

Genomic selection zorgt voor revolutie in fokkerij

# Selecteren op DNA-niveau

Tien jaar geleden waren het nog futuristische ideeën, nu is genomic selection in de fokkerijwereld het gesprek van de dag. Maar wat houdt het precies in? ASG-onderzoekers schetsen de achtergrond van de nieuwe techniek.

**G**enomic selection wordt wel bestempeld als een van de meest significante ontwikkelingen in de veefokkerij sinds de invoering van de fokwaardeschatting. Het principe van genomic selection is eind jaren negentig ontwikkeld bij ASG in Lelystad. Toen waren het nog futuristische ideeën, die niet mogelijk waren door te hoge kosten voor het bepalen van de merkers. Het afgelopen jaar is

de doorbraak gekomen: 50.000 merkers die de meeste genetische variatie kunnen verklaren. Het bepalen van die merkers kan nu voor hetzelfde geld als waarvoor eerder honderd merkers konden worden bepaald, circa 200 euro. Nederland loopt voorop bij de introductie van genomic selection. ASG is nauw betrokken bij deze ontwikkeling en de implementatie en werkt samen met de onderzoeksafdelingen van CRV en de pluimvee- en varkensfokker Hendrix Genetics. De betrokken ASG-onderzoekers geven hier de achtergrond, schetsen de potentiële impact voor de melkveefokkerij en kijken naar mogelijke toepassingen op het individuele melkveebedrijf.

## Topstier pas laat herkend

Een stierkalf krijgt de helft van zijn vaders genen

en de helft van zijn moeders genen. Niet elke nakomeling krijgt dezelfde helft van zijn ouders. Een belangrijke vraag is welke specifieke genen van beide ouders een nakomeling verkrijgt. In de melkveefokkerij is daarvoor het proefstier-wachtstier-fokstiersysteem ingevoerd. Hierbij wordt de gemiddelde prestatie van ongeveer honderd nakomelingen van een stier gebruikt om te bepalen of deze stier de gewenste of de ongewenste genen van zijn ouders heeft geërfd. De totale waarde van de verkregen genen wordt uitgedrukt in fokwaarden. Het grote voordeel van het gebruiken van gegevens van dochters is dat hiermee vrij nauwkeurig de fokwaarde van een stier te bepalen is. Het grootste nadeel is echter dat het ongeveer vijf jaar duurt voordat een stier zijn eerste fokwaarde krijgt (zie figuur 1). Het duurt dus ook lang voordat een topstier als

zodanig wordt herkend en veehouders zo'n stier in grote mate benutten.

## Van 30 naar 50.000 merkers

In de afgelopen tien jaar is veel onderzoek gedaan naar het gebruik van genetische merkers. Het doel hiervan was om op jonge leeftijd al te kunnen bepalen of een kalf bepaalde gewenste genen heeft geërfd van zijn of haar ouders. Zodoende is een strengere selectie van kalveren mogelijk, waardoor uiteindelijk een groter deel van de proefstieren tot fokstier promoveert en een groter deel van de geselecteerde koeien stiermoeder wordt. Omdat het bepalen van merkers altijd duur was en er weinig merkers beschikbaar waren, is er veel onderzoek gedaan naar het vinden van de beste genetische merkers. Veel merkers werden getest, maar



John Bastiaansen



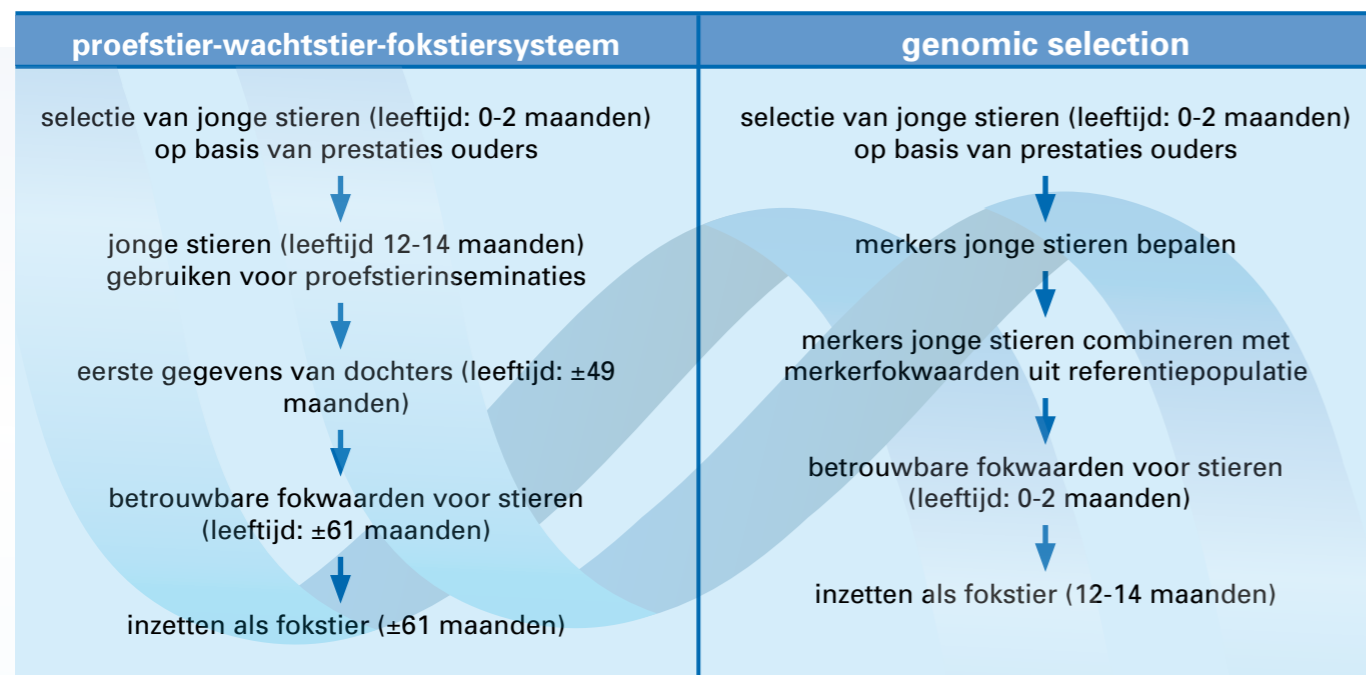
Mario Calus



Roel Veerkamp



Theo Meuwissen



Figuur 1 – De processen en (voorspelde) doorlooptijd van traditionele selectie en genomic selection

alleen die merkers die voldoende voorspellende waarde hadden, zijn routinematig in het fokprogramma ingezet. De fokkerijorganisaties die hierin hebben geïnvesteerd, hebben op deze manier ongeveer dertig merkers gevonden die leidden tot tien procent extra genetische vooruitgang.

Door de gigantische reductie van de prijs voor het bepalen van de merkers is dit hele proces efficiënter uit te voeren. Het is niet meer nodig om de beste merkers te zoeken. We bepalen nu de merkers van alle dieren en bepalen elke keer opnieuw de waarde van deze merkers. Het bijkomende voordeel is dat we met zoveel merkers ook het grootste gedeelte van de genetische verschillen tussen nakomelingen kunnen voorspellen. Het op deze manier gebruiken van grote aantallen merkers noemen we genomic selection.

Genomic selection is daarmee de ultieme toepassing van genetische merkers in de veefokkerij. Momenteel gebruiken we zo'n 50.000 merkers, die verspreid zijn over het hele genoom (het volledige DNA) van het rund.

#### Fokwaarden genomic selection

Van ieder van de 50.000 merkers heeft een dier twee kopieën. De mogelijke kopieën zijn A, C, G en T, de bouwstenen van het DNA. Per merker komen normaal gezien slechts twee van de vier bovenstaande kopieën voor, bijvoorbeeld A en C. Voor deze merker kunnen dieren AA, AC en CC zijn. De combinatie van merkers over het hele genoom is voor ieder dier uniek. Het grote aantal merkers en de verspreiding daarvan over het hele genoom zorgen ervoor dat er bij alle genen minimaal één merker dicht in de buurt ligt. De merkers 'markeren' op deze manier de genen zonder dat deze genen zelf, of hun positie op het genoom, bekend zijn.

Voor alle 50.000 merkers wordt vervolgens bepaald in hoeverre ze de verschillen op een bepaald ken-

merk verklaren. Zo kunnen dieren met een A voor een specifieke merker een fokwaarde hebben die 1 kg melk boven het gemiddelde ligt, terwijl dieren met een C een fokwaarde hebben die 1 kg onder het gemiddelde ligt. Voor dieren met AA, AC en CC betekent dit dat hun fokwaarden respectievelijk +2, 0, of -2 kg melk afwijken van het gemiddelde. Er zijn veel merkers met een effect op kg melk en elk dier heeft een unieke combinatie van merkers. Door voor iedere merker dit effect ten opzichte van het gemiddelde te bepalen en vervolgens per dier voor al zijn merkers deze effecten bij elkaar op te tellen, worden de zogenaamde genomicselectionfokwaarden (gs-fokwaarden) verkregen.

Een belangrijke stap in het toepassen van genomic selection is het bepalen van de waarde van iedere afzonderlijke merker. Dit gebeurt met een zogenaamde referentiepopulatie. Deze populatie omvat doorgaans minimaal duizend stieren, waarvan op basis van dochterinformatie nauwkeurige fokwaarden beschikbaar zijn en waarvan alle 50.000 merkers bekend zijn. Met een statistisch model wordt bepaald hoe deze betrouwbare fokwaarden 'opgedeeld' moeten worden in de effecten van alle 50.000 merkers.

#### Gevolgen voor fokprogramma

Traditioneel selecteren fokkerijorganisaties proefstieren op basis van de gemiddelde fokwaarden van hun ouders. De meest extreme toepassing van genomic selection in de melkveefokkerij is het volledig afschaffen van het proefstier-wachtstier-fokstiersysteem en jonge stiertjes alleen te testen voor hun merkers. Vervolgens kunnen de beste meteen promoveren tot fokstier, gebaseerd op genomic selection (zie figuur 1).

Om deze stap te kunnen zetten moeten de gs-fokwaarden voor jonge stiertjes een betrouwbaarheid hebben die vergelijkbaar is met die van fokwaarden

gebaseerd op honderd dochters. Op dit moment worden deze betrouwbaarheden nog niet gehaald. Met behulp van genomic selection halen proefstieren bijvoorbeeld voor kg eiwit een betrouwbaarheid van ongeveer zestig procent tegen een betrouwbaarheid van vijftig procent gebaseerd op gegevens van honderd dochters. De betrouwbaarheid van de gs-fokwaarde is echter een stuk beter dan een betrouwbaarheid van vijftig procent op basis van fokwaarden van alleen de voorouders. De verwachting is dat de betrouwbaarheid van gs-fokwaarden toeneemt als de referentiepopulatie groter wordt.

Fokkerijorganisaties passen momenteel genomic selection toe in de voorselectie van proefstieren. Op deze manier zijn uit een groter aantal stierkalveren uiteindelijk een aantal stieren te selecteren die vervolgens als proefstier worden ingezet. Tegelijkertijd kunnen bijvoorbeeld de beste tien procent stiertjes gebaseerd op gs-fokwaarden al worden gebruikt als stiervader voor de volgende generatie. Door het aantal ingezette proefstieren te verminderen of zelfs helemaal geen proefstieren in te zetten, zoals in figuur 1, kunnen de kosten van het fokprogramma drastisch naar beneden. Het testen van proefstieren en houden van wachtstieren is immers een belangrijke component van de totale kosten van het fokprogramma.

#### Korter generatie-interval

Genomic selection heeft de potentie om wereldwijd fokprogramma's radicaal te veranderen en genetische vooruitgang verder te versnellen. Bij een volledige overstap op genomic selection kan de leeftijd van fokstieren afnemen van vijf jaar naar één jaar (figuur 1).

In het algemeen gaat een hogere genetische vooruitgang vaak gepaard met een hogere inteelttoename. Een van de redenen hiervoor is dat voor een hogere genetische vooruitgang meer zonen van een topstier worden ingezet als proefstier, waardoor de kans op twee nieuwe topstieren die (half)broers zijn, sterk toeneemt. Met behulp van genomic selection kunnen uit een grote groep nakomelingen van deze topstier al vroegtijdig de beste worden geselecteerd. Het totale aantal ingezette zonen

van een bepaalde vader kan daardoor afnemen. Daarnaast kunnen met behulp van genomic selection relatief goedkoop zonen van meer verschillende vaders worden getest. De kans op een nieuwe topstier met een outcrossafstamming neemt daardoor toe. Concluderend heeft genomic selection de potentie om in fokprogramma's de genetische vooruitgang te verhogen, het generatie-interval te verkorten, de kosten te reduceren en de inteelt te verlagen.

#### Gs-fokwaarden voor vaarskalveren

Naast de impact via fokprogramma's van ki-organisaties kan genomic selection in de toekomst ook directe toepassingen op het individuele melkveebedrijf hebben. Net zo goed als fokwaarden van stieren voorspeld kunnen worden met veel merkers, is dezelfde informatie te gebruiken om fokwaarden te schatten voor vaarskalveren. Het bijzondere is dat deze fokwaarden dan even betrouwbaar zijn als de betrouwbaarheid van de gs-fokwaarden van stieren.

Voor de praktische toepassing op melkveebedrijven zien we nog twee belemmeringen. Ten eerste zijn dat de beschikbaarheid van de informatie en de kennis om gs-fokwaarden te schatten. Deze liggen nu nog in handen van de ki-organisaties die de kennis ontwikkeld hebben. Ten tweede zijn de kosten voor het bepalen van de merkers met zo'n 200 euro nog aan de hoge kant voor toepassing bij koeien. In de toekomst zullen deze kosten echter afnemen. Over een aantal jaren moet het mogelijk zijn om betrouwbare fokwaarden te krijgen voor ongeveer 50 euro. Dat blijft een fikse investering, maar aanzienlijk goedkoper dan nakomelingenonderzoek of het opfokken van de verkeerde vaars.

Dr. ir. M. P. L. Calus, onderzoeker genetica, Animal Breeding and Genomics Centre, ASG Lelystad

Dr. ir. J. W. M. Bastiaansen, onderzoeker genetica, Animal Breeding and Genomics Centre, departement Dierwetenschappen, Wageningen Universiteit

Prof. dr. ir. T. H. E. Meuwissen, professor genetica, Norwegian University of Life Sciences

Dr. ir. R. F. Veerkamp, groepshoofd, Animal Breeding and Genomics Centre, ASG Lelystad

## Met merkers fokken op energiebalans en voerefficiëntie

Een mogelijke toepassing van genomic selection is het selecteren op kenmerken waar normaal moeilijk op te selecteren is. Zo is ASG trekker van twee projecten over de mogelijkheden om merkerfokwaarden te schatten voor kenmerken die moeilijk meetbaar zijn. Het eerste project is het Europese initiatief RobustMilk, waarbij bij een referentiepopulatie van tweeduizend koeien

kenmerken gemeten worden die alleen op proefbedrijven meetbaar zijn. Dat onderzoek kijkt naar mogelijkheden voor het maken van merkertesten voor robuustheidskenmerken, zoals negatieve energiebalans en vruchtbaarheid, maar bijvoorbeeld ook voor een verbeterde samenstelling van melk. In het tweede project, dat begin 2009 gaat lopen, worden merkers gebruikt om

fokwaarden te voorspellen voor voerefficiëntie en methaanemissie. De fokwaarden zullen gevalideerd worden met vergelijkbare experimenten in Nieuw-Zeeland en Australië. Deze initiatieven leiden in de nabije toekomst tot een schat aan publieke informatie, die de weg vrijmaakt voor het ontwikkelen van fokwaardeschatting gebaseerd op merkerinformatie.