man durch zufälliges Vertauschen von Merkmalswerten innerhalb einer Familie. Die Analyse dieser zehntausend „künstlichen“ Datensätze zeigt dann, wie häufig ein vorgegebener Wert der Teststatistik überschritten wird, ohne daß tatsächlich ein mit den Markern gekoppelter QTL vorhanden ist oder, anders ausgedrückt, wie groß die Wahrscheinlichkeit für ein falsch positives Ergebnis (Fehler erster Art) ist. Für jedes Merkmal wurden also für die Ermittlung der Irrtumswahrscheinlichkeiten zusätzlich je dreißig Millionen Regressionsanalysen berechnet.

3. Ergebnisse

Neben einer Reihe von QTL mit geringer Irrtumswahrscheinlichkeit (genomweite Signifikanz) konnte eine größere Anzahl von QTL mit etwas höherer Irrtumswahrscheinlichkeit (chromosomenweite Signifikanz) gefunden werden. Hervorzuheben sind vor allem starke QTL-Effekte für die Milchleistungsmerkmale auf Chromosom 14, die auch in anderen QTL-Experimenten gefunden wurden. Außerdem konnten QTL Effekte für einige Exterieurmerkmale bei Schwarzbunten auf Chromosom 6 lokalisiert werden. Besonderes Interesse von Züchterseite findet ein QTL für das Merkmal Zellzahl auf Chromosom 18. Wirtschaftlich vermutlich weniger bedeutend sind QTL für den Anteil weißer Farbe bei den gescheckten Rassen Schwarzbunt und Fleckvieh auf Chromosom 6 sowie für die Häufigkeit von Augenringen beim Fleckvieh, ebenfalls auf Chromosom 6.

Gleichsam als „Nebenprodukt“ ergaben sich zusätzlich Erkenntnisse über die Eignung verschiedener getesteter Marker, d.h. über die Anzahl und Häufigkeit der Allele, das Vorkommen sogenannter (nicht nachweisbarer) Nullallele und die Handhabbarkeit der Marker im Labor. Auch in der Verarbeitung von Markerdaten konnten wertvolle Erfahrungen gesammelt werden. Insbesondere wurde die Empfehlung abgeleitet, in Zukunft alle Genotypisierungsdaten aus Abstammungskontrolle, Erbfehlerdiagnosen und zukünftigen QTL-Typisierungen für jede Rasse in einer einheitlichen Datenbank zusammenzufassen um eine systematische Nutzung zu ermöglichen.

Inzwischen wurde der Teilnehmerkreis um den Lehrstuhl für Tierzucht der TU-München erweitert und mit der zweiten Phase des ADR-Genomanalyseprojektes (ADRII) begonnen. Diese zweite Phase widmet sich vor allem der Bestätigung von Ergebnissen aus Phase I und der genaueren Bestimmung der Lage einiger QTL (Feinkartierung). Außerdem stehen Arbeiten zur Vorbereitung der Praxiseinführung einer markergestützten Selektion auf dem Arbeitsplan (Markerdatenbanken, markergestützte Zuchtwertschätzung). Die bisher erzielten Ergebnisse werden jetzt von den Zuchtorganisationen aufgenommen und die praktischen Umsetzungsmöglichkeiten geprüft.

Eine **Literaturliste** kann vom Autor angefordert werden (nreinsch@tierzucht.uni-kiel.de).

Genomanalyseprojekt der Schweizer Rinderzuchtverbände

Jürg Moll und Christian Stricker

1. Einleitung

Im Jahr 1998 hat die Arbeitsgruppe Forschung und Entwicklung (F&E) der Arbeitsgemeinschaft Schweizerischer Rinderzüchter eine Vorstudie in Auftrag gegeben, die sich unter anderem mit Strategien zur effizienten Genomanalyse für wirtschaftlich wichtige Leistungseigenschaften beim Rind befasst hat (Simianer, 1998). Basierend auf dieser Studie wurde eine Projektausschreibung formuliert, um QTL für Milchmerkmale zu verifizieren. Mit der Projektausarbeitung, -betreuung und -auswertung wurde die Firma applied genetics network (Simianer/Stricker) betraut.

Beim vorliegenden Projekt handelt es sich um ein Daughter Design zur Verifikation von Chromosomenregionen, die in früheren wissenschaftlichen Untersuchungen bereits Hinweise auf QTL für Milchmengenmerkmale gezeigt haben. Dadurch ist die Auswertung via Daughterd designs sinnvoll und mit weniger stringenten Irrtumswahrscheinlichkeiten möglich (vgl. auch Vorstudie Simianer, 1998). Um optimale Kosteneffizienz zu erreichen, wird mit selektivem Typisieren und der Analyse von DNA-Mischproben gearbeitet und in den bezeichneten Chromosomenregionen zuerst grob nach QTL für Milchmengenmerkmale gesucht. Ergeben sich Hinweise auf QTL werden in den betreffenden Nachkommenschaften Einzeltypisierungen durchgeführt, um den QTL zu bestätigen und allfällige Unsicherheiten in der Herstellung und Analyse von DNA-Mischproben ausschliessen zu können.

Das Projekt gliedert sich in fünf Teile:

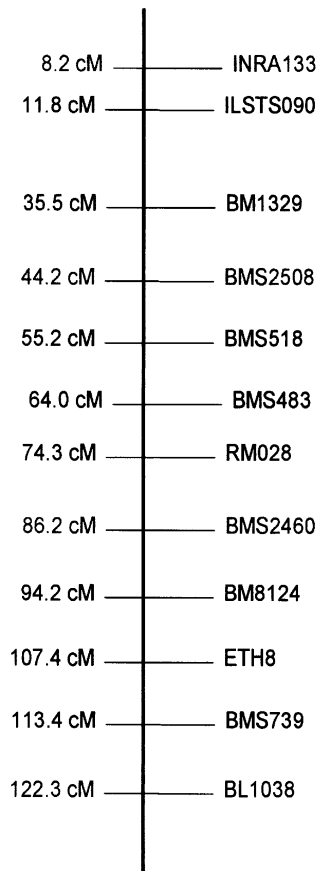
- Auswahl der Chromosomenregionen und Mikrosatellitenmarker
- Auswahl und Typisierungen Bullen
- Selektive Auswahl der Töchtergruppen, Erstellung und Analyse von DNA-Mischproben
- Einzeltypisierung für interessante Chromosomenregionen
- Implementation ins Zuchtprogramm

2. Auswahl der Chromosomenregionen und Mikrosatellitenmarker

Das Projekt konzentriert sich auf die wirtschaftlich wichtigen Merkmale Milch-, Fett- und Eiweissmenge. In den Untersuchungen von Spelman et al. (1996), Boichard et al. (1997), Coppieters et al. (1998) Zhang et al. (1998), Kühn et al. (1999), Velmala et al. (1999), Riquet et al. (1999), Heyen et al. (1999) und Arranz et al. (1998) ergaben sich auf Chromosom 6 in der Region 0-125 cM, auf Chromosom 14 in der Region 0-25 cM und auf Chromosom 20 in der Region 0-60 cM Hinweise auf QTL für diese Merkmale. Die im Projekt verwendeten Marker sind in Abbildung 1 wiedergegeben.

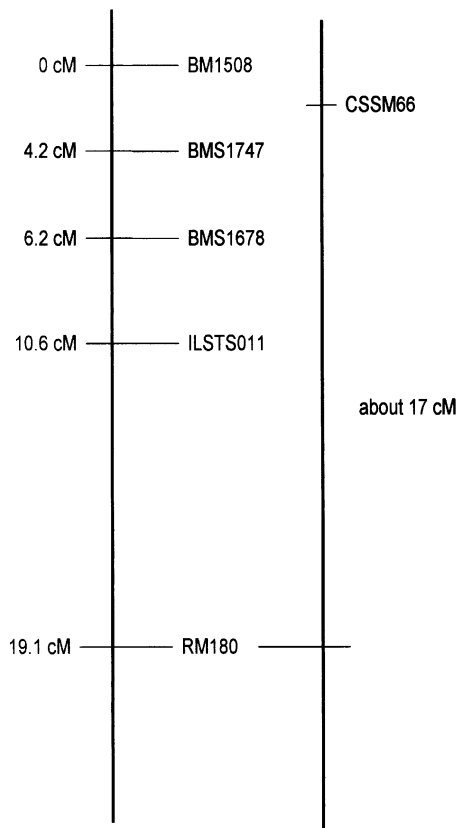
ILSTS093 → 0 cM, USDA

selected markers



BM1508 → 0 cM, USDA

selected markers



BM3517 → 0 cM, USDA

selected markers

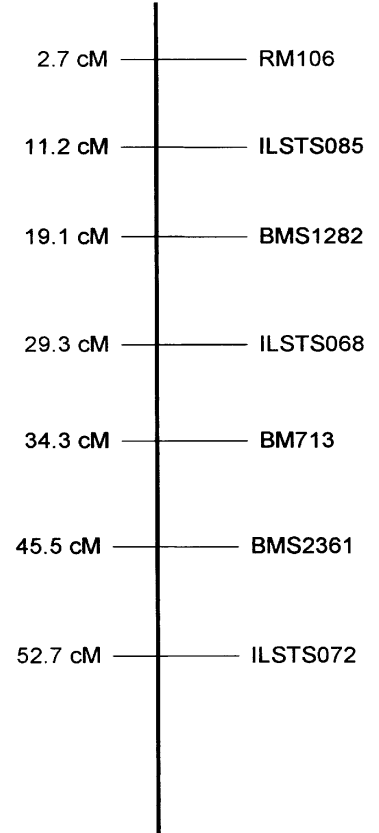


Abbildung 1: Verwendete Marker auf den Chromosomen 6, 14 und 20 (von links)

3. Auswahl und Typisierungen Bullen

Gemäss der Vorstudie Simianer (1998) sind zur Erreichung von 60% Power bei 5% Irrtumswahrscheinlichkeit im Daughter Design 150 Töchter pro Bulle notwendig. Dabei wird von einem additiven Effekt am QTL von 0.5 phänotypischen Standardabweichungen, mittlerer Genfrequenz sowie selektivem Typisieren der 20% besten und schlechtesten Nachkommen eines Bullen ausgegangen.

Aufgrund der Anforderungen bezüglich Töchterzahl aus der Powerabschätzung wurden schliesslich 131 männliche Tiere (Bullen) der drei Schweizer Rinderrassen einzeln an den in Abbildung 1 aufgeführten 24 Markern typisiert. Dies erforderte die DNA-Aufbereitung aus Spermaproben von total 131 Bullen und ergab $131 \times 24 = 3'144$ Genotypen. Aufgrund von Schwierigkeiten mit der Typisierung von einzelnen Markern wurden die meisten Tiere mehrfach typisiert, bzw. deren DNA nach verschiedenen Protokollen aufgearbeitet. Es zeigte sich, dass die Typisierung von Mikrosatellitenmarkern heute noch keine Routineangelegenheit ist. Zudem sind

die Angaben zu spezifischen Markern in den Datenbanken (z.B. USDA: <http://sol.marc.usda.gov/>) zum Teil fehlerhaft bzw. mussten optimiert werden (Annealingtemperaturen, Primers). Die Typisierungen der Bullen wurde im Januar 2001 abgeschlossen.

4. Selektive Auswahl der Töchtergruppen, Erstellung und Analyse von DNA-Mischproben

Aufgrund der Informativität von Markern über alle Chromosomen (Selektionskriterium: Heterozygotiegrad über alle Chromosomen >41%) wurden 53 der total 131 Bullen ausgewählt. Informativer wäre, wenn für jeden Bullen sein optimales Markerset verwendet würde, das heisst diejenigen Marker, für die er die höchste Heterozygotie zeigt. Dies würde bedeuten, dass jeder Bulle und seine Nachkommen an einem anderen Set von Markern zu typisieren wären. Daraus würde ein sehr hoher logistischer Aufwand, v.a. für die Zuordnung der Markersets zu den einzelnen Proben im Labor resultieren. Eine weitere Möglichkeit wäre das Aussortieren der Bullen nach Heterozygotiegrad innerhalb Chromosom. Das würde aber ebenfalls bedeuten, dass für die Bullen verschiedene Markersets verwendet werden müssten. Aufgrund der ähnlichen Resultate dieses Auswahlverfahrens mit dem gewählten Auswahlverfahren „maximale Heterozygotie über alle Chromosomen“ und der logistischen Einfachheit wurde letzteres beibehalten.

Die vorhandenen Typisierungen an den 24 Markern wurden als Basis verwendet, um dasjenige Markerset zu definieren, das für die Typisierung der Töchter zur Anwendung kommt. Zur Zeit werden die Töchter der 53 ausgewählten Bullen anhand ihrer DYD's (daughter yield deviation) für Milch-, Fett- und Eiweissmenge rangiert. Gemäss Simianer (1998) sollen nun 20% beste und schlechteste Töchter in den DYD's ausgewählt werden. Weil die Rücklaufquote bei der Probensammlung kleiner als 100% ist, und um den Anteil von Outliers in den ausgewählten Tieren zu minimieren, wird das Vorgehen folgendermassen angepasst: Für Bullen mit weniger als 500 Nachkommen werden 20% der besten und schlechtesten Töchter ausgewählt und daraus zufällig je 35 Töchter gezogen. Das bedeutet, dass ein Bulle mindestens 175 Töchter aufweisen muss. Ab 500 Töchter werden aus den 100 besten und schlechtesten Töchtern je 35 Tiere zufällig gezogen.

Aufgrund der positiven Korrelation zwischen den drei Merkmalen ergeben sich Überlappungen zwischen den ausgewählten Nachkommengruppen. Ein Tier mit hoher DYD Milchmenge weist tendenzmässig ebenfalls hohe DYD's für Fett- und Eiweissmenge auf. Für jeden Bullen werden also 70 Töchter bezüglich DYD Milchmenge, 70 Töchter bezüglich DYD Fettmenge und 70 Töchter bezüglich DYD Eiweissmenge ausgewählt. Aufgrund der erwähnten Überlappungen muss es sich aber nicht um 210 verschiedene Tiere handeln.

Von den ausgewählten Töchtern werden im Rahmen der offiziellen Milchleistungsprüfung Milchproben (80 - 100 ml) gesammelt. Die Milch wird direkt vom Euter in das Probefläschchen gemolken, um Verunreinigungen mit Fremdmilch auszuschliessen. Sie wird mit Konservierungsmittel versetzt, im Milchlabor des betreffenden Zuchtverbandes tiefgefroren und anschliessend als Sammellieferung ins Typisierungslabor transportiert. Dort wird aus den

Milchproben DNA isoliert, deren Konzentration gemessen und darauf basierend gleiche DNA-Mengen je Tier innerhalb guter bzw. schlechter Töchtergruppe in einem Merkmal gepoolt. Es resultieren 2 Mischproben je Bulle und Merkmal. In diesen zwei Proben werden die Allelfrequenzen der väterlichen Allele an den Markerloci geschätzt, dabei werden nach Möglichkeit vorhandene Stotterbanden und unterschiedliche Amplifikation der DNA statistisch korrigiert (Lipkin et al., 1998; Barcellos et al., 1997). Die Allelfrequenzen in den Mischproben (Pools) werden via Chiquadrat-Test verglichen.

Als Vorbereitung auf den vierten Teil des Projektes, das heisst allfällige Einzeltypisierungen wird im Rahmen eines Vorversuches im Typisierungslabor abgeklärt:

welches DNA-Aufarbeitungsprotokoll sich optimal für Milchproben eignet, die mit einem spezifischen Konservierungsmittel versetzt sind,
welche Methode zur Messung der DNA-Konzentration optimal ist (Spectrophotometer, Spotting im Imager) und
ob die Übereinstimmung der geschätzten Allelfrequenzen auf der Basis von 1. und 2. mit den tatsächlichen, wahren Frequenzen übereinstimmt. Dazu wird eine kleine Stichprobe von Milchproben einzeln und gepoolt an einigen Markern typisiert.

5. Einzeltypisierung für interessante Chromosomenregionen

Ergeben sich unterschiedliche Markerallelfrequenzen zwischen den guten und schlechten Pools, so werden Einzeltypisierungen in diesen Nachkommenschaften durchgeführt. Die Anzahl der zu typisierenden Marker kann allenfalls verändert werden, das heisst es können zusätzliche informative Marker in denjenigen Regionen berücksichtigt werden, die Hinweise auf QTL-Einfluss gezeigt haben. Uninteressante Chromosomenregionen werden weggelassen.

6. Implementation ins Zuchtprogramm

Modellrechnungen zur Marker-gestützten Selektion sollen aufzeigen wie QTL-Effekte effizient und robust in die jeweiligen Zuchtprogramme der drei Schweizer Milchviehassen implementiert werden können. Weil QTL-Effekt und QTL-Position in der Regel schlecht geschätzt sind, muss vor allem darauf geachtet werden, dass bei Vorliegen eines falsch positiven QTL-Resultats das Zuchtprogramm nicht nachhaltig negativ beeinflusst wird; dies ist mit dem Begriff ‚robuste Implementation‘ umschrieben. Die für eine effiziente Implementation notwendigen Massnahmen seitens der drei Rinderzuchtorganisationen, z.B. kontinuierliche Probensammlung und Typisierung der Prüfbullen, Schätzen /Überprüfen der QTL-Marker Phase, sollen erarbeitet werden. Sie hängen von der Grösse und der Anzahl gefundener QTL für die untersuchten Milchmengenmerkmale ab. Deshalb lassen sie sich erst bei Vorliegen dieser Resultate konkret formulieren.

7. Literatur

- Arranz, J.-J., Coppieters, W., Berzi, P., Cambisano, ., Grisart, B., N., Karim, L., Marcq, F., Moreau, L., Mezer, C., Riquet, J., Simon, P., Vanmanshoven, P., Wagenaar, D., Georges, M.
- Barcellos, L.F., Klitz, W., Field, L.L. 1997. Association mapping of disease loci by use of a pooled DNA genomic screen. *Am. J. Hum. Genet.* 61: 734-747.
- Coppieters, W., Kvasz, A., Farnir, F., Arranz, J.-J., Grisart, B., Mackinnon, M., Georges, M. 1998. A rank-based nonparametric method for mapping quantitative trait loci in outbred half-sib pedigrees: application to milk production in a granddaughter design. *Genetics* 149: 1547-1555.
- Heyen, D.W., Weller, J.I., Ron, M., Band, M., Beever, J.E., Feldmesser, E., Da, Y., Wiggans, G.R., van Raden, P.M., Lewin, H.A. 1999. A genome scan for QTL influencing milk production and health traits in dairy cattle. *Physiol. Genomics* 1: 165-175.
- Kühn, Ch., Freyer, G., Weikard, R., Goldammer, T., Schwerin, M. 1999. Detection of QTL for milk production traits in cattle by application of a specifically developed marker map of BTA6. *Animal Genetics* 30: 333-340.
- Lipkin, E., Mosig, M.O., Darvasi, A., Ezra, E. Shalom, A., Friedman, A. Soller, M. 1998. Quantitative trait locus mapping in dairy cattle by means of selective milk DNA pooling using dinucleotide microsatellite markers: analysis of milk protein percentage. *Genetics* 149: 1557-1567.
- Riquet, J., Coppieters, W., Cambisano, N., Arranz, J.-J., Berzi, P., Davis, S.K., Grisart, B., Farnir, F., Karim, L., Mni, M., Simon, P., Taylor, J.F., Vanmanshoven, P., Wagenaar, D., Womack, J.E., Georges, M. 1999. Fine-mapping of quantitative trait loci by identity by descent in outbred populations: application to milk production in dairy cattle. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96: 9252-9257.
- Simianer, H. 1998. Projektbericht Strategie Genomanalyse. Arbeitsgemeinschaft Schweizerischer Rinderzüchter.
- Spelman, R.J., Coppieters, W., Karim, L., van Arendonk, J.A.M., Bovenhuis, H. 1996. Quantitative trait loci analysis for five milk production traits on chromosome six in the Dutch Holstein-Friesian population. *Genetics* 144: 1799-1808.
- Velmala, R.J., Vilkki, H.J., Elo, K.T., de Koning, D.J., Mäki-Tanila, A.V. 1999. A search for quantitative trait loci for milk production traits on chromosome 6 in Finnish Ayrshire cattle. *Animal Genetics* 30: 136-143.
- Zhang, Q., Boichard, D., Hoeschele, I., Ernst, C., Eggen, A., Murkve, B., Pfister-Genskow, M., Witte, L.A., Grignola, F.E., Uimari, P., Thaller, G., Bishop, M.D. 1998. Mapping quantitative trait loci for milk production and health of dairy cattle in a large outbred pedigree. *Genetics* 149: 1959-1973.

Markergestützte Selektion in Rinderzuchtprogrammen

Alfons Willam

1. Einleitung

Der Phänotyp (Leistung) eines Tieres wird vom Genotyp (genetische Veranlagung) und der Umwelt (Fütterung, Management, etc.) beeinflusst. Das Ziel der Tierzüchter besteht darin, die genetische Veranlagung ihrer Tiere zu verbessern, also einen Zuchtfortschritt zu erreichen. Zu diesem Zweck wird mit Hilfe der Zuchtwertschätzung (BLUP-Tiermodell) versucht, die Komponenten Genotyp und Umwelt so gut wie möglich zu trennen und somit Informationen über die genetische Veranlagung der Tiere (geschätzte Zuchtwerte) in verschiedenen Merkmalen zu erhalten. Die geschätzten Zuchtwerte wiederum sind die Basis für die Selektion jener Tiere, deren Nachkommen die nächste Generation bilden und die den Zuchtfortschritt realisieren. Es werden also Abstammungs-Informationen (Pedigreedaten) mit phänotypischen Informationen (Leistungsdaten) kombiniert und mit Hilfe mathematisch-statistischer Methoden die genetische Veranlagung der Tiere eingeschätzt. Auf diesem Prinzip basiert die weltweit sehr erfolgreiche Arbeit der verschiedenen Rinderzuchtprogramme der letzten 40 Jahre.

Ideal wäre, wenn man die Leistungsveranlagung der Tiere direkt von den Genen ablesen könnte, sozusagen ohne den Umweg über den Phänotyp. Dieser Idealzustand wird wohl immer unerfüllbar bleiben, weil an der Ausprägung eines bestimmten Leistungsmerkmals sehr viele Gene beteiligt sind und deren verschiedenartiges Zusammenwirken äußerst komplex ist. Außerdem sind viele Gene nicht nur an der Ausprägung eines einzigen Merkmals beteiligt, sondern können verschiedene Merkmale in unterschiedlicher Richtung beeinflussen. Überdies verändern sich auch die Umweltbedingungen im Laufe der Zeit, und die Wirkung der Gene kann überhaupt nur als Reaktion auf eine bestimmte Umwelt sinnvoll definiert werden.

Die markergestützte Selektion (engl. Marker Assisted Selektion - MAS) stellt eine erste sehr kleine Annäherung an den genannten Idealzustand dar. Für die Selektionsentscheidung werden neben den Abstammungs- und phänotypischen Informationen auch genetische Informationen (Marker) verwendet. Die optimale Gewichtung der genetischen und phänotypischen Informationen ist von entscheidender Bedeutung und ist derzeit noch nicht ausreichend geklärt. Voraussetzung für MAS sind also die Kenntnis von genetischen Markern, die mit sogenannten QTL (Quantitative Trait Loci) gekoppelt sind. QTL sind spezifische Abschnitte der DNS, die einen messbaren Einfluss auf die Ausprägung eines quantitativen Merkmals haben (siehe Kapitel: Grundsätze der Genomanalyse - Genkartierung und Hauptgensuche).

2. Was sind Marker?

Allgemein sind unter dem Begriff Marker Markierungen oder Hinweise auf die Existenz bestimmter Gene zu verstehen. Es wird zwischen phänotypischen und genetischen Markern unterschieden. Einfache **phänotypische Marker** kann man ohne großen Aufwand messen oder

beobachten (z.B. Fellfarbe, Scheckung, Hornlosigkeit) und die Tiere aufgrund der Ausprägung dieser Merkmale gruppieren. Blutgruppen und Varianten von bestimmten Proteinen wurden als Marker für die Abstammungskontrolle verwendet. Sie sind eigentlich genetische Marker, weil aber ihr Genotyp nicht direkt bestimmt werden konnte, sondern nur deren phänotypische Ausprägung zu beobachten war, zählen sie zu den phänotypischen Markern.

Heute können mit Hilfe molekulargenetischer Methoden genetische Marker direkt auf der Ebene der DNS sichtbar gemacht werden. Diese **genetischen Marker** befinden sich in der Regel im nicht-kodierenden Bereich der DNS und zeigen deshalb keine phänotypische Ausprägung und sind meistens auch nicht direkt an der Ausprägung eines Leistungsmerkmals beteiligt. Als genetische Marker werden derzeit überwiegend sogenannte Mikrosatelliten verwendet. Mikrosatelliten sind sich sehr oft wiederholende spezifische Basensequenzen, die in einer Population in verschiedenen Varianten (polymorph) vorkommen. An der gleichen Stelle eines Chromosoms lassen sich also in einer Population unterschiedliche Basensequenzen feststellen. Diese verschiedenen Varianten werden als Allele bezeichnet. Entscheidend ist, dass sich die genetischen Marker in der Nähe von QTL befinden (Kopplung) und somit einen Hinweis auf ein Hauptgen geben können. Im weiteren Artikel wird für den Begriff genetischer Marker nur noch die kurze Form Marker verwendet.

Wenn der Marker sehr eng mit einem Hauptgen gekoppelt ist, d.h. auf dem Chromosom ganz knapp neben einem Hauptgen liegt, oder sogar selbst ein Hauptgen ist, dann handelt es sich um einen **direkten Marker**. Direkte Marker sind sehr wertvolle und einfach zu nutzende Marker, weil sie direkte Informationen über die genetische Veranlagung eines Tieres liefern. Allerdings sind derzeit nur wenige direkte Marker bekannt wie z.B. MHS-Gen beim Schwein und das Doppellender-Gen beim Rind sowie einige Erbfehler-Gene.

Gekoppelte Marker (engl. linked markers) befinden sich mehr oder weniger nahe an einem QTL und diese Kopplung kann während der Reifeteilung (Entstehung von Ei - bzw. Samenzellen) durch Rekombination aufgebrochen werden. Dabei kann z.B. passieren, dass ein Marker-Allel der Mutter plötzlich mit einem QTL-Allel des Vaters gekoppelt ist und es deshalb nicht mehr möglich ist, das väterliche QTL-Allel aufgrund des väterlichen Marker-Allels vorauszusagen. Es muss deshalb vor der Nutzung von Markern immer zuerst aufgrund von Töchter- oder Enkelinnen-Leistungen eines Stiere festgestellt werden, welches Marker-Allel bei dieser Familie mit dem gewünschten QTL-Allel gekoppelt ist. Für solche Untersuchungen sind nur Stiere geeignet, die sowohl am Marker- als auch am QTL-Locus heterozygot sind. Diese Verbindung zwischen Marker-Allel und QTL-Allel wird **Kopplungsphase** oder Haplotyp genannt und gilt nur innerhalb einer Familie (familienspezifisch). Für die Feststellung der Kopplungsphase sind mindestens zwei Generationen (Stier und seine Nachkommen) notwendig. Da die Distanzen zwischen Markern und QTL meistens relativ groß sind, muss in jeder Generation mit Rekombination gerechnet werden. Deshalb ist die Feststellung der Kopplungsphase ein kontinuierlicher Prozess, der weitergeführt werden muss, solange ein QTL in der Selektion verwendet wird. Ist ein Stier am Marker- oder QTL-Locus homozygot, so kann für diese Familie die Kopplungsphase nicht bestimmt werden. MAS ist deshalb nur innerhalb von Familien, d.h. Nachkommenschaften von Stieren, möglich.

3. Voraussetzungen für markergestützte Selektion (MAS)

MAS ist grundsätzlich nur dann sinnvoll, wenn ein QTL mit einem großen Effekt auf ein Leistungsmerkmal in einer Population vorhanden ist. Haben allerdings alle Tiere einer Population die gewünschte Variante des QTL, dann ist dieser fixiert und liefert für die Selektion keine zusätzliche Information. Vorausgesetzt es sind QTL mit großen Effekten vorhanden, dann kann durch MAS vor allem für sogenannte "schwierige" Merkmale (z.B. niedrige Heritabilität, geschlechtsgebunden, spät und schwer zu messen) eine Verbesserung des Zuchtfortschritts erwartet werden, indem

- die Selektionsintensität erhöht,
- das Generationsintervall verkürzt,
- die Zuverlässigkeit der Zuchtwertschätzung erhöht wird.

Die Selektionsintensität kann z.B. dadurch erhöht werden, dass nur noch Tiere mit dem erwünschten Marker-Genotyp der Leistungsprüfung unterzogen werden (Eigenleistung, Nachkommenleistung, etc.). Das Generationsintervall verkürzt sich, wenn Tiere aufgrund der Marker-Information, die ja sehr früh im Leben vorliegen kann, selektiert werden, ohne die eigene Leistung oder die der Nachkommen abzuwarten. Die Zuverlässigkeit der Zuchtwertschätzung kann erhöht werden, indem der Marker-Genotyp als zusätzliche Informationsquelle im Modell der Zuchtwertschätzung berücksichtigt wird.

"Schwierige" Merkmale sind vor allem Merkmale des Fitness-Komplexes wie z.B. Nutzungsdauer, Fruchtbarkeit, Geburtsverlauf, Totgeburtenrate, Krankheitsresistenz etc.. Diese Merkmale zeigen niedrige Heritabilitäten und die vorhandenen Leistungsdaten sind gegenüber jenen wie Milchmenge und Inhaltsstoffe unsicherer. Die Wahrscheinlichkeit, für solche Merkmale QTL zu finden, ist deshalb auch deutlich geringer - die Katze beißt sich also in den Schwanz. Ein ähnliches Problem ergibt sich mit der Frequenz eines QTL. Züchterisch gesehen ist ein QTL mit einer niedrigen Frequenz interessant, weil diese dann durch Selektion erhöht werden kann. Eine niedrige Frequenz bedeutet aber auch wenig Variation am QTL und deshalb ist es aufwändiger, einen QTL zu finden; d.h. es werden deutlich mehr Stier-Familien gebraucht, um einen am Marker- und QTL-Locus heterozygoten Stier identifizieren zu können und aufgrund der phänotypischen Leistungen seiner Töchter den QTL-Effekt auch bestätigen zu können.

Auch bei nachgewiesenen QTL muss immer berücksichtigt werden, dass die gefundenen QTL-Effekte auf die Leistungsmerkmale in der Regel deutlich überschätzt sind, immer nur innerhalb einer Familie Gültigkeit haben und deshalb auf keinen Fall ohne weiteres auf andere Familien oder gar Rassen übertragbar sind. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass durch MAS die QTL sozusagen "verbraucht" werden, d.h. die QTL werden fixiert, weil schon nach kurzer Zeit die züchterisch wertvollen Tiere die gewünschten QTL-Varianten aufweisen werden. Es müssen also laufend neue QTL gesucht und gefunden werden, damit MAS langfristig angewendet werden kann.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass die in der Rinderzucht definierten Zuchtziele Kombinationen von verschiedenen Leistungskomplexen sind (Milch, Fitness, Fleisch). Es ist durchaus vorstellbar, dass positive QTL-Varianten für die Milchleistung negative Auswirkungen

(sozusagen Nebenwirkungen des QTL) auf Fitness-Merkmale haben können. Diese Fragen sind deshalb unbedingt vor der Verwendung von QTL durch MAS abzuklären, wobei allerdings die dafür notwendigen Stichprobenumfänge (Töchtergruppen) oft nicht zur Verfügung stehen.

Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass es nie möglich sein wird, alle relevanten Gene für ein komplex vererbtes quantitatives Merkmal zu identifizieren. Die Selektion auf Basis der geschätzten Zuchtwerte wird deshalb auch nicht durch eine reine MAS ersetzt werden können. Jede markergestützte Auswahl eines Tieres muss daher immer mit einer quantitativ-genetischen Zuchtwertschätzung (Kombination von Abstammungs- und phänotypischen Informationen) überprüft und bestätigt werden.

4. Anwendung von markergestützter Selektion (MAS)

Die Ausnutzung der Kopplung zwischen Markern und QTL bietet für die MAS grundsätzlich zwei Möglichkeiten an:

- Berücksichtigung von Markern als zusätzliche Informationen in der Zuchtwertschätzung (siehe Kapitel: Einbeziehung von Einzelgeninformationen in der Zuchtwertschätzung),
- Vorselektion von Teststieren.

Bei der Vorselektion von Teststieren werden Teststier-Kälber frühzeitig aufgrund von Marker-Informationen ausgewählt. Es werden also Marker-Informationen verwendet, um zwischen Teststier-Kälbern zu unterscheiden, die aufgrund der vorgeschätzten Zuchtwerte zu diesem frühen Zeitpunkt nicht unterschieden werden können. Dies gilt streng genommen nur für Vollbrüder aus Embryo Transfer, ist aber auch bei väterlichen Halbbrüdern denkbar, wenn deren Mütter sehr ähnliche Zuchtwerte haben. Diese Vorgangsweise ist aber nur dann sinnvoll, wenn für die Vorselektion größere Vollgeschwister-Gruppen zur Verfügung stehen, weil mit steigender Gruppengröße die Wahrscheinlichkeit steigt, überhaupt Teststier-Kälber mit den gewünschten Marker-Varianten zu finden. MAS erfordert deshalb den verstärkten Einsatz von Reproduktionsmethoden, um die Vermehrungsrate der Kühe zu erhöhen (Embryo Transfer, Ovum-Pick-up, In-Vitro-Fertilisation, Sperma-Sexing). Die effizienteste Vorselektion ist dann gegeben, wenn schon die Embryonen typisiert werden und nur noch die Embryonen mit den erwünschten Marker-Genotypen implantiert werden. Es ist klar ersichtlich, dass MAS nicht nur in Verbindung mit molekulargenetischen, sondern auch reproduktionstechnischen Verfahren gesehen werden muss.

Der Vorteil der Vorselektion von Teststieren besteht darin, dass genetisch etwas besser veranlagte Stiere in den Testeinsatz gehen bzw. Stiere mit einer etwas reduzierten genetischen Veranlagung (im Vergleich zu ihren Konkurrenten) nicht in die Leistungsprüfung geschickt werden müssen. Durch die geringere Anzahl Teststiere sinken der Testanteil und die Kosten für die Leistungsprüfung; aufgrund des höheren Anteils Kühe, die mit geprüften Stieren belegt werden, kann ein größerer Zuchtfortschritt erwartet werden. Bleibt der Testanteil gleich hoch, so stehen die Leistungen von mehr Töchtern pro Teststier zur Verfügung, was vor allem für Merkmale mit niedriger Heritabilität eine zuverlässigere Zuchtwertschätzung ermöglicht. Die höhere Anzahl Teststier-Kälber, die für eine sinnvolle Vorselektion notwendig sind, darf aber auf

keinen Fall dazu führen, dass die Anforderungen an die Teststier-Mütter reduziert werden, weil eine geringere Selektionsintensität bei den Teststier-Müttern schnell den größeren Zuchtfortschritt bei den Teststieren kompensieren kann.

Für eine korrekte Vorselektion der Teststier-Kälber müssen die Kopplungsphasen, also die Verbindungen zwischen Marker-Allelen und QTL-Allelen für jede Stier-Familie bekannt sein. Es gibt dafür zwei grundsätzliche Verfahren.

- **Bottom-Up-Verfahren**

Es werden die Marker-Genotypen der Töchter eines Stiers bestimmt. Zeigen Töchter mit verschiedenen Marker-Genotypen unterschiedliche phänotypische Leistungen, so kann daraus geschlossen werden, dass der Vater am Marker- und QTL-Locus heterozygot ist und welches Marker-Allel spezifisch für diesen Stier erwünscht bzw. unerwünscht ist. Dieses Verfahren ist teuer, weil von jedem interessanten Stier mindestens 50 Töchter typisiert werden müssen.

- **Top-Down-Verfahren**

Es wird die Vererbung der Marker-Allele eines Stiers an seine Söhne verfolgt. Anhand der phänotypischen Leistungen der Töchter seiner Söhne (Enkelinnen) kann ermittelt werden, ob der Stier heterozygot ist und welches Marker-Allel mit dem erwünschten bzw. unerwünschten QTL-Allel gekoppelt ist. Dieses Verfahren ist preiswert, weil nur Stiere typisiert werden müssen. Allerdings wird vorausgesetzt, dass zwischen Vater und Sohn keine Rekombination (Kopplungsbruch) auftritt, weil sonst nicht mehr bekannt ist, welches Marker-Allel bei diesem Sohn mit dem erwünschten bzw. unerwünschten QTL-Allel gekoppelt ist. Dieses Verfahren ist nur bei Stier-Familien mit vielen Söhnen anwendbar.

Unabhängig vom Verfahren müssen die Kopplungsphasen wegen möglicher Kopplungsbrüche (Rekombinationsereignisse) in jeder Generation neu bestimmt werden. Die Feststellung der Kopplungsphase ist also ein kontinuierlicher Prozess, der weitergeführt werden muss, solange ein QTL in der Selektion verwendet wird. In der Praxis werden beide Verfahren gleichzeitig angewendet und aus Kostengründen auch angepasst (z.B. modifiziertes Bottom-UP-Verfahren, selektives DNS-Pooling).

Die Vorselektion von Teststieren erfordert für die praktische Umsetzung neben zusätzlichen finanziellen Aufwendungen auch umfangreiche organisatorische Maßnahmen. Es müssen routinemäßig Proben für die Typisierungen der Stiere und deren Töchter gesammelt, aufbereitet, gelagert und analysiert werden. Die Ergebnisse sind in einer Datenbank zusammen zu fassen und erst durch die gemeinsame statistische Auswertung mit den Daten der Leistungsprüfung sind brauchbare Aussagen möglich (siehe Kapitel: Logistische Voraussetzungen für die Umsetzung der markergestützten Selektion). Entscheidend für eine erfolgreiche Anwendung der MAS ist vor allem die notwendige begleitende Forschung, um ständig neue Marker und QTL zu suchen und zu überprüfen. Dies erfordert eine vertrauensvolle und klar geregelte Zusammenarbeit aller an der Zucht beteiligter Organisationen.

5. Was bringt die markergestützte Selektion (MAS)?

Die Entscheidung, ob und in welcher Form MAS in der Rinderzucht eingeführt wird, hängt von ihrer Wirtschaftlichkeit ab. Wichtige Komponenten für die Wirtschaftlichkeit sind der Zuchtfortschritt und die Kosten. Mehrere Untersuchungen haben sich mit dieser Fragestellung beschäftigt und so unterschiedlich die Annahmen waren, so unterschiedlich sind auch die Ergebnisse (von negativ bis hoch positiv). Einige Untersuchungen wiesen auch darauf hin, dass MAS zwar kurzfristig der konventionellen Selektion überlegen ist, aber langfristig gesehen dieser Vorteil kompensiert und sogar ins Negative umgedreht wird.

Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass unter guten Voraussetzungen (QTL mit großen Effekten, enge Kopplung, viele heterozygote Stiere, etc.) eine Steigerung des Zuchtfortschritts um einige wenige Prozent erwartet werden kann. Dies ist wohl darauf zurück zu führen, dass schon mit den bisherigen Selektionsmethoden bei bestimmten Merkmalskomplexen (z.B. Milchleistung) die biologisch und wirtschaftlich sinnvolle Grenze erreicht zu sein scheint. Bei anderen Merkmalskomplexen (z.B. Fruchtbarkeit) ist die züchterische Bearbeitung wegen der geringen Heritabilität mit und ohne Marker ähnlich schwierig und mühsam. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass die Rinderzucht nur durch die zusätzliche Berücksichtigung von Marker-Informationen revolutioniert werden wird.

Die Anwendung von MAS kann auch aus Sicht der Vermarktung von Zuchtprodukten (Samen, Embryonen) und Zuchttieren gesehen werden. Der erzielte Preis steht nicht immer in einem direkten Zusammenhang mit der geschätzten genetischen Qualität eines Zuchttiers. Durch gezielte Vermarktung der MAS ist es möglich, das Image einer Zuchtorganisation gezielt als fortschrittlich oder innovativ ("High-Biotech") zu positionieren und darauf aufbauend höhere Preise am internationalen Markt zu erzielen. Es ist durchaus vorstellbar, dass MAS zwar keinen züchterischen Vorteil bringt, aber allein die Tatsache, dass Marker-Informationen erfasst und berücksichtigt werden, kann vermarktet werden.

In einem Zuchtprogramm, das MAS anwendet, wird es zu einer verstärkten Integration von Zucht- und Besamungsorganisationen kommen müssen. Es ist nämlich eine klare Abstimmung notwendig zwischen den reproduktionstechnischen Maßnahmen und den molekulargenetischen Analysen einerseits und den darauf beruhenden züchterischen Entscheidungen andererseits. Züchterische Entscheidungen werden vermehrt zentral getroffen werden müssen, damit die durch große Investitionen gewonnenen genetischen Informationen auch effektiv genutzt werden können. Dafür sind nationale und internationale Kooperationen erforderlich, um die getätigten Investitionen rechtfertigen zu können. Eine zumindest teilweise Verlagerung der züchterischen Arbeit in eine straff organisierte, begrenzte Nukleusherde ist deshalb die langfristig zu erwartende Konsequenz der Anwendung von MAS (MOET-Nukleus-Zuchtsystem).

Unabhängig davon ist es wichtig, dass sich Zucht- und Besamungsorganisationen - wenn dies noch nicht geschehen ist - am Markt klar positionieren. Sie müssen den Kunden vermitteln, warum sie die Zuchtprodukte bei der eigenen Organisation kaufen sollen und nicht bei der Konkurrenz. Folgende drei grundsätzliche Strategien sind möglich:

- Die Zuchtorganisation nützt intensiv alle biotechnologischen Methoden (Reproduktionstechnik, Genomanalyse) und positioniert sich als "High-Biotech" Organisation, die ihre Zuchtprodukte national und international im oberen Preissegment vermarktet.
- Die Zuchtorganisation kauft gezielt Top-Genetik auf dem internationalen Markt ein und erzeugt als Vermehrer preisgünstige Zuchtprodukte und Zuchttiere für den nationalen Markt.
- Die Zuchtorganisation verzichtet auf den gezielten Einsatz von Reproduktionstechnologien und molekulargenetischen Methoden, um sich bewusst von der Konkurrenz zu unterscheiden. Es wird z.B. großes Gewicht auf einen Gesamtzuchtwert gelegt oder gezielt ein ökologisches Zuchtprogramm vermarktet.

6. Schlussfolgerungen

- Markergestützte Selektion (MAS) kombiniert für die Selektionsentscheidung genetische Informationen mit Abstammungs- und phänotypischen Informationen.
- MAS kann sicher nicht die Selektion aufgrund geschätzter Zuchtwerte ersetzen.
- MAS erfordert den gezielten Einsatz von Reproduktionstechniken um die Vermehrungsrate der Kühe zu erhöhen.
- MAS erfordert zusätzlich eine neue Infrastruktur für die molekulargenetischen Analysen und eine begleitende Forschung.
- MAS erfordert aus österreichischer Sicht internationale Kooperationen.
- MAS verlangt eine verstärkte Integration von Zucht- und Besamungsorganisationen und zentrale züchterische Entscheidungen.
- MAS erfordert ein langfristiges Konzept und eine konsequente Umsetzung.
- Ein "bisschen MAS" gibt es nicht!

7. Verwendete Literatur

- Beck, G., Götz, K.-U., Thaller, G., 2000: Zuchtentscheid im Labor: Markergestützte Selektion beim Rind. Fleckvieh, 4, 16-17.
- Bovenhuis, H., Spelman, R.J., 1998: Marker assisted selection in dairy cattle breeding schemes. 49th Annual Meeting of the European Association for Animal Production (EAAP), August 24-27, 1998, Warsaw, Poland.
- Dentine, M.R., 1999: Marker-assisted selection. In: Genetics of cattle (Eds. Fries, Ruvinsky), CABI Publishing, 497-509.
- Götz, K.-U., Beck, G., 2000: Marker-Konzept Fleckvieh: Ab 2002 wird es eine Gen-datenbank in Grub geben. Fleckvieh, 4, 19-20.
- Mackinnon, M.J., Georges, M.A.J., 1998: Marker-assisted preselection of young sires prior to progeny-testing. Livestock Production Science, 54, 229-250.
- Simianer, H., 1995: Zeit zum Weichen stellen. Markergestützte Selektion: Wer zu spät einsteigt, hat das Nachsehen. Der Tierzüchter, 8, 18-21.
- Simianer, H., 1998: Markergestützte Selektion wird unsere Zuchtprogramme verändern. Milchrind, 2, 6-10.
- Simianer, H., 2000: Neue Biotechnologien - wie werden sie die Zuchtprogramme verändern? Schweizer Braunvieh, 1, 12-14.
- Sölkner, J., 1995: Markergestützte Selektion - neue Ära in der Rinderzucht. Blick ins Land, 10, 11-12.

Einbeziehung von Einzelgeninformationen in die Zuchtwertschätzung

Christian Fürst

1. Einleitung

In der modernen Tierzucht sind geschätzte Zuchtwerte für wirtschaftlich bedeutende Merkmale die wichtigsten Hilfsmittel zur Selektion. In der Zuchtwertschätzung werden Abstammungsinformationen und Leistungsdaten kombiniert und die genetische Veranlagung eines Tieres mit Hilfe statistischer Verfahren eingeschätzt. Die dabei verwendeten Methoden beruhen auf zum Teil stark vereinfachten Annahmen, haben aber den Vorteil der relativen statistischen und damit auch rechentechnischen Einfachheit. Die Modellierung vor allem der Vererbung wird in Zukunft sicherlich weiter verfeinert werden, es wird allerdings immer eine mehr oder weniger starke Vereinfachung der Wirklichkeit bleiben. Dass bisherige Modelle offenbar bereits relativ nahe an die Realität kommen, beweisen die in vielen Merkmalen weltweit sehr guten Zuchtfortschritte.

Neuere Entwicklungen, mit denen einzelne Gene bzw. Chromosomenabschnitte identifiziert werden können, legen den Schluss nahe, diese Informationen in der Zuchtwertschätzung zu berücksichtigen.

2. Zuchtwertschätzung und Marker

Der **genetische Wert** eines Tieres ergibt sich aus dem Wert der Gene des Tieres selbst. Unter dem Zuchtwert versteht man die **im Durchschnitt bei den Nachkommen wirksamen Erbanlagen** eines Tieres. Er hängt neben den Erbanlagen von der Population und dem Zuchtziel ab, mit dem ein entsprechendes Tier in Beziehung gebracht wird. Mit dem Zuchtwert eines Tieres soll nicht die eigene Leistung beurteilt werden, sondern die bei durchschnittlicher Umwelt im Mittel zu erwartende Leistung seiner Nachkommen, wenn es an eine Zufallsstichprobe der Population angepaart wird. Der wahre Zuchtwert eines Tieres ist nur ein hypothetischer, grundsätzlich unbekannter Wert, weil die für seine Erfassung notwendigen Bedingungen in der Praxis nie zur Gänze erfüllbar sind. Der geschätzte Zuchtwert stellt ein Hilfsmittel dar, dessen Qualität von den zur Verfügung stehenden Daten, der Heritabilität des Merkmals und dem verwendeten Zuchtwertschätzverfahren abhängt.

Ziel jeder Zuchtwertschätzung ist die Erstellung einer Rangierung der Tiere einer Population gemäß ihres züchterischen Wertes.

Dem **Prinzip der Zuchtwertschätzung** liegen zwei Tatsachen zugrunde:

- Die Leistung eines Tieres wird sowohl von seiner genetischen Veranlagung als auch der Umwelt, in der es die Leistung erbringen muß, beeinflusst.
- Über die genetische Veranlagung eines Tieres sagt nicht nur seine eigene Leistung etwas aus, sondern auch die Leistungen verwandter Tiere, weil verwandte Tiere einen bestimmten Anteil gleicher Gene haben.

Daraus ergeben sich die zwei wichtigsten **Aufgaben** der Zuchtwertschätzung: 1. Die rechnerisch korrekte Trennung von genetischen und umweltbedingten Effekten und 2. die optimale Gewichtung der leistungsbedingten Informationen verwandter Tiere.

Bei der konventionellen BLUP-Zuchtwertschätzung geht man daher von folgender Gleichung aus:

$$\text{Phänotyp} = \text{Genotyp} + \text{Umwelt}$$

Beim genetischen Teil wird eine unendlich große Anzahl von Genorten mit sehr kleinen Effekten angenommen. Der genetische Wert eines Tieres ist als Summe all dieser Geneffekte an allen Loci definiert. Wechselwirkungen von Genen innerhalb eines Locus (Dominanz) oder zwischen Loci (Epistasie) werden in der Regel nicht berücksichtigt.

Von Fernando und Grossman wurde 1989 ein Verfahren entwickelt, das die Einbeziehung von Einzelgeninformationen (Marker bzw. QTL) in das Schätzmodell ermöglicht. Die grundsätzliche Schätzgleichung wird nur insofern abgeändert, indem aus dem Genetik-Teil der QTL-Effekt separat betrachtet wird.

$$\text{Phänotyp} = \text{QTL} + \text{Restgenom} + \text{Umwelt}$$

Das Zuchtwertschätzverfahren, das auf diese Weise Einzelgeninformationen berücksichtigt, wird als "Marker-BLUP" (Marker Assisted BLUP, MA-BLUP) bezeichnet. Der QTL-Effekt wird dabei als zufälliger Effekt aufgefasst. Die Information über einen "markierten QTL" (MQTL) wird über die Kovarianzen zwischen den MQTL aller Tiere im BLUP-Modell berücksichtigt. Diese Kovarianzstruktur am MQTL ist abhängig von der Rekombination zwischen Marker und QTL und der Varianz des QTL-Effekts. Es resultiert schließlich die gleichzeitige, optimale Berücksichtigung aller verfügbaren Informationen. Dieses Verfahren ist nicht an bestimmte Familienstrukturen gebunden, sondern berücksichtigt simultan alle Informationen der gesamten Population.

Marker-BLUP ist noch nicht im Praxiseinsatz, da die Anzahl der typisierten Tiere zu gering ist und die Anzahl der Schätzgleichungen, die gelöst werden müssen, sehr groß ist. Bei der konventionellen Tiermodell-Zuchtwertschätzung ergibt sich im wesentlichen eine Gleichung pro Tier, bei MA-BLUP müssen bei n Tieren und m Markern $n(1+2m)$ Gleichungen gelöst werden.

Die Einbeziehung von MQTL in die Modelle zur Zuchtwertschätzung erhöht die Sicherheit (r^2 , Genauigkeit) der geschätzten Zuchtwerte. Die angegebene Formel zeigt, welchen Genauigkeitsgewinn ein Marker zusätzlich zu einer phänotypischen Leistung bringt (Christensen, 2001).

$$r^2 = \frac{\frac{h_m^2}{h^2} + h^2 - 2h_m^2}{1 - h_m^2}$$

r^2 = Bestimmtheitsmaß (=Sicherheit, Genauigkeit)

h^2 = Heritabilität

h_m^2 = Heritabilität am Marker-Genort

Wenn ausschließlich eine Eigenleistung vorhanden ist, ist $r^2 = h^2$. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass der Genauigkeitsgewinn bei niedriger Heritabilität sehr groß, bei höherer Heritabilität allerdings nur mehr geringfügig ist.

Tabelle 1: Sicherheiten ohne und mit Marker bei einem Markereffekt von 20% von der genetischen Varianz ($h^2_m = 0,2 h^2$) wenn nur eine Eigenleistung vorhanden ist (Christensen, 2001).

	Heriabilitäten (h^2, h^2_m)					
	0,05, 0,00	0,05, 0,01	0,25, 0,00	0,25, 0,05	0,50, 0,00	0,50, 0,10
r^2	0,05	0,24	0,25	0,35	0,50	0,56

Bei den vorhergehenden Berechnungen zur Sicherheit der Zuchtwertschätzung wurde davon ausgegangen, dass keine Verwandtschaftsinformation vorhanden ist. Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass die Sicherheit mit der Anzahl der (typisierten) Tiere in einer Generation stark zunimmt, wobei auch die Populationsstruktur eine entscheidende Rolle spielt. Bei höherem QTL-Effekt steigt die Sicherheit ebenfalls an (Spelman, 1998).

Tabelle 2: Sicherheit der Zuchtwertschätzung für einen Stier basierend auf Voll- und Halbgeschwisterinformation ($h^2 = 0,25$).

Vollgeschwister	Halbgeschwister	Durch QTL erklärte genet. Varianz (in % von h^2)				
		0	8	20	40	100
0	100	0,47	0,47	0,50	0,54	0,66
8	0	0,52	0,52	0,53	0,56	0,70
8	100	0,57	0,58	0,60	0,65	0,81
8	200	0,58	0,59	0,62	0,67	0,82
40	100	0,66	0,67	0,70	0,76	0,93

3. Selektionserfolg mit Marker-BLUP

Da es sich bei der Suche von Markern und QTLs um sehr aufwändige und kostspielige Verfahren handelt, ist es notwendig zu hinterfragen, inwieweit ein höherer Zuchtfortschritt durch die Einbeziehung der Marker-Information in Zuchtprogramme erzielt werden kann.

Marker gestützte Selektion bzw. die Einbeziehung der Einzelgeninformation in die Zuchtwertschätzung wurde von zahlreichen Autoren mit sehr unterschiedlichen Ergebnissen untersucht. Da es am lebenden Tier in der Praxis nicht möglich ist diese Fragestellung zu untersuchen, müssen Simulationstudien durchgeführt werden, bei denen versucht wird, die Realität zumindest ansatzweise zu modellieren. Je nach den getroffenen Annahmen sind sehr unterschiedliche Ergebnisse festzustellen. Die entscheidenden Punkte bei den Simulationsannahmen sind das **genetische Modell**, die **Populationsstruktur**, der **Beobachtungszeitraum** bzw. die Dauer der markergestützten Selektion.

Genetisches Modell:

Bis jetzt ist das genetische Modell weitgehend unklar, d.h., dass die Anzahl der Allele und Wechselwirkungen zwischen bzw. innerhalb Loci im allgemeinen nicht bekannt sind. Interaktionen zwischen/innerhalb Loci wurden bisher weitgehend vernachlässigt, d.h. man ist davon ausgegangen, dass jeder Genort unabhängig wirkt. Die Anzahl der Allele pro QTL-Genort ist einer der entscheidendsten Faktoren für den Erfolg von MAS. Je mehr Allele simuliert

werden, desto größer ist die Überlegenheit von MAS. Der Grund dafür liegt in der Tatsache, dass bei weniger Allelen der QTL rascher fixiert wird und damit auch die Varianz stärker zurückgeht.

Populationsstruktur:

Je mehr Tiere pro Generation typisiert sind und bei je mehr Generationen die Marker bekannt sind, desto stärker kommt der Vorteil von MAS bzw. Marker-BLUP zum Tragen (siehe auch Tabelle 2).

Beobachtungszeitraum:

Die Überlegenheit von MAS ist vor allem kurzfristig gegeben und sinkt bei den späteren Generationen zusammenhängend mit der kleiner werdenden Varianz ab.

Diese Einflussfaktoren sind bei der Interpretation der verschiedenen Untersuchungsergebnisse unbedingt zu beachten.

Im Folgenden werden ohne Anspruch auf Vollständigkeit einige Untersuchungsergebnisse zum Erfolg von MAS bzw. der Zuchtwertschätzung mit Einbeziehung von Markerinformationen aus der Literatur dargestellt.

In einer holländischen Arbeit (Meuwissen und van Arendonk, 1992) zeigte sich, dass durch Einbeziehung von Markerinformation in Nachkommenprüfprogrammen wenig Zuchtfortschritt erzielt werden kann. Die Autoren wiesen darauf hin, dass konventionelle Selektion bei Vorhandensein eines großen QTL-Effekts langfristig überlegen wäre. In Nukleussystemen konnten allerdings deutliche Selektionserfolge mit bis zu 25% Überlegenheit festgestellt werden.

In einer kanadischen Untersuchung von Gibson (1994) wurde in der Simulation von einem QTL mit 2 Allelen, einer Heritabilität von 30% und 50 Nachkommen pro Vater ausgegangen. Methoden mit Einbeziehung von Markerinformation waren bezüglich Selektionserfolg nur in den ersten Generationen überlegen, ab etwa 10 Generationen war die Selektionsmethode aufgrund von konventionellen Zuchtwerten basierend auf phänotypischen Leistungen bzw. aufgrund einer Nachkommenprüfung sogar (deutlich) überlegen. Der Hauptgrund dafür lag in der frühen Fixation des QTL.

Tabelle 3: Selektionserfolg von Marker-BLUP im Vergleich zu konventionellem BLUP in % nach Ruane und Colleau, 1994 ($h^2 = 0,50$).

	QTL-Effekt (in % von h^2)	Generationen					
		1	2	3	4	5	6
Gesamtgenom	12,5	0,6	1,0	0,7	0,1	-0,2	-0,3
QTL	12,5	15,9	21,1	18,1	15,0	11,3	7,6
Restgenom	12,5	-1,5	-1,7	-1,5	-1,6	-1,4	-1,1
Gesamtgenom	25	2,4	1,0	0,7	-0,7	-0,7	-0,8
QTL	25	16,4	11,6	7,6	3,7	1,3	-0,1
Restgenom	25	-2,1	-2,1	-1,0	-1,6	-1,1	-1,0

In einer Simulationsstudie aus Frankreich (Ruane und Colleau, 1994) wurde die Bedeutung von MAS (i.e. Marker-BLUP) in kleinen Populationen untersucht. Dabei wurde ebenfalls von einem QTL mit 2 Allelen ausgegangen, wobei Heritabilität, Populationsgröße, QTL-Effekt und der Abstand des Markers vom QTL variiert wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass der Selektionserfolg am QTL deutlich erhöht ist, allerdings zu Lasten der sonstigen Genorte, sodass

insgesamt nur geringe Unterschiede bestehen (Tabelle 3). Die Überlegenheit ist nur in den ersten Generationen gegeben, danach dreht sich die Reihenfolge sogar um.

In einer Simulationsstudie von Spelman und van Arendonk (1997) wurde die Frage untersucht, inwieweit sich ungenaue Schätzungen des Effekts bzw. der Position eines QTL auf den Selektionserfolg auswirken würden. Zu diesem Zweck wurde ein MOET-Nukleusprogramm (Multiple Ovulation Embryotransfer) untersucht, wobei genetische Modelle mit unterschiedlicher Anzahl an Allelen (10 bzw. 640) simuliert wurden. Der QTL-Effekt wurde mit 5 bzw. 10% der phänotypischen Varianz (= ca. 15 bzw. 30% der genetischen Varianz bei einer Heritabilität von 0,35) variiert. Generell war wieder eine vor allem kurzfristige Überlegenheit von MAS festzustellen. In der Variante mit 640 Allelen betrug die Überlegenheit je nach QTL-Effekt nach einer Generation 7 bzw. 15%, nach 7 Generationen 5%. Bei der Annahme von nur 10 Allelen reduziert sich vor allem der längerfristige Erfolg (nach 7 Generationen 1%).

Eine Überschätzung des QTL-Effekts (10 bzw. 15% angenommen, 5% tatsächlich richtig) hatte eine Verringerung des langfristigen Zuchtfortschrittes zur Folge, der auch unter dem konventionellen BLUP liegt. Dieser Rückgang konnte allerdings durch neuerliche Schätzung des Effekts nach 4 Generationen reduziert werden.

Bei Selektion auf einen QTL, der allerdings in Wirklichkeit gar nicht existiert, beträgt der verringerte Selektionserfolg im Vergleich zur konventionellen Methode 3 bzw. 7% nach einer Generation und 1 bzw. 3% nach 7 Generationen. Wurde die Position des QTL um 10 cM (Centi-Morgan) falsch eingeschätzt, lag der längerfristige Selektionserfolg unter der konventionellen Methode.

Tabelle 4: Selektionserfolg von Marker-BLUP im Vergleich zu konventionellem BLUP in % nach Spelman und van Arendonk, 1997 ($h^2 = 0,35$).

Generation	5% QTL-Effekt		10% QTL-Effekt	
	10 Allele	640 Allele	10 Allele	640 Allele
1	7	7	13	15
2	5	6	9	14
3	5	5	7	14
4	4	5	5	11
5	2	5	4	9
6	2	5	2	6
7	1	5	1	5

4. Schlussbetrachtungen

Die Methode von Fernando und Grossman (1989) ermöglicht es grundsätzlich, Einzelgeninformationen (Marker, QTL) im Zuchtwertschätzmodell zu berücksichtigen. Der Einsatz von Marker-BLUP im Rahmen von konventionellen Nachkommenprüfprogrammen bringt jedoch nur eine geringfügig erhöhte Sicherheit.

Aus den recht unterschiedlichen Literaturergebnissen ergeben sich keine eindeutigen Aussagen auf den Einsatz in der Praxis. Die Simulationen sind sehr sensibel bezüglich der getroffenen

Annahmen, vor allem was die Anzahl der Allele, die Populationsstruktur oder die Dauer der Untersuchung betrifft. Die Vorteile von MAS bzw. Marker-BLUP sind unter folgenden Voraussetzungen am größten:

- sehr viele Allele am QTL
- niedrige Heritabilität
- viele Tiere typisiert
- kurzer Beobachtungszeitraum (wenige Generationen).

Aufgrund der bisherigen Untersuchungen zu MAS besteht jedenfalls vor allem bei längerfristiger, rein züchterischer Betrachtungsweise durchaus Anlass zu Skepsis. Markergestützte Selektion wird die BLUP-Zuchtwertschätzung nicht ersetzen, sondern bestenfalls ergänzen.

5. Literatur

- Christensen, K., 2001: Estimation of breeding values in animal breeding and use of gene markers. <http://www.husdyr.kvl.dk/html/kc/genetics/7/4.htm>.
- Fernando, R.L. und M. Grossman, 1989: Marker-assisted selection using best linear unbiased prediction. *Genet. Sel. Evol.* 21: 467.
- Gibson, J.P., 1994: Short-term gain at the expense of long-term response with selection of identified loci. *Proc. 5th World Congress on Genetics Appl. Livest. Prod.* 21: 201-204.
- Meuwissen, T.H.E. und J.A.M. van Arendonk, 1992. Potential improvements in rate of genetic gain from marker-assisted selection in dairy cattle breeding schemes. *J.Dairy Sci.* 75: 1651-1659.
- Ruane, J. und J.J. Colleau, 1994: The value of marker assisted selection when one QTL is marked. 45th Annual Meeting of EAAP, Edinburgh.
- Spelman, R.J., 1998: Major factors in marker-assisted selection genetic response in dairy cattle populations. *Proc. 6th World Congress on Genetics Appl. Livest. Prod.* 26: 365-368.
- Spelman, R.J. und J.A.M. van Arendonk, 1997: Effect of inaccurate parameter estimates on genetic response to marker-assisted selection in an outbred population. *J.Dairy Sci.* 80: 3399-3410.

Logistische Voraussetzungen für die Umsetzung der markergestützten Selektion

Kay-Uwe Götz¹

1. Einleitung

Die Genomanalyse eröffnet der praktischen Tierzucht neue Möglichkeiten zur Steigerung des Zuchtfortschritts und zur Erhöhung der Wettbewerbsfähigkeit. Im Gegensatz zur klassischen Tierzucht bedingt die praktische Nutzung der Genomanalyse jedoch eine neue Infrastruktur, die zunächst eingerichtet werden muss, bevor Ergebnisse erzielt werden können. Diese Infrastruktur umfaßt die Punkte der Sammlung, Lagerung und Untersuchung von genetischem Material sowie die Auswertung und Speicherung der Untersuchungsergebnisse. Diese Aspekte sollen im Folgenden näher beleuchtet werden. Dabei gehe ich von der einzigen derzeit realistischen Variante der markergestützten Selektion (MAS), der Anwendung von Markerinformationen zur Vorselektion von Jungstieren vor dem Ankauf, aus. Gleichzeitig beziehen die Betrachtungen aber auch die Datensammlung für eine weiterführende Suche nach züchterisch wichtigen Genorten mit ein.

2. Ausgangssituation

Aus der Genomanalyse sind in der Regel markierte Chromosomenabschnitte bekannt, die einen Einfluss auf ein oder mehrere Leistungsmerkmale haben. Wir sprechen dann davon, dass wir „einen QTL gefunden“ haben, in Wirklichkeit ist die Information allerdings noch sehr vage. Bildlich gesprochen wissen wir etwa, dass auf einer 20 km langen Strasse (Chromosomenabschnitt) irgendwo ein winziger Riss im Asphalt (ein verändertes Gen) ist. Aufgrund der Tatsache, dass die Marker in der Regel sehr weit vom QTL entfernt sind, hat die Evolution sehr viel Zeit gehabt, in der Umgebung des QTL für eine Durchmischung verschiedenster Markervarianten zu sorgen. Daher kann man in einer ganzen Rasse keine Beziehung zwischen Marker und QTL feststellen. Diese Beziehung gilt nur innerhalb von Familien, beim Rind kann man sogar getrost sagen innerhalb von väterlichen Halbgeschwisterfamilien. *Die Vererbung markierter Chromosomenabschnitte muss daher immer innerhalb von Familien verfolgt werden!* Die Verbindung zwischen dem Marker und dem QTL bezeichnet man als Kopplungsphase oder auch als Haplotyp.

Durch die relativ großen genetischen Distanzen muss man in jeder Generation mit Rekombinationen zwischen den Markern rechnen. Die Konsequenz ist, dass beim Auftreten einer Rekombination der Haplotyp neu bestimmt werden muss. *Die Bestimmung von Kopplungsphasen ist daher ein kontinuierlicher Prozess, der weitergeführt werden muss, solange ein QTL in der Selektion verwendet wird.*

¹ Das in diesem Beitrag geschilderte bayerische Konzept wurde gemeinsam erarbeitet von K.-U. Götz, G. Beck, I. Medugorac, G. Thaller, J. Aumann und G. Röhrmoser.

Im Anschluss an die eigentliche Genomanalyse müssen folgende Schritte durchgeführt werden, bevor die Ergebnisse praktisch genutzt werden können:

- Auswahl der QTLs, die bearbeitet werden sollen
- Definition und ggf. Optimierung des Markersets für diese QTLs
- Entscheidung über das Verfahren für die markergestützte Selektion
- Organisation der Probensammlung, -aufbereitung und -lagerung
- Erarbeitung eines Finanzierungsplans
- Einrichtung einer Datenbank zur Speicherung der Ergebnisse
- Entwicklung von Programmen zum Abruf von Ergebnissen
- Sicherung der Nachhaltigkeit des Verfahrens
- Gründung strategischer Allianzen

3. Die einzelnen Etappen

3.1 Auswahl der QTLs

Die größte Zahl von QTLs wurde bislang bei der Rasse Holstein-Friesian gefunden. Mehrere Studien weltweit fanden QTLs für Fett- und Eiweißmenge sowie Zellzahl. Beim Fleckvieh ist die Zahl bereits deutlich geringer, jedoch konnten interessante QTLs für Nettozunahme, Fett- und Eiweißgehalt sowie die Strichlänge und den Euterboden gefunden werden. Für das Braunvieh liegen bislang noch kaum Ergebnisse vor.

Nicht alle gefundenen QTLs werden in der Selektion bearbeitet werden. Aus Gründen der Rationalisierung wird man sich auf einen Satz von züchterisch wichtigen Genorten einigen, die bei *allen* zur Untersuchung vorgesehenen Tieren typisiert werden. Die Bewertung eines QTL muss dabei aufgrund des Durchschnittseffekts einer Gensubstitution erfolgen. Oftmals ist aus wissenschaftlichen Studien nur der geschätzte Effekt eines QTLs, also die Leistungsdifferenz zwischen den beiden Homozygoten, bekannt. Diese Zahl ist jedoch wenig aussagekräftig: Ein QTL, der bei 30% der Familien eine Leistungssteigerung um 3 kg Eiweiß bewirkt ist wertvoller als einer, der bei 3% der Familien 15 kg Eiweißmenge bewirkt. Darüber hinaus spielt auch das züchterische Niveau eine große Rolle: Ein QTL, der in den besten Stierfamilien keine Variabilität zeigt, ist züchterisch uninteressant.

Derzeit rechnet man mit Kosten von ca. EUR 10,- pro untersuchtem QTL. Deshalb wird man sich zu Anfang vermutlich auf zwei bis drei QTLs mit den dazugehörigen Markern beschränken.

3.2 Definition und Optimierung des Markersets

Um ein möglichst rationelles Arbeiten zu gewährleisten, muss der Markersatz optimiert werden. Hierbei wird versucht, die Marker so auszuwählen, dass sie möglichst informativ sind und dass möglichst mehrere Marker in einem Durchlauf analysiert werden können. Dies spart Zeit, Material und damit letztendlich auch Kosten. Gegebenenfalls wird man sogar speziell für die Anwendung in der MAS neue Marker entwickeln.

3.3 Entscheidung über das Verfahren für die markergestützte Selektion

In den vorausgehenden Vorträgen wurde bereits erläutert, dass man in der Anwendung der Genomanalyse grundsätzlich die Möglichkeit hat, Marker in der Zuchtwertschätzung zu verwenden oder Markerinformationen zur Vorselektion beim Ankauf von Prüfbullen zu nutzen. Beim gegenwärtigen Stand der Technik bietet es sich an, die Marker für die Vorselektion einzusetzen. Im Rahmen der Vorselektion kann man wiederum ein Top-Down oder ein Bottom-Up Schema verwenden, was im Vortrag von Dr. Willam bereits ausführlich erläutert wurde. *In der Praxis wird man beide Verfahren gleichzeitig anwenden.*

3.4 Organisation der Probensammlung, -aufbereitung und -lagerung

Dieser Teil stellt die logistische Herausforderung bei der Nutzung der Genomanalyse dar. Für den Top-Down Ansatz und die Suche nach neuen QTLs ist zunächst die Sammlung von *Proben aller Prüfstiere und ihrer Mütter* eine unabdingbare Voraussetzung². Logistisch ist der Bottom-Up Ansatz der erheblich schwierigere, weil genetisches Material von den Töchtern von Prüfstieren gesammelt werden muss. Diese sind im ganzen Land verstreut und damit würde ein gezieltes Anfahren der Töchter zum Zwecke der Probensammlung erhebliche Kosten verursachen. Die Probensammlung muss daher unbedingt mit allfälligen Betriebsbesuchen gekoppelt werden.

Der Bottom-Up Ansatz kommt immer dann zum Tragen, wenn sich aus dem Top-Down Ansatz eine geringe Übertragungswahrscheinlichkeit für den Bullenvater ergibt, oder wenn dieser aufgrund des Top-Down Ansatzes an mindestens einem QTL homozygot sein könnte. Diese Situation tritt beim Vorliegen einer der folgenden Bedingungen ein:

Großvater des Stierkalbs ist nicht untersucht

Großvater des Stierkalbs ist homozygot am QTL (mindestens 50% der Fälle)

Rekombination vom Großvater zum Vater oder vom Vater zum Stierkalb (bis zu 40% der Fälle)

Vater könnte aufgrund der Genotypen von Großvater und mütterlichem Großvater homozygot am QTL sein.

In all diesen Fällen sollten die Töchter des zukünftigen Stiervaters aus dem Testeinsatz untersucht werden um festzustellen, ob der Stiervater am QTL heterozygot ist und welcher Haplotyp der erwünschte ist. Dabei ergibt sich folgender zeitlicher Ablauf.

Monat	Töchter	Söhne
0	Anpaarung im Testeinsatz	
10	Geburt der Töchter	
40	Abkalbung der Töchter	
43	Nachzuchtbewertung DNA-Probenziehung	
45	Zuchtwert, Selektion, Zweiteinsatz	Gezielte Paarung
50	Haplotyp des Stiervaters	
55		Geburt der Söhne aus GP
56		Vorselektion der Söhne

² Man kann davon ausgehen, dass die Stierväter ohnehin vorhanden sind.

Es besteht also reichlich Zeit, nach dem Vorliegen des Zuchtwerts eines Stieres festzustellen, ob dieser an einem oder mehreren QTLs heterozygot ist. Bei der Geburt der Söhne sind die erwünschten Markerallele bereits bekannt, so dass die Stierkälber danach selektiert werden können. Allerdings ist der Bottom-Up Ansatz nicht ganz billig, da neben der Probensammlung „im Feld“ auch noch relativ viele Töchter pro Vater untersucht werden müssen. Aus diesem Grund wird man den Bottom-Up Ansatz nur für Stiere durchführen, die aufgrund ihres Gesamtzuchtwerts (Milchwert) als zukünftiger Stiervater in Frage kommen. Dies hat zu dem in Abbildung 1 skizzierten Vorschlag für das bayerische Fleckvieh geführt.

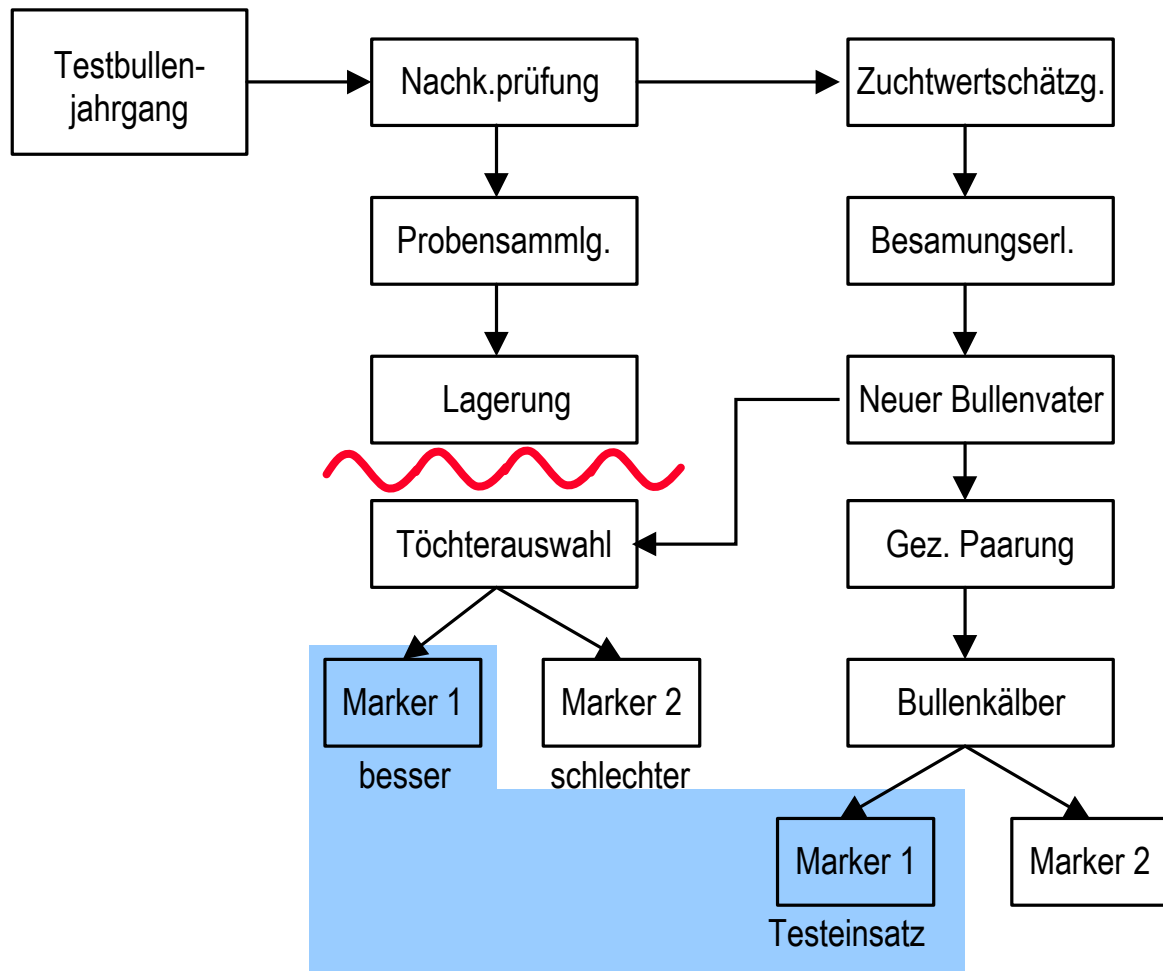


Abbildung 1: Bayerisches Konzept eines modifizierten Bottom-Up Ansatzes (Götz et al., 2000)

Für die bayerischen Verhältnisse besteht die derzeit günstigste Variante zur Probensammlung darin, im Rahmen der Nachzuchtbewertung Gewebeproben von allen bewerteten Tieren zu sammeln. Diese werden an zentraler Stelle gelagert und nach dem Vorliegen der Zuchtwertschätzung der Stiere wird entschieden, von welchen Nachkommenschaften Proben untersucht bzw. vernichtet werden. Damit können 90% der Typisierungskosten eingespart werden, da ohnehin nur die 10% besten Stiere als Stierväter in Frage kommen. Von den guten Stieren sollten dann Gewebeproben von ca. 50 Töchtern zur Untersuchung vorliegen.

Gewebeproben und aufbereitete DNA werden an einer zentralen Stelle für ganz Bayern gelagert. Sie stehen nach der Routineuntersuchung für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung. Noch günstiger würde sich die Probensammlung gestalten wenn es gelänge, Milchproben für die DNA-Gewinnung zu nutzen. Für die Milchproben existieren in jedem Land ausgeklügelte Logistiksysteme, die die Proben in zentralen Labors zusammenführen. Derzeit besteht aber noch Forschungsbedarf um abzuklären, ob sich aus Milchproben mit hoher Zuverlässigkeit genügend DNA isolieren lässt. Durch die BSE-Krise ist ein weiteres Thema aktuell geworden, das für die Genomanalyse von Nutzen sein könnte: Die Herkunftssicherung durch DNA-Nachweis. Wenn solche Systeme zumindest auf Länderebene eingerichtet würden, könnten die Informationen prinzipiell auch für züchterische Zwecke genutzt werden. Dazu müssen aber konzeptionelle Fehler, wie sie bei der Einrichtung der Tierdatenbanken begangen wurden, vermieden werden.

3.5 Kosten

Aufgrund von Literaturergebnissen kann man annehmen, dass pro QTL ca. 1/3 der Stiere heterozygot ist. Stiere, die an allen untersuchten QTLs homozygot sind, können von vornherein aus dem Verfahren ausgeschlossen werden. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist $(2/3)^3$, also ca. 30%. Somit sind ca. 70% der Stiere für mindestens einen QTL nicht eindeutig homozygot und daher im Bottom-Up Ansatz zu untersuchen. Geht man davon aus, dass ca. 10% der geprüften Stiere aufgrund des Zuchtwerts als Stiervater in Frage kommen, dann wären von $0,1 \times 0,7 = 7\%$ der jährlich geprüften Stiere jeweils 50 Töchter zu untersuchen. Das sind 3,5 Töchter pro Prüfstier und damit Zusatzkosten in Höhe von EUR 122,- pro Prüfstier.

Hinzu kommen die Kosten für die Probengewinnung und -lagerung. Hier gehen wir von Kosten von EUR 2,50 pro gewonnener Probe, einschließlich Lagerung bis zur Untersuchung aus. Pro Prüfstier werden 50 Proben gesammelt, was weitere EUR 125,- ausmacht.

Zu den oben aufgeführten Kosten muss man diejenigen für die Untersuchung der Stiere und ihrer Mütter mit jeweils ca. EUR 50,- hinzurechnen. Insgesamt ergeben sich somit Typisierungskosten von ca. EUR 350,- pro Prüfstier.

3.6 Einrichtung und Betrieb einer Typisierungsdatenbank

Die Typisierung selbst liefert nichts weiter als die Genotypen an den verschiedenen Markergenorten. Diese müssen, zusammen mit den benötigten Leistungsdaten bzw. Zuchtwerten, in einer zentralen Datenbank gespeichert werden. Mit Hilfe dieser Datenbank können Haplotypen für die Stiere generiert und damit züchterische Entscheidungen ermöglicht werden. Eine solche Datenbank wird derzeit im Rahmen des ADR-Genomanalyseprojekts II in Deutschland entwickelt. Nach den jetzigen Planungen wird sie nach Abschluss des Projekts an den Rechenstellen Grub und Verden für die jeweiligen Rassen installiert. Für den Betrieb und die Weiterentwicklung der Datenbank ist mit Kosten von ca. EUR 25.000,- pro Jahr zu rechnen. Hierbei müssen insbesondere die Programme zum Abruf von Ergebnissen ständig weiterentwickelt werden. Neben der reinen Datenspeicherung hat die Datenbank vor allem die Aufgabe, die Konsistenz von Untersuchungsergebnissen aus verschiedenen Analyselabors sicherzustellen. Die Kosten der Datenbank werden daher entscheidend davon abhängen, wieviele

Labors Untersuchungen durchführen und wie gut diese die Qualitätsstandards einhalten. Bei schlechter Datenqualität können die Kosten auch schnell drei- bis viermal so hoch sein.

3.7 Sicherung der Nachhaltigkeit

Die Anwendung der MAS „verbraucht“ die QTLs, weil schon nach kurzer Zeit die meisten züchterisch interessanten Tiere die erwünschten Varianten aufweisen. Die Anfangsinvestition für die Schaffung einer Infrastruktur lohnt sich deshalb nur, wenn ständig neue interessante QTLs gefunden werden. *Um im Wettlauf zwischen den Rassen nicht zurückzufallen, muss die QTL-Forschung dauerhaft und solide finanziert werden!*

Durch die Schaffung der Infrastruktur für die Anwendung der MAS ergeben sich als Nebeneffekt die für die QTL-Suche benötigten Familienstrukturen zukünftig automatisch. Für die Forschungsarbeiten sollten jedoch trotzdem Kosten von EUR 75.000,- pro Jahr einkalkuliert werden. Damit ist dann sowohl die Suche nach neuen QTLs, als auch die Begleitforschung für die praktisch genutzten QTLs abgedeckt. Letztere stellt einen besonders wichtigen Aspekt der MAS dar. Bei allen QTLs, die in unseren Leistungspopulationen noch nicht fixiert sind, stellt sich die Frage, warum sie bislang dem Selektionsdruck widerstanden haben. Eine naheliegende Erklärung ist, dass der QTL nicht nur „Wirkungen“, sondern auch „Nebenwirkungen“ hat. Diese lassen sich *a priori* nur sehr grob abklären, da die Experimentgrößen oftmals gerade für die statistische Absicherung der Wirkungen ausreichen. Deshalb sollte schon die Bestätigungsstudie genutzt werden, um unerwünschte Effekte, insbesondere auf die Bereiche Gesundheit, Fruchtbarkeit und Langlebigkeit zu untersuchen. Dennoch muss auch in der praktischen Anwendung ein ständiges neutrales Monitoring dieser sensiblen Bereiche erfolgen, um Fehlentwicklungen rechtzeitig zu erkennen.

3.8 Gründung strategischer Allianzen

Rechnet man alle Kostenfaktoren aus den obigen Angaben zusammen, so ergeben sich pro Prüfstier Zusatzkosten von EUR 550,- bis 650,-. Für Bayern alleine ergibt das einen jährlichen Aufwand von EUR 250.000,- bis EUR 300.000,-. Deshalb erscheint es sinnvoll, national und international nach Partnern zu suchen, um die Fixkosten zu verteilen und Doppelarbeit zu vermeiden. Derzeit bestehen noch gute Aussichten, von Anfang an zusammenzuarbeiten, da auch in Bayern noch keine konkreten Maßnahmen eingeleitet wurden.

4. Zusammenarbeit

Die Nutzung der Ergebnisse aus der Genomanalyse ist ein Prozess, der von der Verknüpfung von Informationen aus unterschiedlichsten Gebieten lebt. Die züchterisch nutzbare Information entsteht nicht im Labor, sondern erst durch die Gesamtbetrachtung aller Individuen einer Familie in der statistischen Auswertung. Ein Verbund aus Leistungs- und Typisierungsdaten sowie eine vertrauensvolle Zusammenarbeit unter den beteiligten Institutionen sind damit unabdingbar, wenn man den Nutzen maximieren möchte. Aus diesem Grund müssen die am Verfahren beteiligten Organisationen klare Abmachungen darüber treffen, dass die für die Erzielung eines Ergebnisses notwendigen *Informationen* untereinander frei zugänglich sind. Das bedeutet wohlgerne nicht, dass alle *Ergebnisse* frei zugänglich sein sollten! Selbstverständlich muss

gewährleistet sein, dass nur der Kunde, der für eine Untersuchung bezahlt hat, das Ergebnis mitgeteilt bekommt. Dies gilt insbesondere in der Phase vor dem Ankauf von untersuchten Stierkälbern.

5. Abschließende Bemerkungen

Die Anwendung der Genomanalyse bietet der Besamung und damit der gesamten Zucht die Möglichkeit, ihre Wettbewerbsfähigkeit zu steigern. Man wird jedoch keine volle Entscheidungsfreiheit darüber haben, ob man in bestimmten Rassen diese Zuchtmethoden anwenden möchte oder nicht. Falls die MAS bei einer Rasse meßbare Erfolge zeigt, werden die im Wettbewerb stehenden Rassen gar keine andere Möglichkeit mehr haben, als diese Methoden ebenfalls anzuwenden.

Dabei darf man jedoch Maß und Ziel nicht aus dem Auge verlieren. Die Ergebnisse aus dem ersten deutschen Projekt zur Auffindung von QTLs zeigen, dass im Milchwert pro QTL bis zu 4,5 Milchwertpunkte erzielt wurden. Aus methodischen Gründen muss man davon ausgehen, dass dieser Wert eine Obergrenze dessen darstellt, was möglich ist. Bei zwei bis drei QTLs kann man realistischerweise vielleicht mit 5 bis 6 Milchwertpunkten Differenz zwischen „guten“ und „schlechten“ Vollbrüdern rechnen. Innerhalb einer Familie ist dies schon viel, wir wissen aber noch nicht, in wievielen Familien man QTLs tatsächlich nutzen können wird.

Die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Zucht bleibt daher die sorgfältige Auswahl von Stiervater und Stiermutter! Die Genomanalyse findet derzeit ihre typische Anwendung in der Differenzierung zwischen Vollbrüdern bzw. –schwestern aus ET, die ansonsten denselben Pedigreezuchtwert hätten. Die Nutzung der Genomanalyse darf jedoch nicht dazu führen, dass die Stiermütter weniger scharf selektiert werden, um genügend Auswahlmöglichkeiten bei den Stierkälbern zu haben. Die Fortentwicklung einer effizienten Reproduktionstechnik für weibliche Tiere gewinnt damit weiter an Bedeutung.

Medieninhaber und Herausgeber:

Zentrale Arbeitsgemeinschaft österreichischer Rinderzüchter (ZAR)

Universumstraße 33/8, 1200 Wien

im Rahmen des Genetischen Ausschusses

DVR: 0514080

Für den Inhalt verantwortlich:

Die jeweiligen Autoren

Redaktion:

Dr. Christian Fürst, ZAR

Druck: Agrarmarkt Austria, Dresdnerstraße 70, 1200 Wien