

Suche den Grossvater

Franz Seefried

Die Genotypisierung ist heute in der Schaf- und Ziegenzucht ein zentrales Instrument im Rahmen der Abstammungskontrolle. Mit zunehmender Zahl an genotypisierten Tieren kann die Abstammungsinformation anhand der Genotypen hergeleitet werden. Das ist den Landwirten als sogenannte Abstammungskontrolle bekannt. Weitaus weniger bekannt ist die Möglichkeit, dass mittels Genotypen auch Aussagen über weiter zurückliegende Generationen in der Abstammung, z.B. Grosseltern, gemacht werden können.

Der Wechsel zur sogenannten SNP-Genotypisierung hat die Prozesse in der Schaf- und Ziegenzucht bzw. in der Herdebuchführung in den letzten Jahren grundlegend verändert. Direkt mit dem Technologiewechsel in der Abstammungskontrolle verbunden ist auch die Suche nach möglichen Eltern, welche früher technologiebedingt nur in begrenztem Umfang möglich war. Die Abstammungskontrolle und die Elternsuche basieren auf Genotypen. Damit sind Abstammungskontrolle und Elternsuche immer auf zwei aufeinanderfolgende Generationen beschränkt. (Abbildung, Seite 13).

Bedeutung der Abstammungskontrolle

Die Genauigkeit der Herdebuchführung wird mit den durchgeführten Abstammungskontrollen verbessert. Darüber hinaus können unklare Abstammungen geklärt wer-

den. Vollständige und korrekte Abstammungen haben somit nach wie vor eine grosse Bedeutung. Dies insbesondere in Szenarien, in denen nicht populationsweit, sondern eher selektiv genotypisiert wird.

Methoden der Abstammungskontrolle

In praktisch allen Populationen der landwirtschaftlichen Nutztiere sind wir heute noch nicht bei einer generellen bzw. flächendeckenden Genotypisierung angekommen. Schweizweit werden Jahr für Jahr z.B. rund 650 000 Kälber geboren, von denen heute rassenübergreifend ca. 30 000 genotypisiert werden. Rund 95 % der Geburten sind also nach wie vor nicht genotypisiert und stehen für die klassische Abstammungskontrolle von späteren Nachkommen nicht zur Verfügung. Entsprechendes gilt für die Schaf- und Ziegenzucht. Ausserdem haben wir in der Zuchtpopulation nach wie vor einen Geschlechtereffekt bezogen auf den Anteil an genotypisierten Tieren. Der prozentuale Anteil an genotypisierten Tieren in der Zuchtstufe ist auf der männlichen Seite, also bei den Böcken, deutlich grösser als auf der weiblichen Seite. Dieser Zusammenhang hat zur Folge, dass Jungtiere genotypisiert werden, deren Eltern nicht oder nur unvollständig genotypisiert sind. In der Regel fehlt bei einem Jungtier, egal ob Schaf, Ziege oder auch Rind, der Genotyp der Mutter. Werkzeuge, die eine Aussage zur Plausibilität der Grosseltern leisten können, sind für diese Jungtiere besonders wertvoll (Abbildung, Seite 13). Das Werkzeug, welches diesem Wunsch gerecht wird, heisst «Haplotyp» und wird im Folgenden beschrieben.

Haplotypen in der Abstammungskontrolle

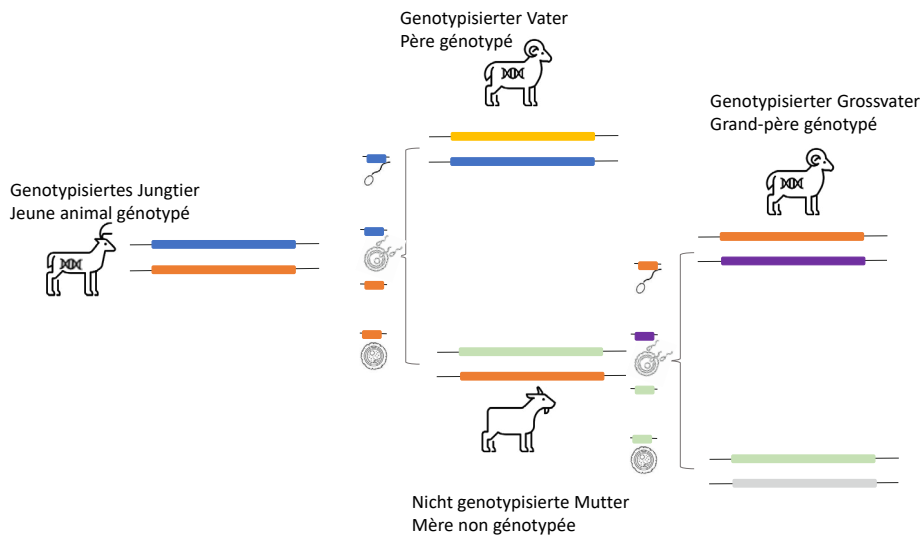
Haplotyp – Kurzform für «haploider Genotyp» – sind zusammengesetzte Genotypen in einem x-beliebigen Abschnitt im Erbgut. Sie setzen sich immer aus mehreren benachbarten SNPs zusammen, wobei die doppelte Genotypeninformation (z.B. AB) in die halbe (haploide) Information (A-B) aufgetrennt wurde. Diese Auftrennung passiert im SNP-Ablauf im Rahmen der sogenannten Imputation und bildet jeweils das väterliche oder mütterliche Chromosom des Jungtieres ab. Das Erbgut eines Jungtieres besteht je zur Hälfte vom Vater bzw. von der Mutter. Dies geschieht, in dem in den Samen- bzw. Eizellen immer nur ein Chromosom enthalten ist (haploider Chromosomensatz). Die Väter der Jungtiere sind in der Regel genotypisiert. Daher kann auf dieser Achse der Abstammung die direkte Abstammungskontrolle (Jungtier-Vater) mittels Genotypen erfolgen. Darüber hinaus, und viel wichtiger für die Aussage bezüglich der Grosseltern, ist die Tatsache, dass dadurch auch in jedem Abschnitt des Erbguts vom Jungtier der väterliche Haplotyp identifiziert werden kann. Der zweite Haplotyp des Jungtieres, welcher



Die Genotypisierung eines Lammes löst die Problematik von eventuell fehlenden Grosseltern. Le génotypage d'un agneau résout le problème de l'absence éventuelle de grands-parents. (Photo: S. Guarneri)

Abbildung: Schema der Haplotypen (Segmente) zwischen Jungtier und Ahnen

Illustration: Schéma des haplotypes (segments) entre le jeune et l'aïeul



In dem Positiv-Beispiel hat das Jungtier seinen blauen Haplotyp vom Vater, seinen orangefarbenen über die Mutter vom Grossvater erhalten. Genomweit erwartet man (unter Missachtung der Rekombination), dass die Hälfte der mütterlichen Abschnitte des Jungtieres vom Vater der Mutter stammen. Wird dies nicht beobachtet, besteht Zweifel an der Korrektheit der Abstammung.

Dans l'exemple positif, le jeune animal a reçu son haplotype bleu de son père et son haplotype orange de son grand-père par l'intermédiaire de sa mère. A l'échelle du génome, on s'attend (en ignorant la recombinaison) à ce que la moitié des segments maternels du jeune animal proviennent du père de la mère. Dans la négative, il y a un doute sur la véracité de l'ascendance.

nicht im Vater identifiziert wurde, muss gleichzeitig der mütterliche Haplotyp sein. Man hat also Informationen von der Mutter in den Daten des Jungtieres. Wohlgemerkt, ohne dass die Mutter selbst geotypisiert ist. Die Mutter wiederum hat diesen Haplotyp entweder von ihrem Vater (also dem mütterlichen Grossvater des Jungtieres) oder von ihrer Mutter, der Grossmutter des Jungtieres. In der Regel ist der Vater der Mutter ebenfalls typisiert, so landet man einen Treffer, wenn der mütterliche Haplotyp des Jungtieres einem der beiden Haplotypen des mütterlichen Grossvaters entspricht.

Ansatz einen Grossvater des Kalbes zu suchen. In 99% der Fälle mit konkretem Vorschlag stimmte dieser mit dem zuvor gelöschten Vater der Mutter überein.

Genomweite Daten – viele Abschnitte

Die Tatsache, dass die Genotypisierung mehrere tausend SNPs untersucht, ermöglicht nun eine Ausdehnung des eben beschriebenen Ansatzes auf das ganze Genom. Dafür teilt man das Genom in gleichlange Segmente und wiederholt diese Analyse für jeden Abschnitt. Am Ende berechnet man die Trefferstatistik für die Jungtier x Grossvater-Kombination gemäss Abstammung. Liegt der beobachtete Wert ausserhalb des erwarteten, ist der Vater der Mutter gemäss Abstammung als Grossvater des Jungtieres unwahrscheinlich. Rechnet man diese genomweite Statistik dagegen für jede Jungtier x Bock-Kombination, kann gleichzeitig der wahrscheinliche Grossvater gesucht bzw. gefunden werden.

Nutzen

Der beschriebene Ansatz ist eine wertvolle Unterstützung für die Zuchtverbände bei der Klärung von Problemfällen im Alltag der Herdebuchführung. Darüber hinaus können so ohne direkte Genotypisierung der Mutter durch eine Genotypisierung des Jungtieres vorhandene Lücken in der Abstammung ergänzt werden. Die Genotypisierung eines Jungtieres löst also eventuell fehlende Grosseitern, die z.B. durch verpasste/widersprüchliche Meldungen entstanden sein können. Dadurch unterstützt der Haplotypen-Ansatz das zu Beginn des Artikels beschriebene Ziel, nämlich einerseits korrekte aber andererseits auch vollständigen Abstammungen, zu erreichen. Schlussendlich dient er so der Genauigkeit der Herdebuchführung.

Validierung

Die Anzahl direkt typisierter Tiere, bei denen Nachkomme, Vater und Mutter, also das komplette Trio, geotypisiert sind, sind heute ausreichend gross und eignen sich daher für eine Validierung des beschriebenen Konzepts. Wir haben unterschiedliche SNP-Datensätze mit Rinderdaten ausgewertet, Genotypen der Mütter sowie deren Vater testweise aus dem System entfernt, um über den

Der Autor des Artikels / L'auteur de cet article



Franz Seefried ist Genetiker bei der Qualitas AG. Dort ist er verantwortlich für den Bereich SNP-Typisierung.
 Franz Seefried, généticien, travaille auprès de Qualitas SA. Il y est responsable du secteur de typisation SNP.

A la recherche du grand-père

Franz Seefried

De nos jours, le génotypage est un instrument central pour le contrôle de l'ascendance dans l'élevage ovin et caprin. L'augmentation du nombre d'animaux génotypés permet, à partir des génotypes, de déduire l'information d'ascendance. Les agriculteurs connaissent cette procédure sous le nom de «contrôle d'ascendance». Chose beaucoup moins connue, il est aussi possible, sur la base des génotypes, de tirer des conclusions sur des générations plus lointaines dans l'ascendance, par exemple les grands-parents.

Le passage à ce que l'on appelle le génotypage SNP a fondamentalement transformé les processus dans l'élevage ovin et caprin comme dans la gestion du herd-book au cours des dernières années. Auparavant très restreinte pour des questions de technologie, la recherche de parents potentiels est désormais également directement liée au changement de technologie. Le contrôle d'ascendance et la recherche des parents sont basés sur des génotypes. Ils sont donc toujours limités à deux générations successives (illustration, page 13).

Importance du contrôle d'ascendance

Les contrôles d'ascendance améliorent d'une part la précision dans la gestion du herd-book et permettent de

l'autre de clarifier les ascendances peu claires. Les ascendances complètes et correctes sont donc toujours d'actualité. C'est particulièrement vrai dans les scénarios où le génotypage n'est pas effectué à l'échelle de la population, mais plutôt de manière sélective.

Méthodes de contrôle d'ascendance

La majeure partie des populations d'animaux d'élevage n'en est pas encore à un génotypage généralisé. A l'échelle Suisse, par exemple, on dénombre environ 650 000 naissances de veaux chaque année. Seuls près de 30 000 d'entre eux, toutes races confondues, sont aujourd'hui génotypés. Environ 95% des naissances ne sont donc toujours pas génotypées et ne sont par conséquent pas disponibles pour le contrôle classique d'ascendance des générations suivantes. L'élevage ovin et caprin est dans le même cas. Par ailleurs, nous avons toujours un effet de sexe dans la population d'élevage pour ce qui est de la proportion d'animaux génotypés: en sélection, le pourcentage d'animaux génotypés est en effet nettement plus important du côté des mâles, c'est-à-dire des béliers et des boucs, que du côté des femelles. On trouve par conséquent des jeunes animaux génotypés alors que leurs parents ne le sont pas ou qu'incomplètement. En règle générale, le génotype de la mère manque, qu'il s'agisse de moutons, de chèvres ou même de bovins. Les outils qui peuvent fournir une indication sur la plausibilité des grands-parents sont par conséquent particulièrement précieux dans ce contexte (illustration, page 13). L'outil qui répond à ce souhait, «l'haplotype», est décrit ci-après.

Les haplotypes dans le contrôle de l'ascendance

Les haplotypes – contraction de «génotype haploïde» – sont des génotypes composés, situés dans une section quelconque du patrimoine génétique. Ils sont toujours constitués de plusieurs SNP voisins, la double information génotypique (p.ex. AB) ayant été scindée en une demi-information (haploïde: A-B). Cette scission a lieu lors de la procédure SNP, dans le cadre de ce que l'on appelle l'imputation, et redonne le chromosome paternel ou le chromosome maternel du jeune animal. Le patrimoine génétique d'un animal est issu pour moitié de son père et pour moitié de sa mère. Les spermatozoïdes et les ovules ne contiennent en effet qu'une seule copie de chromosome (jeu de chromosomes haploïde). Les pères des jeunes animaux étant généralement génotypés, le contrôle d'ascendance direct (jeune-père) peut donc être effectué sur cet axe généalogique au moyen de génotypes. De plus, et c'est beaucoup plus important pour l'affirmation concernant les grands-parents, cela permet d'identifier l'haplotype paternel dans chaque section du patrimoine génétique du jeune animal. Le second haplotype du jeune



Es sind weit mehr Böcke in der Zuchtstufe genotypisiert als weibliche Tiere, deshalb fehlt in der Regel bei einem Jungtier der Genotyp der Mutter. Au niveau de l'élevage, il y a beaucoup plus de mâles génotypés que de femelles, expliquant l'absence générale du génotype de la mère chez un jeune animal. (Photo: S. Zahnd)

animal, qui n'a pas été identifié chez le père, doit donc être l'haplotype maternel. On dispose donc d'informations de la mère dans les données du jeune animal, sans que la mère n'ait elle-même été génotypée. La mère de son côté possède cet haplotype soit de son père (donc du grand-père maternel du jeune animal), soit de sa mère (la grand-mère). De manière générale, le père de la mère étant également génotypé, on obtient donc une concordance lorsque l'haplotype maternel du jeune animal correspond à l'un des deux haplotypes du grand-père maternel.

Données de l'ensemble du génome: beaucoup de segments

Le fait que le génotypage examine plusieurs milliers de SNP permet désormais d'étendre l'approche que nous venons de décrire à l'ensemble du génome. A cet effet, on divise le génome en segments de même longueur et on répète cette analyse pour chacun d'entre eux. Au final, on calcule les statistiques de concordance pour la combinaison jeune animal x grand-père sur la base de l'ascendance. Si la valeur observée se situe en dehors de la valeur attendue, il est peu probable que le père de la mère soit le grand-père du jeune animal conformément à son ascendance. En revanche, si l'on calcule cette statistique à l'échelle du génome pour chaque combinaison jeune x mâle génotypé, on peut en même temps rechercher ou retrouver le grand-père probable.

Validation

Le nombre d'animaux directement génotypés, pour lesquels le descendant, de même que le père et la mère, c'est-à-dire le trio complet, sont génotypés, est aujourd'hui suffisamment important et se prête donc à une validation du concept décrit. A cet effet, nous avons évalué différents jeux de données SNP de bovins, supprimé les génotypes des mères ainsi que leurs pères respectifs du système à titre de test, afin de rechercher un grand-père sur la base de l'approche décrite. Au final, dans 99% des cas disposant d'une proposition concrète, celle-ci correspondait au père de la mère, précédemment effacé.

Utilité

L'approche décrite constitue un soutien précieux pour les fédérations d'élevage dans la résolution des cas problématiques dans le quotidien de la gestion du herd-book. De plus, il est ainsi possible de compléter les lacunes existantes dans l'ascendance par un génotypage du jeune animal, sans génotyper directement la mère. Le génotypage d'un jeune animal détermine donc les éventuels grands-parents manquants, qui peuvent par exemple être dus à des notifications manquées ou contradictoires. Aussi, l'approche par haplotypes soutient l'objectif décrit en début d'article, à savoir obtenir des ascendances d'une part correctes, mais aussi complètes. En fin de compte, elle contribue à une gestion exacte du herd-book.

Alla ricerca del nonno

Oggi la genotipizzazione è uno strumento centrale nell'allevamento di ovini e caprini nell'ambito del controllo dell'ascendenza. Con l'aumento del numero di animali genotipizzati, le informazioni sull'ascendenza possono essere ricavate dai genotipi. Gli allevatori conoscono questo metodo sotto il nome di «controllo dell'ascendenza». Molto meno nota è la possibilità di utilizzare dei genotipi per ottenere indicazioni sulle generazioni precedenti, ad esempio i nonni.



Neu wird bei der Abstammung des Lammes nicht nur geprüft wer der Vater ist, sondern auch, ob die Grossväter passen. Lors de l'établissement de l'ascendance de l'agneau, on ne vérifie désormais pas seulement qui est le père, mais aussi si les grands-pères correspondent. (Photo: S. Guarneri)