

De impact van genomics (toepassing DNA-technieken) op dierlijke genenbanken

Gebaseerd op een boek dat begin 2017 verschijnt:

“Genomic management of animal genetic diversity”

Kor Oldenbroek, CGN



Doelstelling dierlijke genenbank CGN

- Veilig stellen van de genetische diversiteit aanwezig in de diersoorten die voor voedselproductie gebruikt worden
- Rassen opnieuw tot leven brengen: core collectie van 50 mannelijke dieren; 600 tot 5000 doses sperma per ras
- Back-up voor fokmateriaal dat onbedoeld uitvalt
- Materiaal om nieuwe rassen en lijnen te ontwikkelen
- Ondersteuning *in situ* conservering
- Materiaal voor onderzoek en verdere karakterisatie



Hoe ziet de sperma collectie van het CGN eruit?

- Werkcollectie in Wageningen – Duplo in Utrecht (FvD)
- Rund: stieren van NL-rassen > 1960; >1990 proefstieren van KI-verenigingen: beperkt aantal stieren van NL-rassen verzameld onder strikte voorwaarden op bedrijven
- Varkens: 2001 beren van 16 verschillende NL-lijnen, nu opnieuw, maar nog de helft van de lijnen is beschikbaar
- Paarden: hengsten van NL-rassen vanaf 1960
- Kip: sperma van 20 NL-rassen verzameld op het CGN
- Schaaap en geit: verzameld op bedrijven of in slachthuizen

CGN – 2015: Sperma collectie



Diersoort	ras	vaders	rietjes
Rund	20	5920	237320
Hond	6	16	429
Geit	6	72	6145
Paard	9	153	2808
Varken	33	638	19474
Kip	29	270	18823
Schaap	11	319	30462



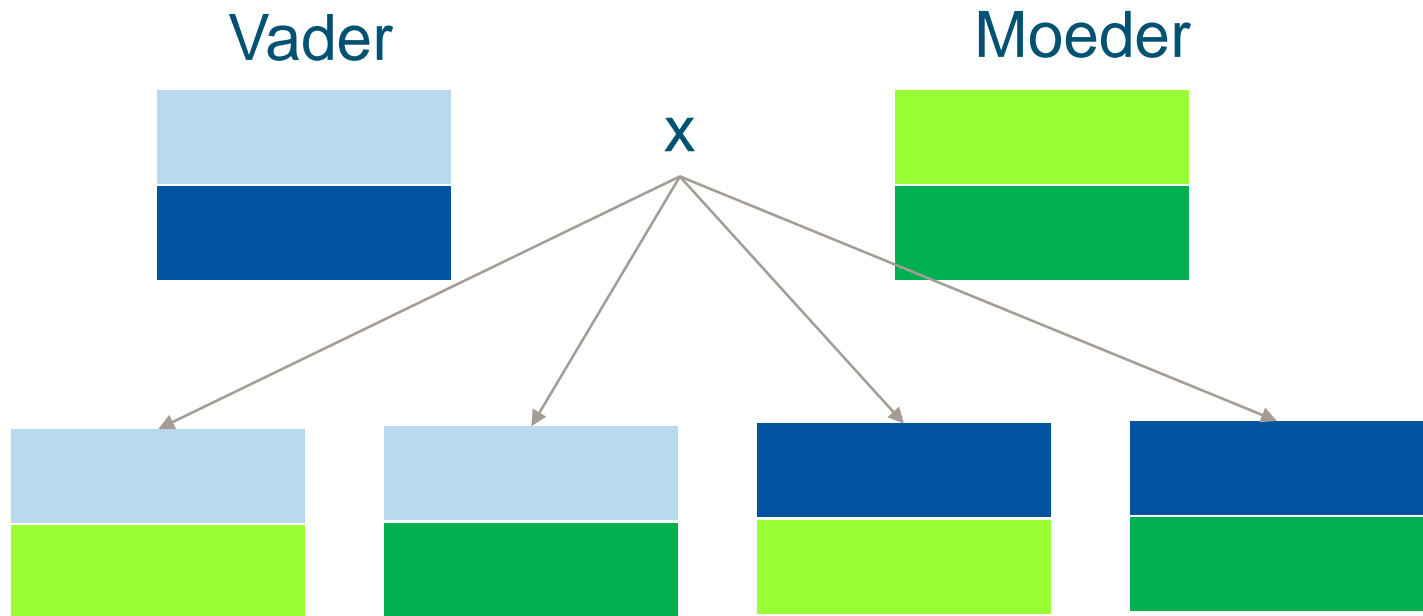
Definities

- **Core collectie:** de verzameling van geconserveerd materiaal dat een ras weer op de kaart kan zetten met een effectieve populatiegrootte > 50
- **Genetische diversiteit:** de set van verschillen tussen diersoorten, tussen rassen binnen diersoorten en tussen dieren binnen rassen (gemiddeld bij dieren 50 %!)
- **Mendelian sampling:** de toevalsprocessen in de meiose waardoor 50% van de allelen van een ouder in een unieke combinatie doorgegeven wordt aan een nakomeling
- **Genomic selection:** selectie van dieren op één of meerdere kenmerken op basis van hun variatie in SNP's (single nucleotide polymorphisms)

Mendelian sampling

DNA

- in twee kopieën aanwezig
- 50% van moeder, 50% van vader
- toeval bepaalt welk deel van de vader en welk deel van de moeder



Conservering en benutting: toen en nu

- Toen:

 - Afstamming

 - Fenotypische informatie

 - Core collectie genenbanken: afstamming

- Nu (genomics tijdperk)

 - DNA informatie (SNP's en WGS)

 - Fenotypische informatie

 - Core collectie genenbanken: DNA-verwantschap

- Verschil toen en nu: Mendelian sampling zichtbaar

>> Core collectie efficiënter samenstellen en beter karakteriseren

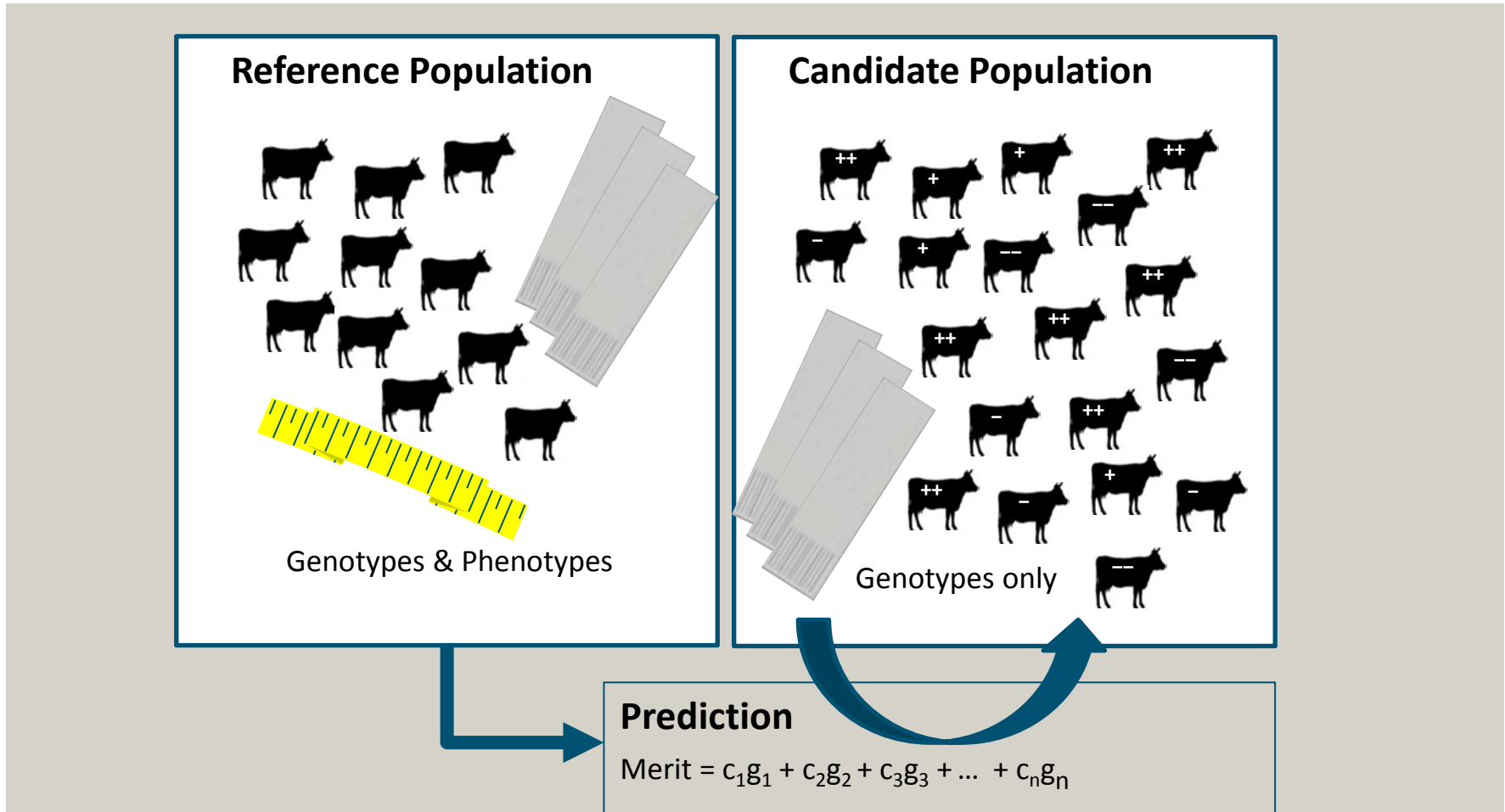
Gebruik van genomische informatie

- Fouten verbeteren / aanvullen van de afstamming
- Benutten van genetische variatie voor selectie: genomic selection; nauwkeurigheid ($>$) en generatieinterval ($<$)
- Identificeren van (recessieve) genetische defecten: identificatie van dragers
- Begrip van de genetische achtergrond van een kenmerk: monogeen/polygeen, epistasie, QTL's, G^*E etc.
- Begrip van de geschiedenis van een soort en een ras: domesticatie effecten en effecten van selectie ($n+k$)
- Verbeteren van de conservering van een soort/ras

Genomic selection

- **Referentiepopulatie:** dieren met een fokwaarde en SNP-genotypen waaruit een voorspellingsformule ontwikkeld wordt.
- **Selectiekandidaten:** dieren met SNP-genotypen waarbij de voorspellingsformule gebruikt wordt om de fokwaarde te schatten
- **Voordeel:** hogere nauwkeurigheid op jongere leeftijd

Genomic selection



Erfelijke gebreken: bron OMIA,



- Draggers van recessive erfelijke aandoeningen zijn te op te sporen met DNA-analyses

Diersoort	Totaal	Enkelvoudig	Mutatie bekend
Hond	686	285	211
Paard	226	51	37
Rund	502	231	132
Varken	247	66	31
Schaap	241	100	47
Geit	81	16	10
Kip	212	129	43

Animal QTL database

Diersoort	Aantal QTL's	Publicaties	Kenmerken
Rund	81652	710	519
Varken	16033	557	627
Kip	5683	250	335
Paard	1197	66	41
Schaap	1336	119	212



Begrip van de genetische achtergrond

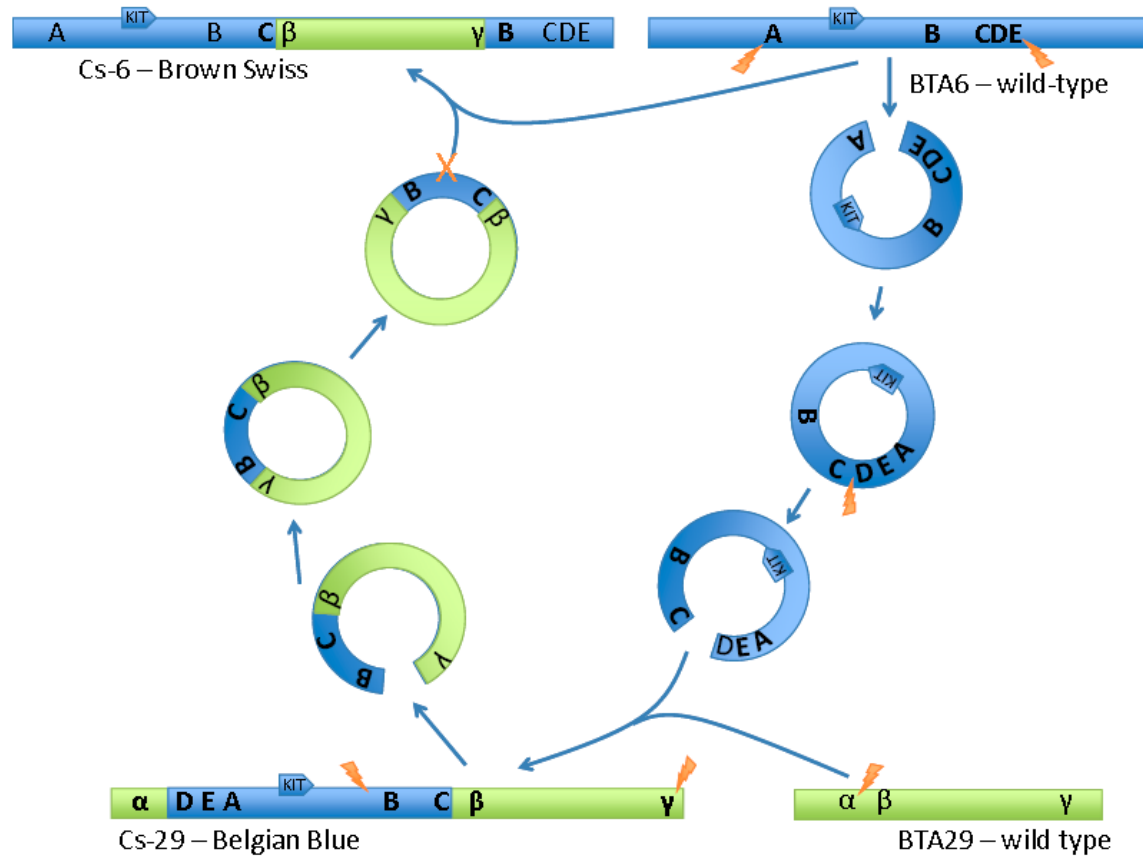
Genetische achtergrond witrikrunderen

Locus voor bont ligt op chromosoom 6

- Lang geleden gedurende de meiose heeft een deel van chromosoom 6 een cirkel gevormd en is in een andere volgorde opgenomen in chromosoom 29
- Epistasie met bont
- WW = bijna wit
- W/- = witrik
- -/- = bont



Achtergrond witrik, Nature (2010)



Voorbeeld toepassing genomics op genenbankmateriaal: “Conservation priorities for the different lines of Dutch Red and White Friesian cattle change when relationships with other breeds are taken into account.”

Ina Hulsegge, Kor Oldenbroek, Jack Windig en Mario Calus

JAM 2015, Orlando, Florida and Journal of Animal Breeding and Genetics



Geschiedenis van het Roodbont Fries Vee

- Stamboek opgericht in 1879
- Bottleneck in 1990 ($n < 20$)
- Genenbank stieren 1960-1970
- In 25 jaar weer op de kaart
- > 600 koeien; > 50 stieren



Drie vragen van de Stichting RVF en één van CGN

- Is RVF een uniek ras of is het sterk verwant aan het Fries-Hollandse ras?
- Is het relevant om vijf lijnen te onderscheiden?
- Kunnen twee niet-stamboek veestapels toegevoegd worden aan het ras ?

- Welke lijnen verdienen prioriteit bij conservering?



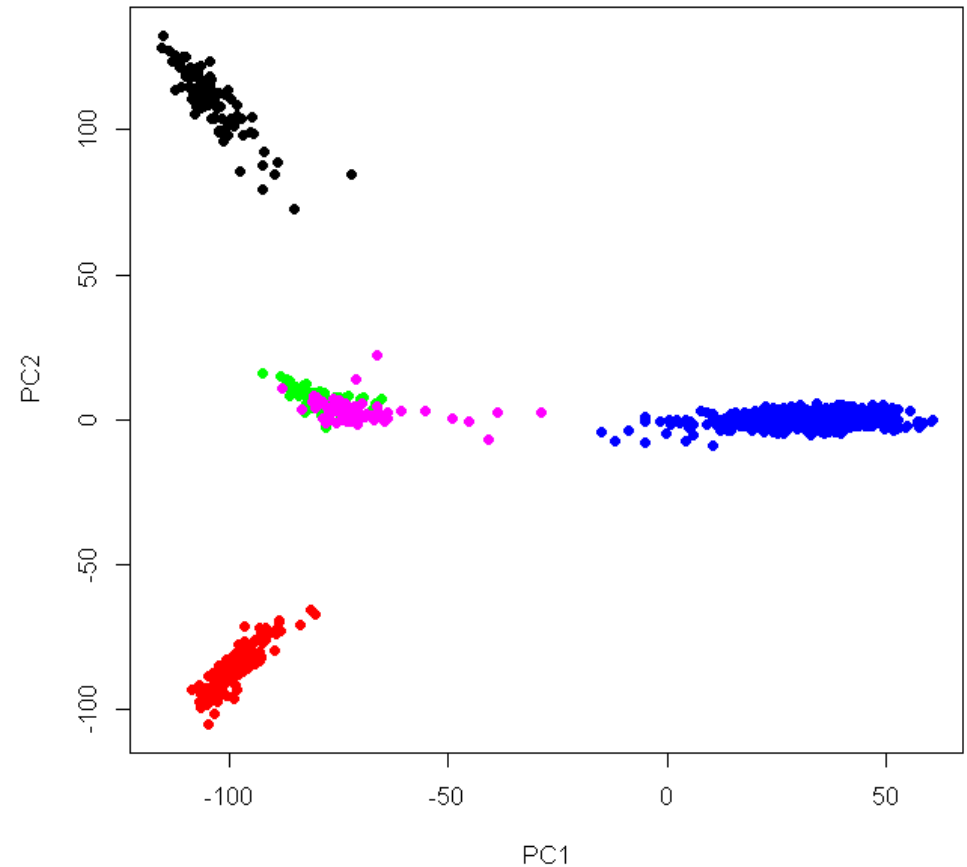
Vijf lijnen van RFV en twee “kandidaat” lijnen

- Jet (n=9)
 - Marco/Kei (n=8)
 - Koos (n=10)
 - Reitsma (n=11)
 - FH vader met roodbont factor (n=10)
 - Niet geregistreerd Eysinga (n=11)
 - Niet geregistreerd Terschelling (n=9)
-
- 43 levende dieren (koeien, haarmonsters)
 - 25 stieren uit de genenbank (sperma)

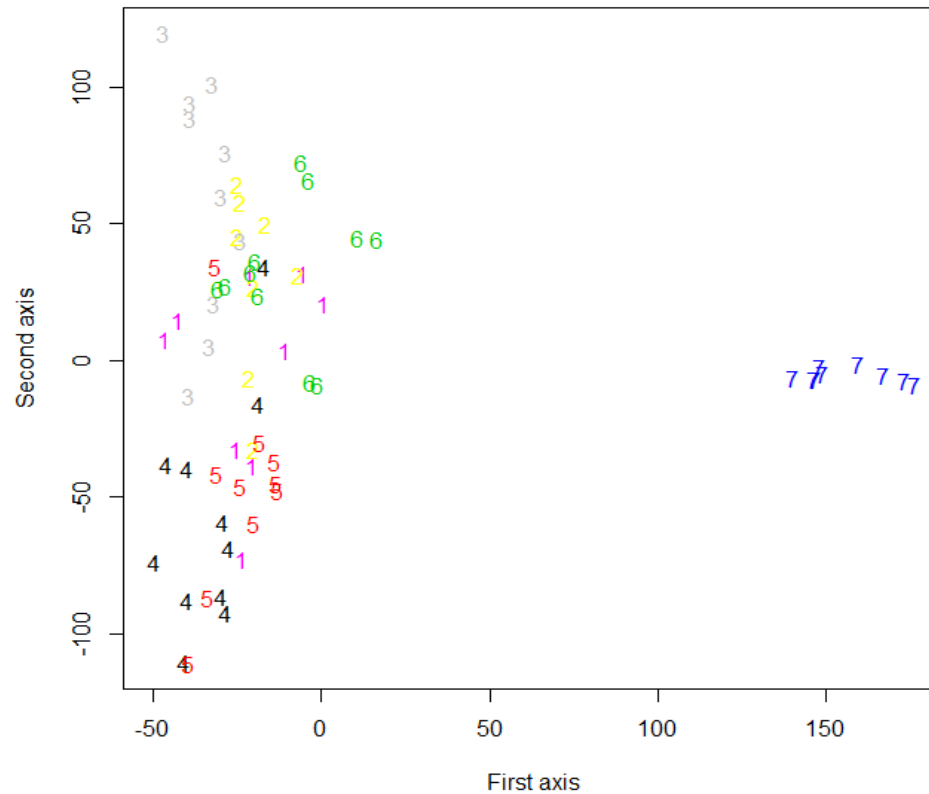


Clusteranalyse van de NL-runderrassen

- Zwart = Groningen BK
- Rood = MRIJ
- Groen = FH
- Blauw = HF
- Paars = RFV



Clusteranalyse van de 7 RFV lijnen



- Lijn 7 wijkt duidelijk af van de andere lijnen

Conclusies uit de analyses

- RFV is uniek en sterk verwant aan FH
- Onderscheid in vijf lijnen helpt bij *in vivo* conservering variatie
- De 2 niet-stamboek veestapels kunnen toegevoegd aan het ras
- Voor de conservering van het RFV ras zijn lijn 5, 6 en 7 van belang
- Voor de conservering van de NL diversiteit in de runderrassen zijn lijn 1-4 en lijn 7 van belang



Genomische informatie zorgt voor:

- Informatie over specifieke allelen en haplotypen
- Meer nauwkeurigere familie relaties binnen een ras
- Meer nauwkeurigere relaties tussen rassen

>> **De uitdaging voor het genenbank management is:**

- Efficiënter samenstellen van meer complete collecties
- Verstrekken van genomische informatie over de collectie
- Aangeven welk materiaal waardevolle QTL's bevat