

“Genomic revolution”: betekenis voor karakterisering, behoud en fokkerij van zeldzame rassen?

Jack Windig

Animal Breeding & Genomics Centre
Centre of Genetic Resources, The Netherlands (CGN)



Genomic revolution

■ Genoom

- Het hele DNA
- Alle chromosomen bij elkaar
- Alle ca. 30.000.000 baseparen

■ Revolutie

- Steeds meer, beter, sneller en gedetailleerdere informatie over variatie in DNA
 - Van vachtkleur/bloedgroepen naar basepaarvolgorde (sekwentie)
- Steeds meer, beter, en gedetailleerdere informatie over vertaling van DNA naar kenmerk

Moleculaire genetica

■ Ontwikkelingen gaan razendsnel

● Genoom gesequenced

- Mens, ..., Kip, Rund, etc.
- Binnenkort \$1000,- genoom sequence

● Elke week gen ontdekt:

- Depressie – gen
- Linkshandigheid – gen
- Lange mensen – gen
- Krullen – gen
- Obesitas – gen
- Leukemie – gen
- Nagels – gen
- Autisme – gen
- Start pubertijds – gen
- Dronkenschaps – gen
- Hartritme stoornissen – gen
- Meedogenloosheids – gen



Valkuilen

■ “Gen ontdekt”

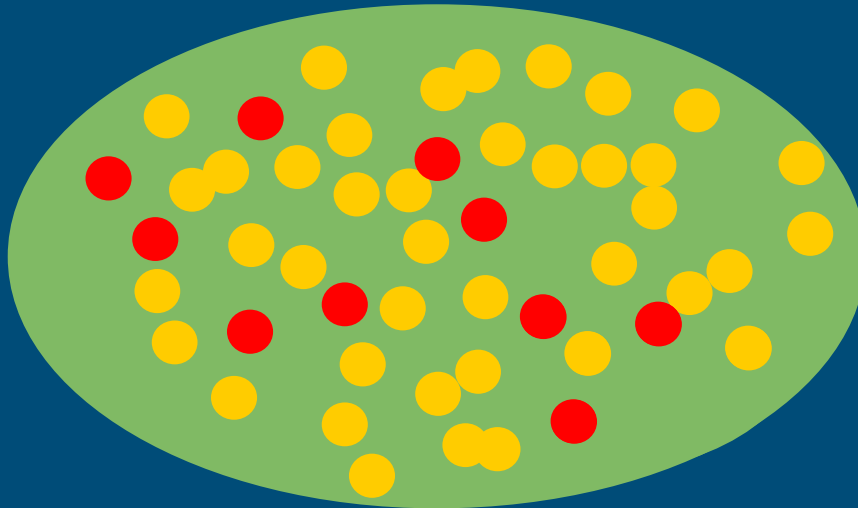
- Meestal QTL (stukje van een bepaald chromosoom waar ergens een gen ligt)
- Verklaart meestal een (heel) klein deel van de variatie in het kenmerk
- Kwantitatieve kenmerken (productie, gedrag etc.) worden door vele 100-den genen beïnvloed
- Omgeving bepaald ook kenmerk

■ Genoom gesequenced

- aaacgttgacttgcaagggattccttacgtacgtaaattaataacaag...?
- Uitdaging is om verschillen in baseparen (**Genomics**) te vertalen naar de praktijk

Verschillen door Genetic drift

Frekwentie rood 20%

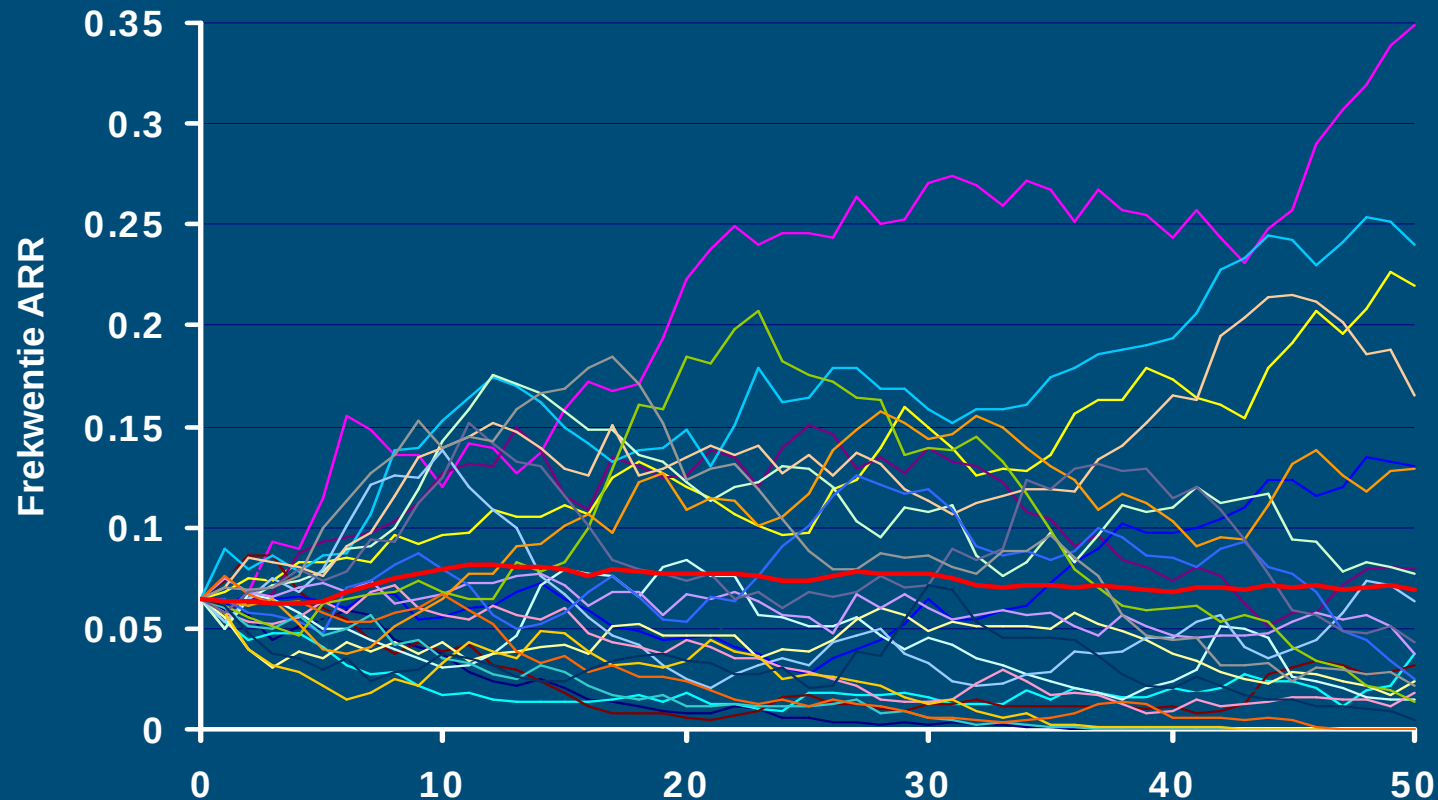


Frekwentie rood 60%

- Veranderende samenstelling door monsternamen
 - Als beperkt aantal dieren ouder voor volgende generatie
 - Bij verdwijnen veel dieren (Flessenhals)
 - Hoe kleiner de groep hoe groter de genetische verschuiving



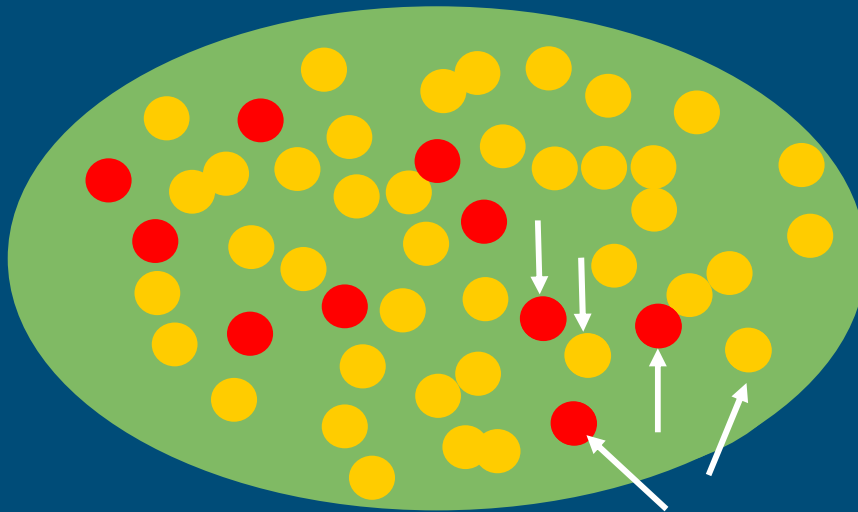
Voorbeeld genetic drift



Computersimulatie ARR allel scrapie-gen in Schoonebeeker

Verschillen door Selectie

Frekwentie rood 20%



- Veranderende samenstelling door selectie op erfelijke eigenschap
 - Bewust: bijvoorbeeld productie
 - Onbewust (natuurlijke selectie): bijvoorbeeld ziekteresistentie
 - Moeilijk te onderscheiden van genetic drift
 - Patroon variatie over rassen en genoom aanwijzing

Hoe ontstonden rassen

■ Verschillende streken

- Door isolatie (genetic drift)
- Aanpassing aan lokale omstandigheden (natuurlijke selectie)
- Fokken naar doel en smaak (selectie door mens)
 - Vacht of verenkleed als onderscheidend kenmerk t.o.v. andere rassen
- Inkruisen andere rassen ter verbetering



Oude rassen



- Waard om te bewaren
 - Mooi
 - Cultureel Erfgoed
 - Hebben unieke genetische eigenschappen
 - Nodig voor de toekomst?!



LIVESTOCK RESEARCH
WAGENINGEN UR

Animal Breeding &
Genomics Centre

Hoe uniek is een ras?

■ Hangt af van

- Hoe lang geleden ontstaan
 - Elke generatie worden verschillen groter door genetic drift
- Hoe geïsoleerd gefokt
 - Inkruisen vermindert verschillen
- Hoe hard geselecteerd
 - Selectie vergroot verschillen (ook bij zelfde fokdoel)

■ Verschillen kunnen tot in detail met SNP-chips in kaart worden gebracht

SNP chips

- SNP: 1 basepaar (van de ca. 3 miljard) met twee verschillende varianten
- Dankzij sequence projecten nu veel bekend
 - Bijv. 50 000 bij rund
- Genetische variatie kan overal op het genoom bepaald worden



Microsatelieten (30)



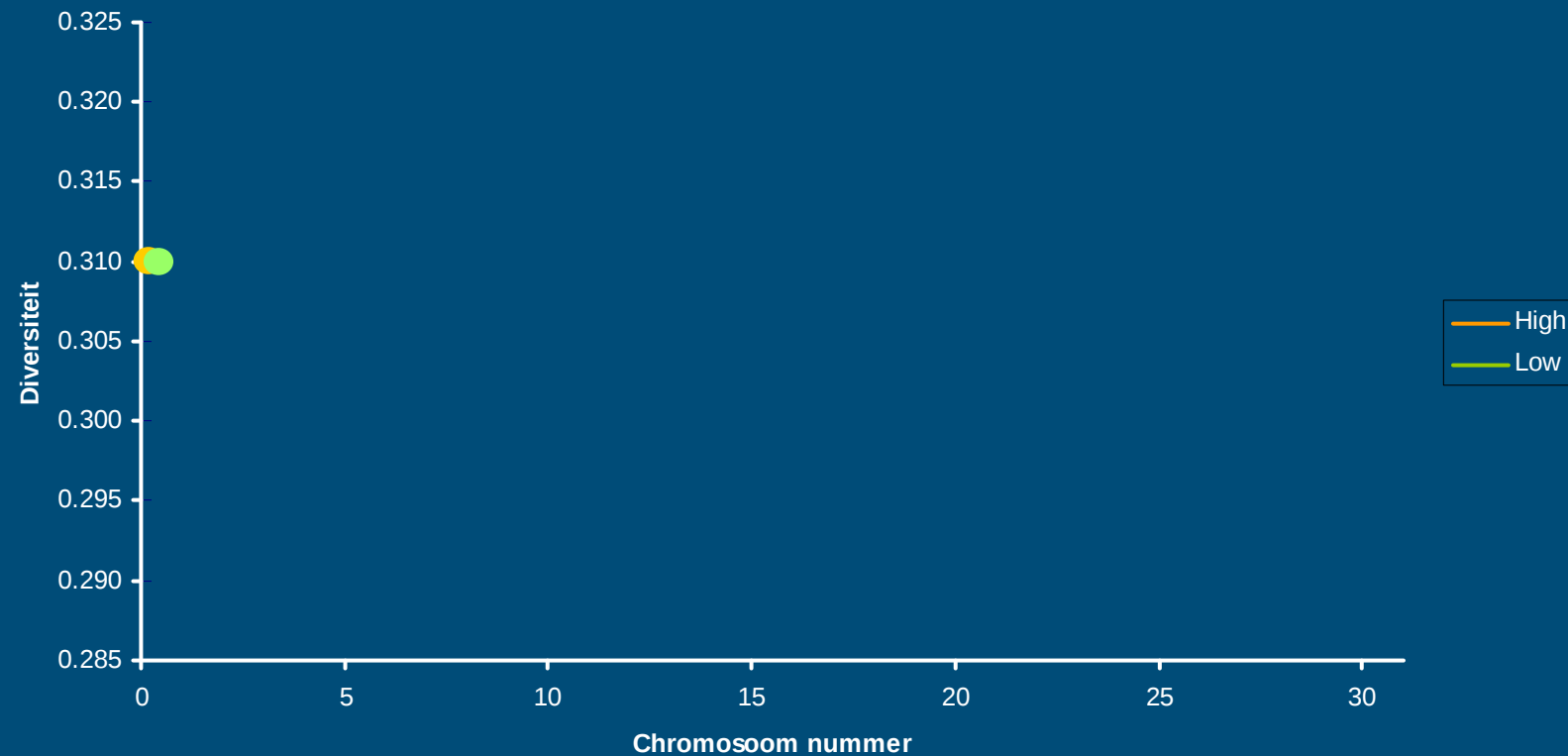
SNPs (50 000)

Voorbeeld

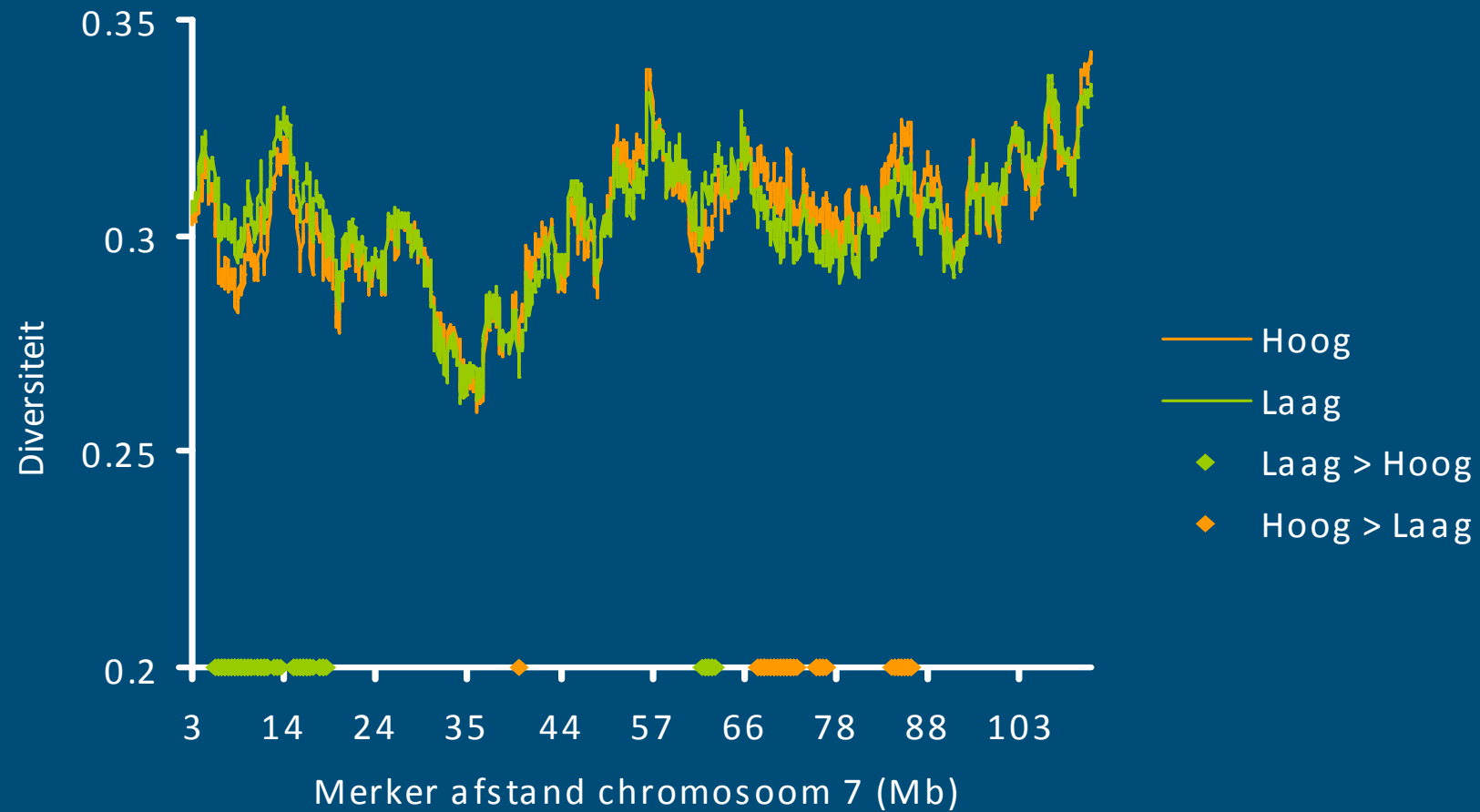
- Twee groepen Holsteins
 - Hoge fokwaarde voor Inet
 - Lage fokwaarde voor Inet
- Welke groep meer diversiteit?
 - Gemiddeld over het hele genoom?
 - Per chromosoom?
 - Per stukje chromosoom?
- Getypeerd met 50 K SNP chip



Per chromosoom



Chromosoom 7



Wanneer is een ras een ras

■ Nieuwe rassen

- Import exotisch ras met eigen fokprogramma
 - Holsteins -> Friezen in N. Amerika
- Kruising twee of meer rassen
 - Swifter schaap (Texelaar x Vlaming)
- Aparte fokrichting binnen een ras
 - Brandrode rund, Blauwe Texelaar



■ Engels criterium

- 40 jaar plus 6 generaties als geïsoleerde groep gefokt
- Diversiteit in het nieuwe ras is niet meer terug te vinden in het oude ras
- In sommige gevallen te streng

Hoe behouden we unieke rassen

- Onderscheid met andere rassen bewaren
 - Unieke eigenschappen behouden
- Variatie binnen ras bewaren
 - Zonder genetische variatie geen fokkerij
 - Hoge inteelt en erfelijke gebreken
- Blijvend ontwikkelen
 - Museum ras heeft (uiteindelijk) geen toekomst
 - Economische basis geeft meer mogelijkheden

Dilemma's

- Ontwikkelen vs. bewaren
 - Ras moet zich aanpassen aan veranderende eisen
 - Blijft het ras met andere eisen nog wel zichzelf?
- Variatie vs. rasstandaard
 - Dieren moeten voldoen aan rasstandaard.
 - Blijft er wel genoeg variatie over?
- Meerdere richtingen binnen het ras
 - Mergellander: begrazen, lamsvlees, hobbydieren, rasstandaard
 - Kan dat wel binnen een klein ras
- Kan DNA helpen bij de oplossing?

Veranderende eisen

■ Beter welzijn

- Kortere staarten bij Engelse schapenrassen i.v.m. coupeerverbod
- Geboortegemak

■ Gezondere dieren

- Scrapie resistentie bij schapen
- Erfelijke gebreken wegfokken

■ Ook geschikt voor hobbyhouders

- Gedrag

■ Vermarkten

- Kwaliteitsproducten

■ Etc.



Fokken met DNA?

■ Klassiek

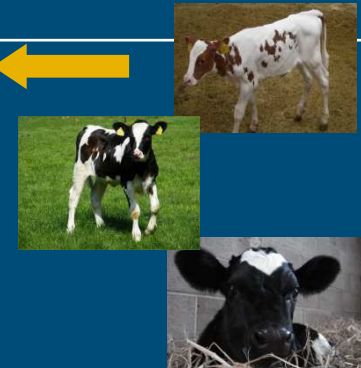
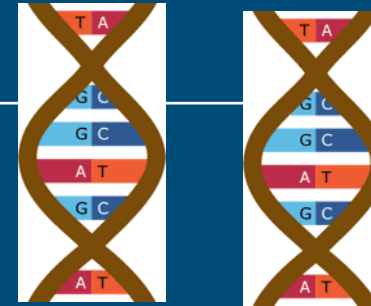
- Fokdoel
- Meten, koppelen aan stamboom
- Fokwaarde
- Ouderdieren selecteren

■ Genomic Selection

- Precies het zelfde behalve
- Koppelen aan DNA in plaats van stamboom

Referentie populatie

Jonge stieren



SNPs



Gemeten prestaties

Statistisch model

Referentie Database:

SNP1: T = +1 g melk A = -1 g melk
SNP2: G = +2 g milk C = -2 g milk
Etc, etc, etc,

Fokwaarde dieren voor **genomische selectie**

Opties voor kleine rassen

- Investeren in GS
 - Veel voorouders met betrouwbare fokwaarden nodig
 - Én getypeerd op SNPs
 - En expertise inhuren
- Meeliften met grote rassen
 - Vertalen resultaten van één ras naar andere rassen vergt nog meer onderzoek
- Eigen kwaliteit verder ontwikkelen
 - Met GS kan fokkerij zo snel gaan dat bijsturen lastig is
 - Grote rassen kunnen de kleine rassen nog wel eens hard nodig hebben

Ongewenste eigenschappen wegfokken

■ Erfelijke gebreken

■ Stappen

● Registratie

- Fokker of ras met erfelijke gebreken is geen reclame
- Alle dieren zijn drager erfelijke gebreken
- De beste rassen fokkers registreren wel

● Bepaal erfelijkheid

- Berekende kans op dragerschap per dier

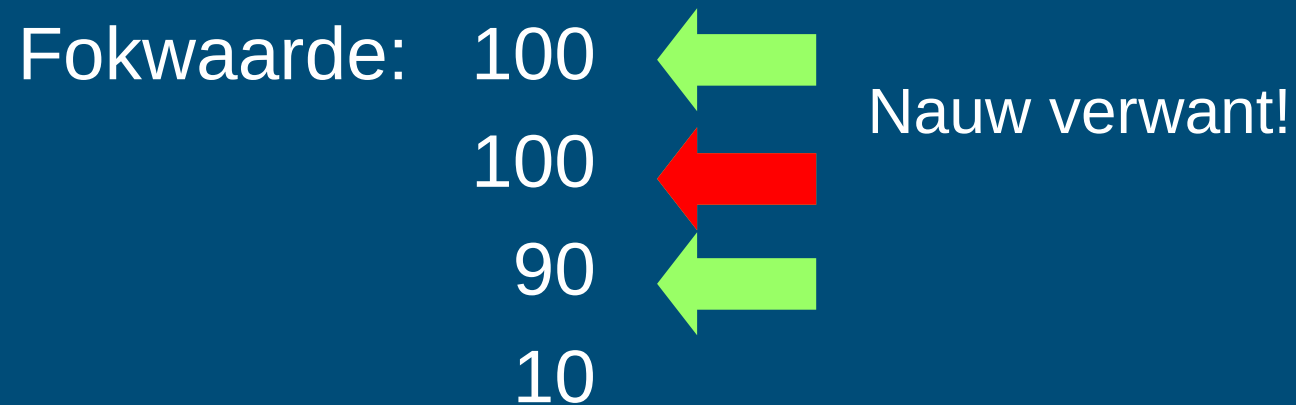
● (Ontwikkel DNA test)

● Zet fokprogramma op

- Direct uitsluiten alle dragers soms te drastisch

Fokken met behoud van genetische variatie

■ Principe



- Kies minder verwante dieren met hoge fokwaarde
 - Optimale contributies (Gencont)
 - Met DNA nauwkeuriger verwantschapsbepaling
 - Gaten in stamboom kunnen opgevuld worden
 - Onderscheid tussen dieren met zelfde afstamming

Gecontroleerd inkruisen

- Als (bijna) alle dieren drager erfelijk gebrek
 - Of ander niet gewenste eigenschap
- Niet geregistreerd dier, voldoet wel aan rasstandaard
- Stappen
 - Zet in op beperkt aantal dieren
 - Neem nakomelingen op in hulpstamboek
 - Fok verder met dieren die voldoen aan rasstandaard
 - Evt. DNA test om te bepalen welk deel DNA uit ander ras

Verschillende fokrichtingen

- Draagt bij aan variatie binnen het ras
 - Geen twee houders willen precies hetzelfde
 - Eén vaderdier voor hele populatie is niet gewenst
- Inventariseer
 - Wat wil welke houder
 - Zijn verschillende eisen met elkaar te verenigen?
 - Goede begrazer met hoge kwaliteit vlees en juiste uiterlijk?
 - Keur op verschillende kenmerken
- Wees niet bang voor aparte fokrichtingen
 - Anders twee rassen



Conclusies

■ Gezonde verstand lost meer op dan DNA

- Bewaar eigenheid ras
- Bepaal fokdoelen
- Registreer
- Lang leve de variatie

■ DNA geeft nieuwe mogelijkheden

- Fokken
- Karakteriseren
- Bewaren

■ Uitdaging

- Ontwikkelen mogelijkheden voor kleine rassen

