

3. Göttinger Fachtagung für Milchwirtschaft, 4.12.2008  
„Zukunftsstrategien in der Milchproduktion“

## **Neue Zuchtprogramme durch neue Biotechnologien**



**Sven König**

Institut für Tierzucht und Haustiergenetik, Göttingen

# Biotechnologien: Definition



Biotechnologie = Anwendung technologischer Verfahren auf Tiere mit dem Ziel der Beeinflussung der direkten oder indirekten Leistungsmerkmale

Biotechnologien sind seit Beginn der Domestikation essentieller Bestandteil der Tierzucht (z.B. Kastration)





## Reproduktionsbiotechnologien

- Künstliche Besamung (KB)
- Embryo Transfer (ET)
- Ovum Pick Up (OPU) und In Vitro Fertilisation (IVF)
- Sperma-Sexing
- Klonierung

## Molekulargenetische Methoden

- markergestützte Selektion (MAS)
- genomische Selektion (GS)

Möglichst hoher Zuchtfortschritt je Zeiteinheit

$$\Delta G = \frac{i * r_{TI} * \sigma_A}{L}$$

$\Delta G$  = Zuchtfortschritt pro Jahr

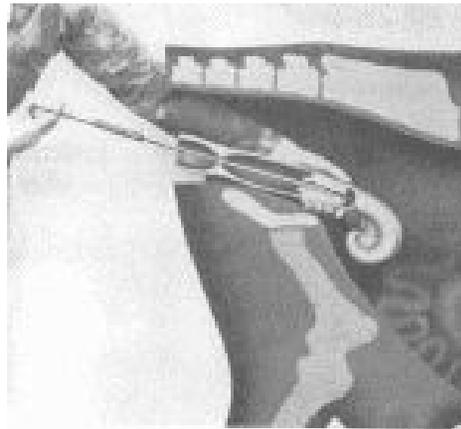
$i$  = Selektionsintensität

$r_{TI}$  = Genauigkeit der Zuchtwertschätzung

$\sigma_A$  = additiv genetische Standardabweichung

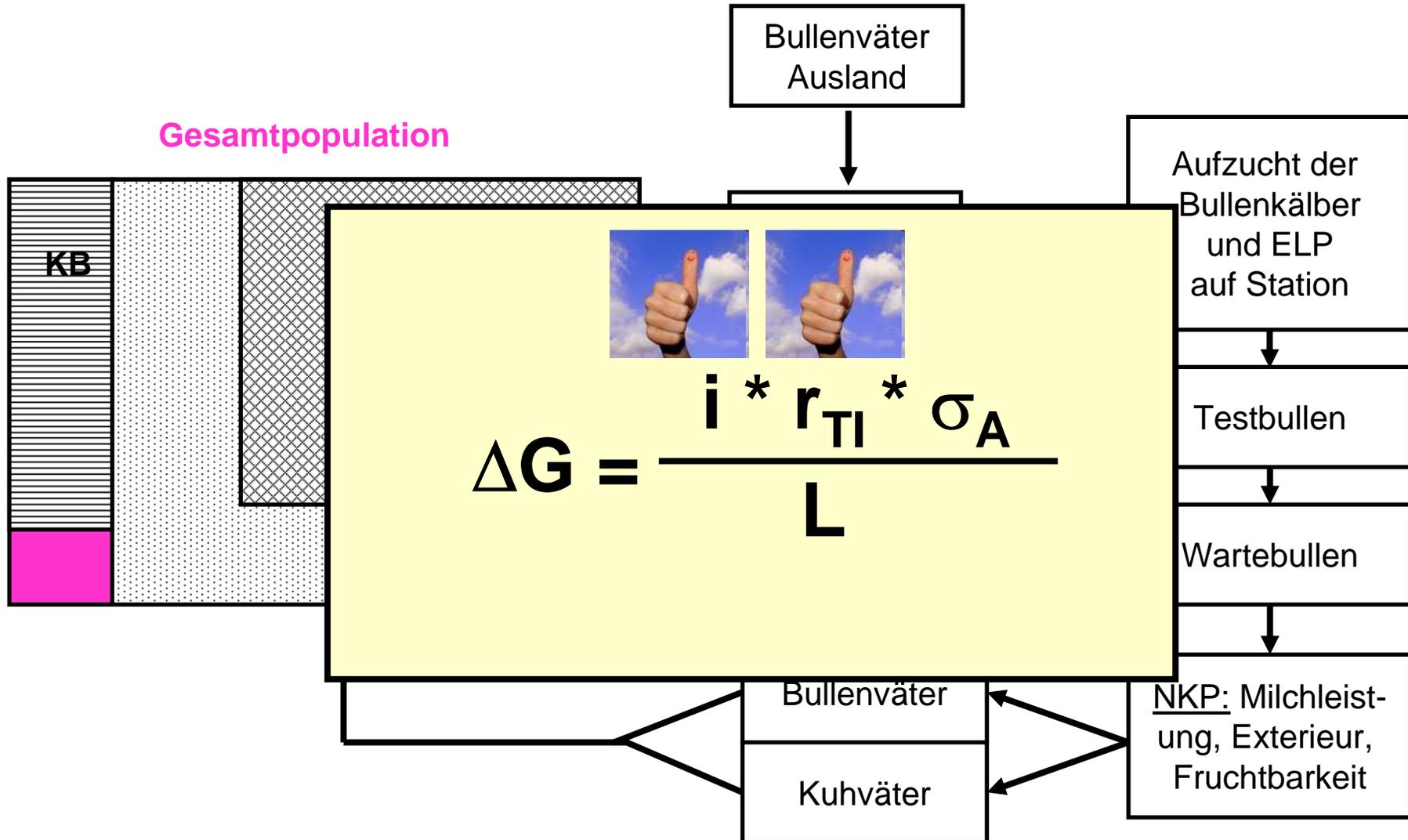
$L$  = Generationsintervall = Alter der Elterntiere bei der Geburt der zur Weiterzucht verwendeten Nachkommen

## Künstliche Besamung



- um 1950 Einsatz der KB in Deutschland vor allem zur Bekämpfung von Deckseuchen
- 1966 KB beim Rind als Basis von Besamungszuchtprogrammen (Skjervold und Langholz)

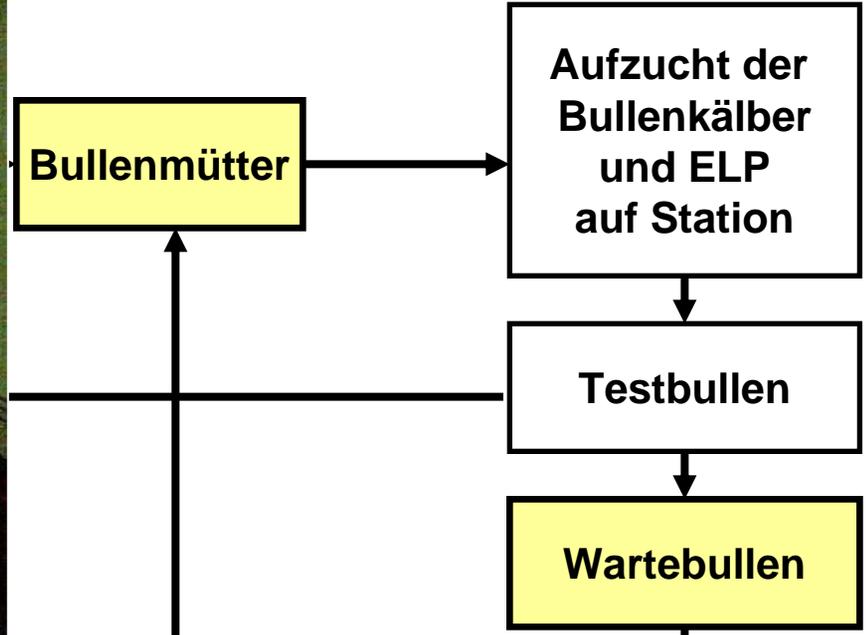
# Künstliche Besamung (KB)



# Die Probleme



Manipulation durch Sonderbehandlung



Bullen  
Kuhv



Lang und teuer

# Kosten je Testbulle (Leisen, 1999)



<b>Bullenankauf an Züchter</b>	<b>2500 €</b>
<b>Spülzuschuss an Züchter</b>	<b>250 €</b>
<b>Aufzuchtkosten je Bulle bis TB</b> - 4,50 € je Futtertag	<b>1750 €</b>
<b>Wartebullenhaltung</b> - Spermareserve 1500 Portionen x 0,75 € - 4,50 € je Futtertag (4,5 Jahre)	<b>11500 €</b>
<b>Kosten Nachzuchtbewertung</b>	<b>1050 €</b>
<b>Gesamtkosten ZWS Bulle</b>	<b>16000 €</b>
<b>+ Laktationsprämie</b> 80 Tö. x 50 €	<b>4000 €</b>
<b>Gesamt</b>	<b>20000 €</b>

**Faktor Zeit:** Vom Anpaarungsvertrag bis zur Kuhvaterselektion:  
60 – 65 Monate

# 2. Reproduktionsbiotechnologie

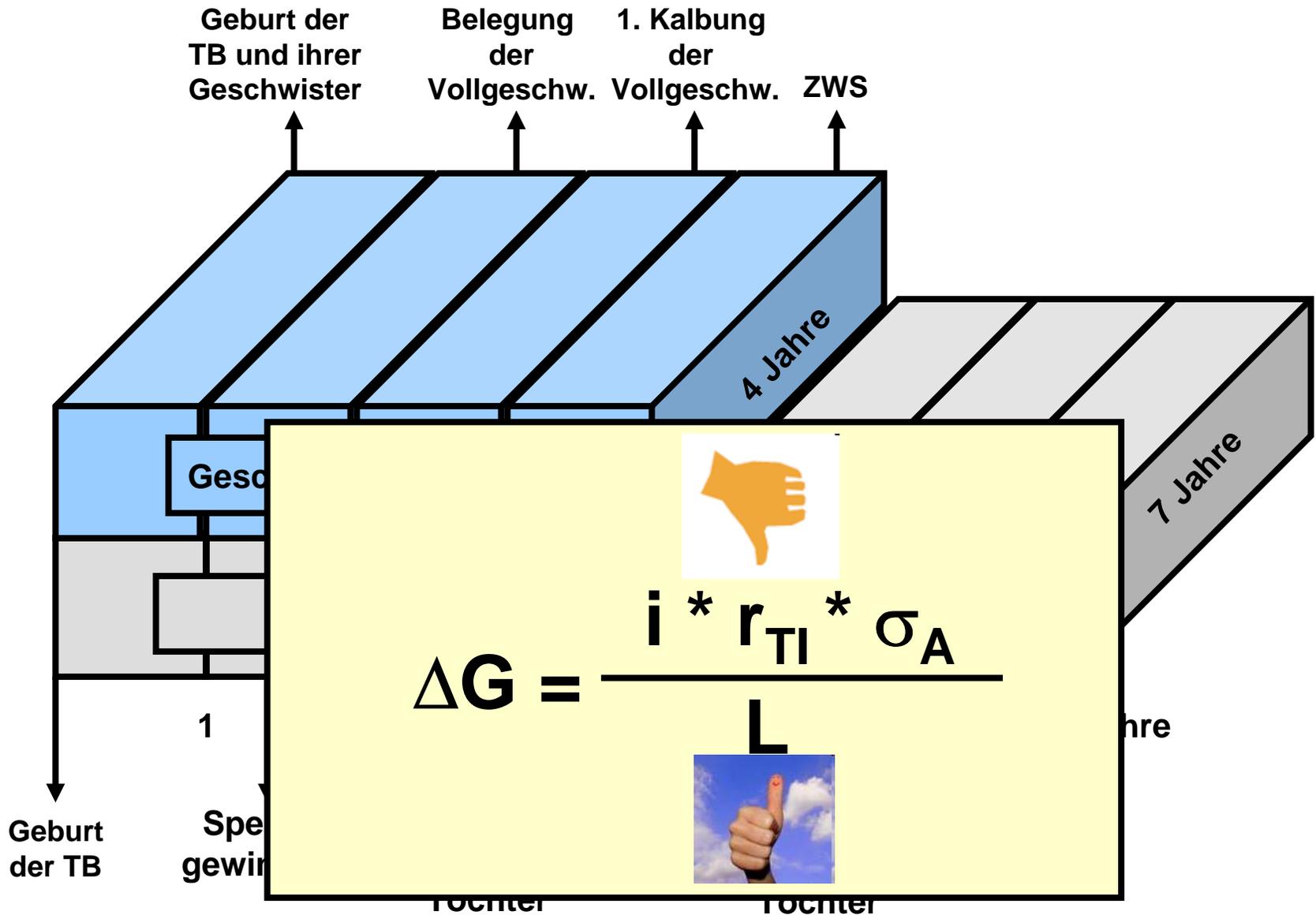


## Embryo Transfer (ET)



- 1951 1. Kalb aus ET auf chirurgischen Weg (Willet et al., 1951)
- 1964 1. Kalb aus ET: Transzervikaler Weg (Mutter et al., 1964)
- 1974 Gründung der IETS (International Embryo Transfer Society)
- 1982 ET im „großen Stil“ beim Holsteinrind
  - Superovulation züchterisch interessanter Spenderkühe (**Donorkühe**)
  - Embryotransfer auf **Trägartiere**

# MOET-Zuchtprogramme (Nicholas und Smith, 1982)



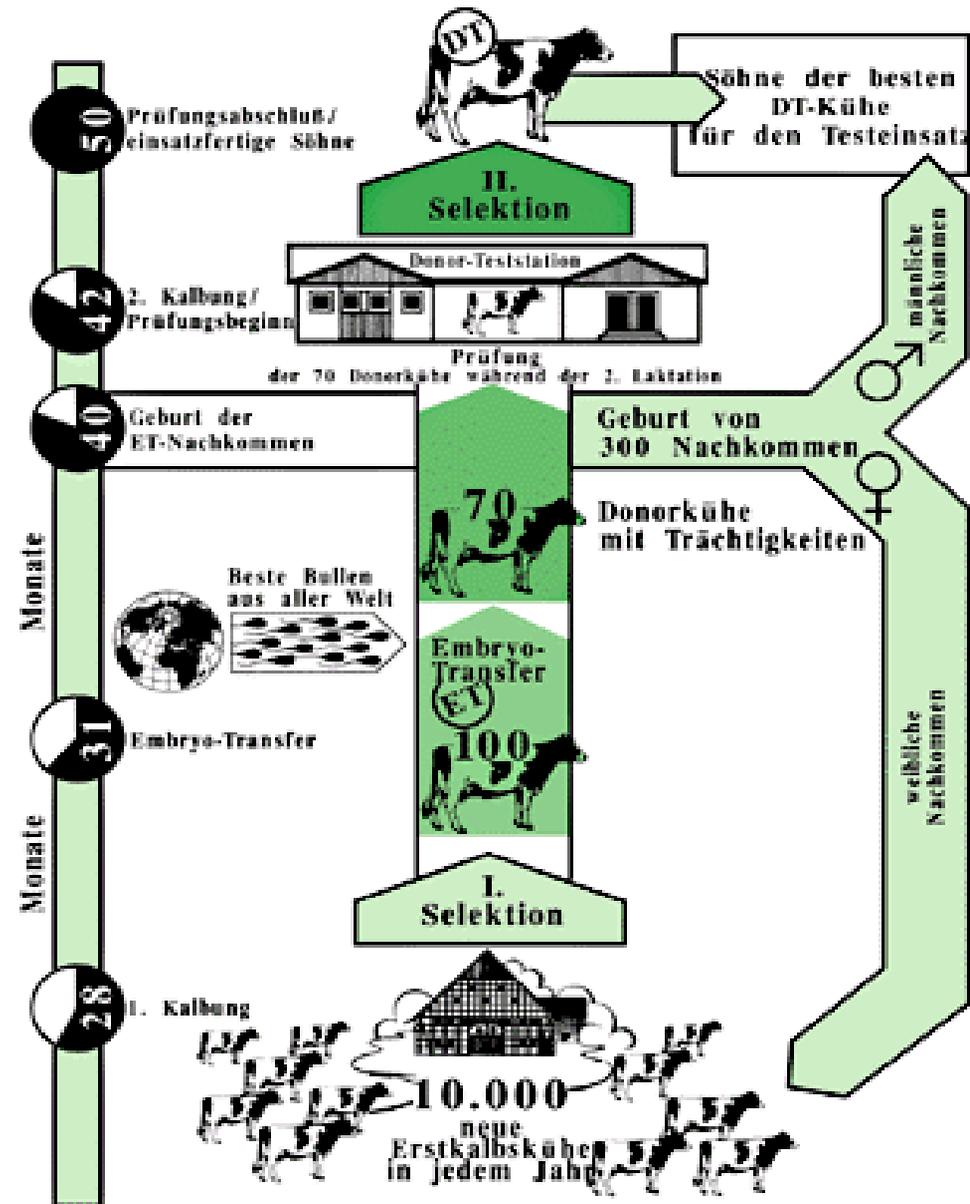
# MOET in der Praxis



Eine Ergänzung zum bestehenden System



ET/DT-ZP in Osnabrück  
(Kandzi, 1988)



# 3. Reproduktionsbiotechnologie



## Ovum Pick Up (OPU) und In Vitro Fertilisation (IVF)



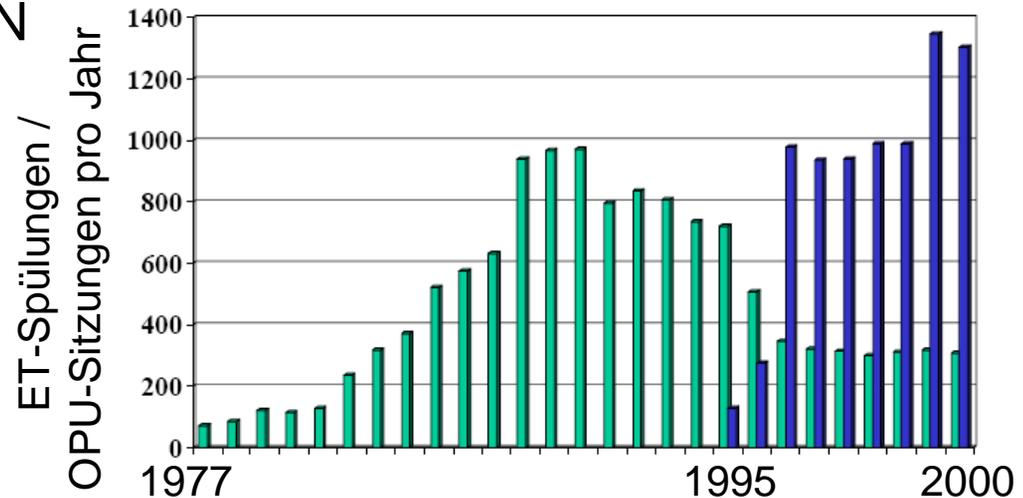
# 3. Reproduktionsbiotechnologie



## Ovum Pick Up (OPU) und In Vitro Fertilisation (IVF)



1982 Geburt des ersten Kalbes nach OPU / IVF (Bracket et al., „Frosty“)  
seit 1995 Konkrete Anwendung von OPU / IVF im Zuchtprogramm der ZEH / RPN



Vorteile gegenüber ‚herkömmlichen ET‘:

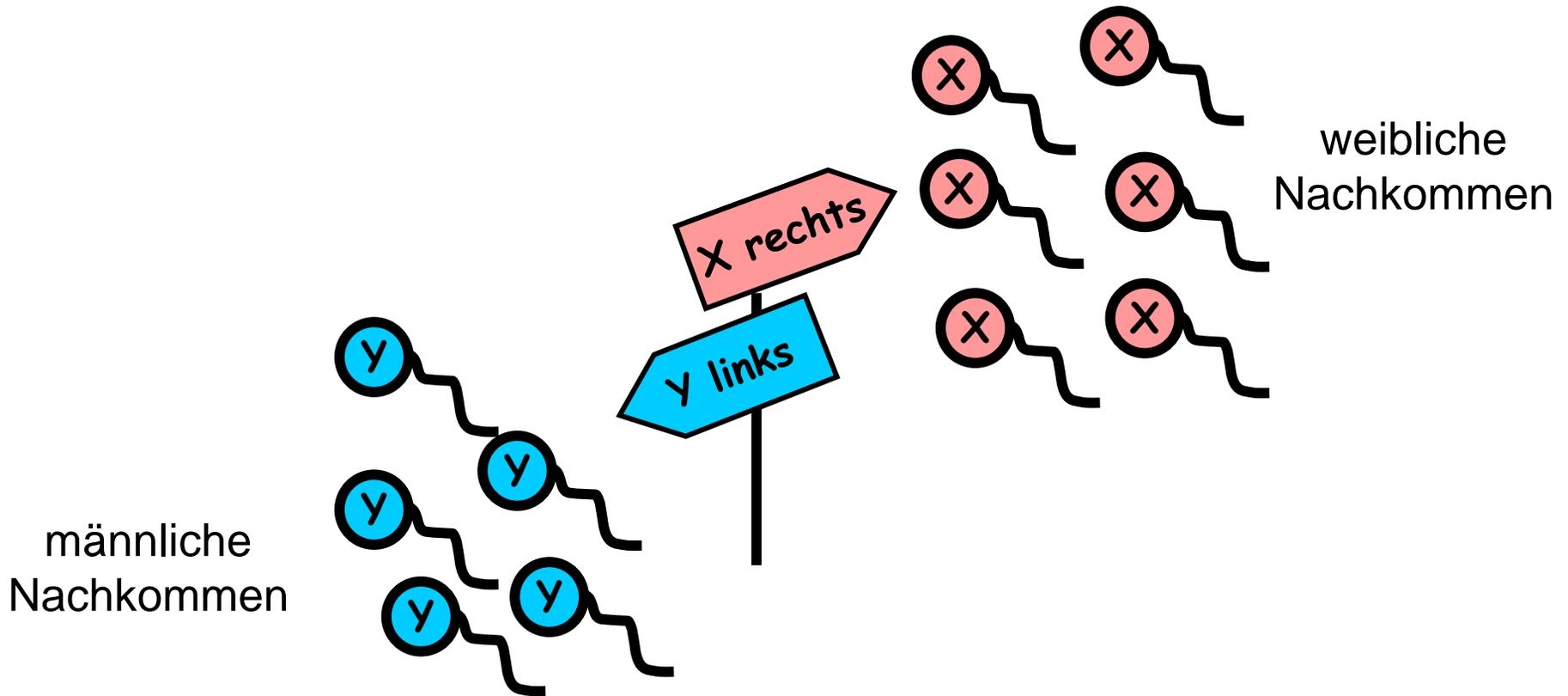
- keine hormonelle Stimulation der Spendertiere
- ein- bis zweimal pro Woche möglich bis zum 4. Trächtigkeitsmonat  
→ monatlich bis zu 8 verschiedenen Bullen
- schon beim Kalb möglich
- einfachere Anwendbarkeit von ET-assoziierten Techniken (Splitting, Sexing)

▪ **Nachteil: „Large Offspring Syndrome“**

# 4. Reproduktionsbiotechnologie



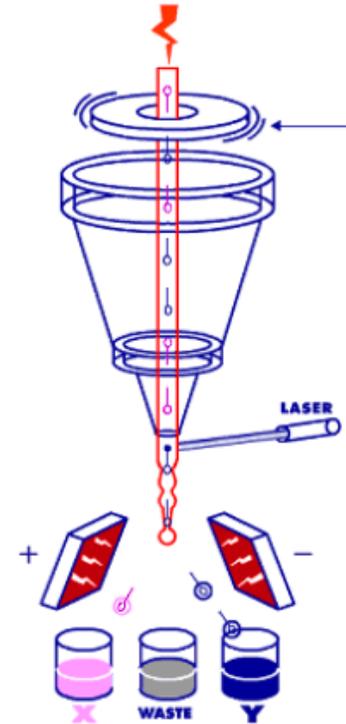
## Sperma-Sexing



# Spermalsexing



18. JH      Abbinden des linken Hodens  
Erfolg: 50% weibl. / 50% männl.
- 1925      Trennung durch Zentrifugieren (Lush and Cole)  
Erfolg: 50% weibl. / 50% männl.
- 1989      Erste erfolgreiche Trennung mit der Durchfluss-  
Zytometrie (Kaninchen & Schwein)
- Seit 1993      gesexetes Sperma beim Rind (Cran et al.)  
Verfahren: Durchfluss-Zytometrie  
basiert auf unterschiedlichem DNA-Gehalt der Spermien  
(x-tragende Spermien enthalten ca. 4.% mehr DNA)



# Sperma-Sexing und Zuchtprogramme



1. Verringerung der Testanpaarungen  
Testbullen zur Erzeugung weibl. Nachkommen, d.h.  
Testbullen testen mit der Hälfte an Anpaarungen
2. Sicherstellung eines ml Nachkommen der besten Bullenmütter
3. Sicherstellung eines wbl Nachkommen der besten Kuhmütter (Erhöhung der innerbetrieblichen Selektionsintensität)



$$\Delta G = \frac{i * r_{TI} * \sigma_A}{L}$$



# 5. Reproduktionsbiotechnologie

---



## Klonierung

= Herstellung genetisch identischer Kopien

Klon = eine Anzahl identischer Tiere  
ein Tier daraus = Klonmitglied  
embryonales Klonen - adultes Klonen



**links Dolly,  
rechts Trägartier (1997)**



- bei der Herstellung identischer Kopien eines Tieres kann die ganz spezielle, individuelle genetische Veranlagung des Tieres voll genutzt werden, der **ganze Genotyp** wird vermehrt
  - nicht nur die Hälfte der Gene wird weitergegeben
  - zusätzlich: spezielle Passereffekte können **wiederholbar** genutzt werden
- Klonmitglieder sind aber trotzdem nicht völlig identisch  
(es gibt z.B. auch zytoplasmatische Effekte)

# Klonierungserfolge beim Milchrind

---



Arbeitsgruppe Wells in Ruakura, Neuseeland

1998 (April) erstes Kalb aus Klonierung, Embryonalzellen

1998 Somatische Zelle, 1 Kalb geklont aus einer Kuh einer seltenen Rasse ("Inselkuh")

1998 (Oktober) 10 weibl. Kälber = 1 Klon aus einer Kuh, somatische Zelle



# Klonierungserfolge beim Milchrind



Arbeitsgruppe von ABS/INFIGEN (jetzt: INFIGEN),  
DeForest, Wisconsin, USA

1997 1 Bulle = „Gene“ aus embryonalen Stammzellen



Gene 1997



Gene 1999



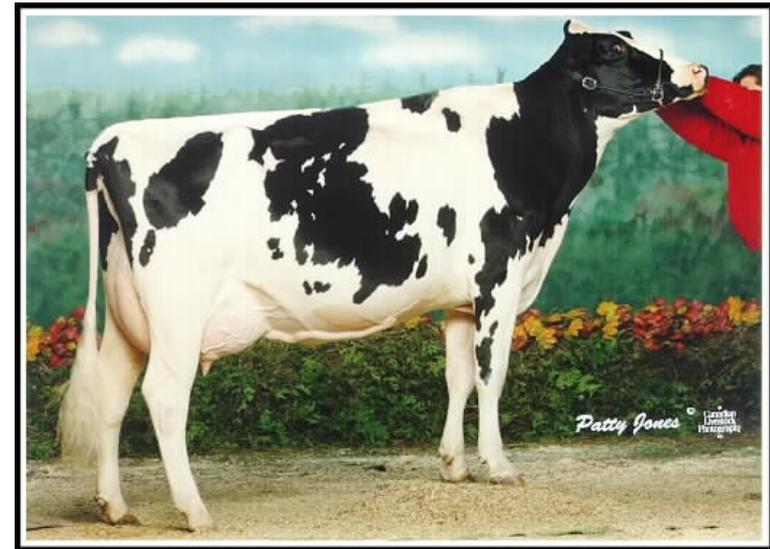
Gene 1997

## Kopie eines Top-Vererbers



Holsteinbulle Starbuck II;  
geb. 7.9.2000

## Kopie einer Schausiegerin



Holstein-Kuh  
Lauduc Broker Mandy  
Klon-Nk 9/2001

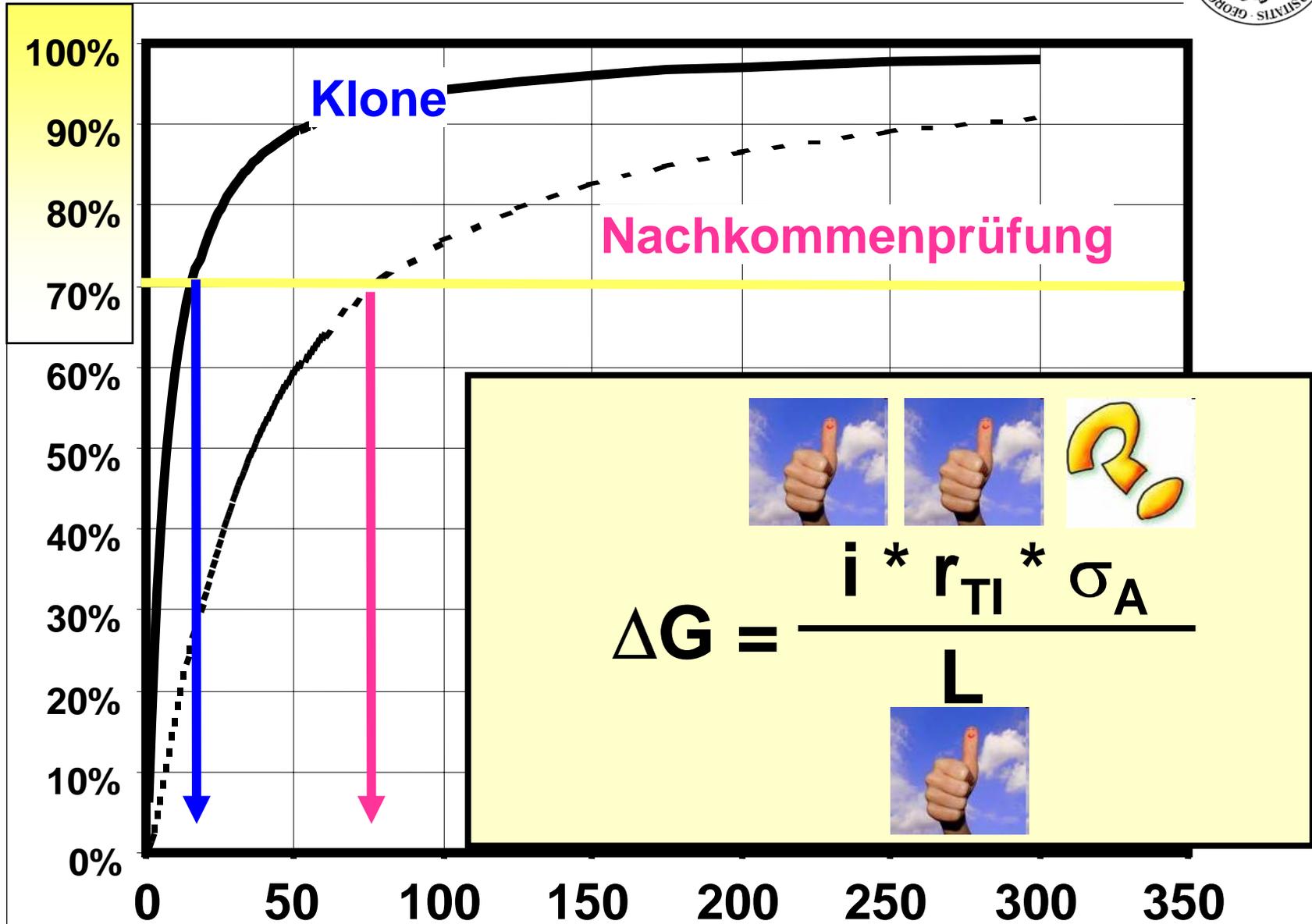


- Klonierung ist eigentlich kein züchterisches Mittel, da es Uniformität schafft - zur Züchtung benötigt man jedoch Variation
  
- Klonen ist deshalb eher ein Vermarktungsinstrument
  
- es gibt aber auch (begrenzte) züchterische Anwendungen:
  - Erhöhung der Spermaausbeute bei Bullen
  - Erhöhung der Sicherheit der ZWS bei weibl. Tieren
  - Eigenleistungsprüfung für Schlachtkörpermerkmale

# Genauigkeit der Zuchtwerte ( $h^2 = 0.25$ )



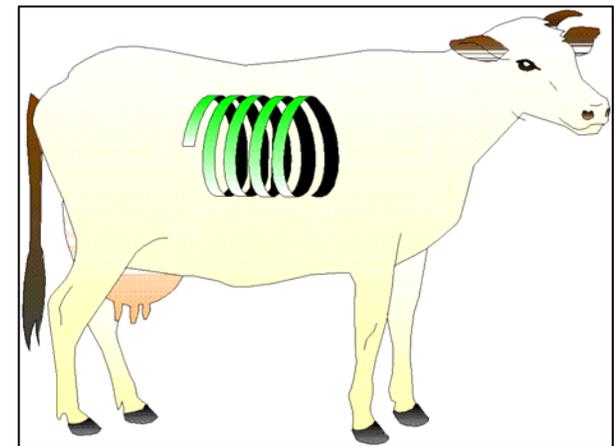
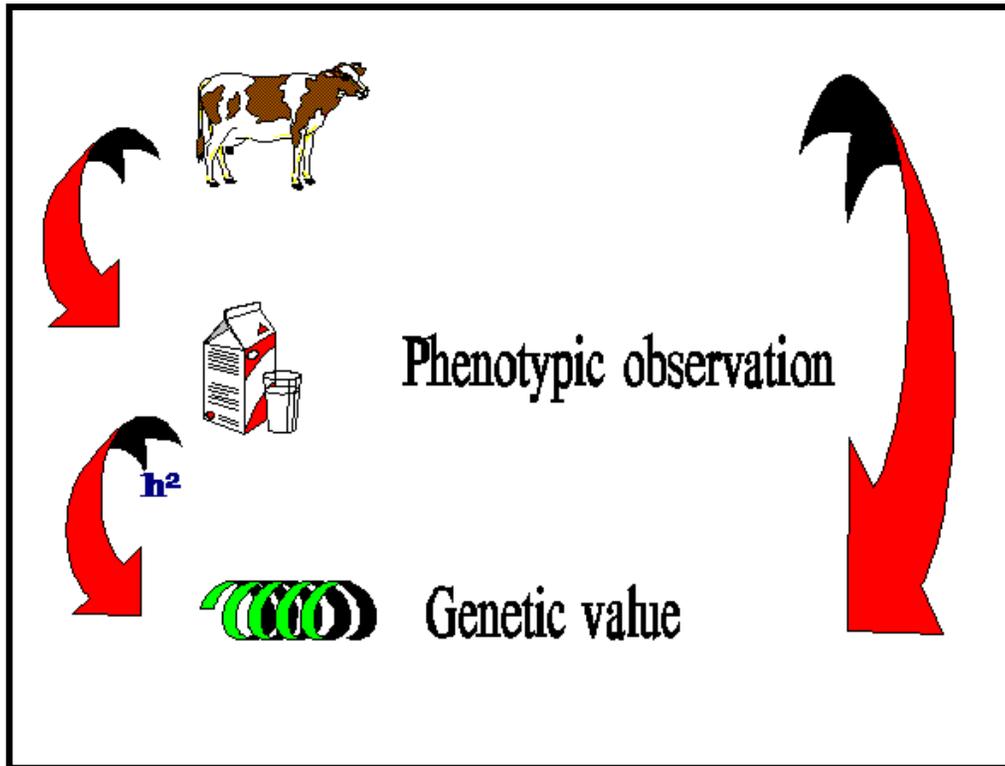
Genauigkeit der Zuchtwerte



$$\Delta G = \frac{i * r_{TI} * \sigma_A}{L}$$

The equation is presented on a yellow background. Above the equation are three thumbs-up icons and a question mark icon. Below the equation is one thumbs-up icon.

# Molekulargenetische Methoden



# MAS = die Suche nach den Genen



## Markergestützte Selektion (MAS) in der Tierzucht: große Erwartungen – ernüchternde Realität

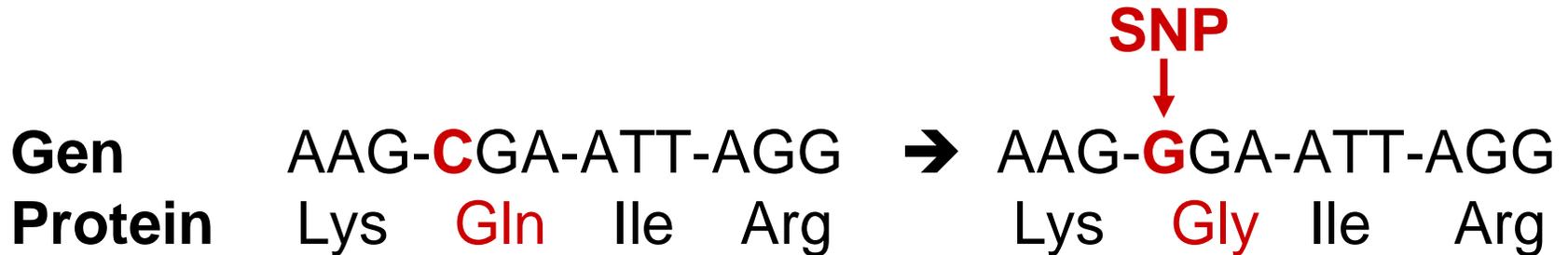
- Seit den 1990'er Jahren große Erwartungen an die MAS
- Vereinzelt Hauptgene für Leistungsmerkmale (DGAT1-Gen)
- Einige (wenige) Erfolgsgeschichten in Bezug auf qualitative Gene/genetische Defekte, z.B.
  - MHS-Sanierung Piétrain
  - Gentests für BLAD, DUMPS, CVM ... (Rinderzucht)



# Neue Möglichkeiten durch neue Marker: SNP



## Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

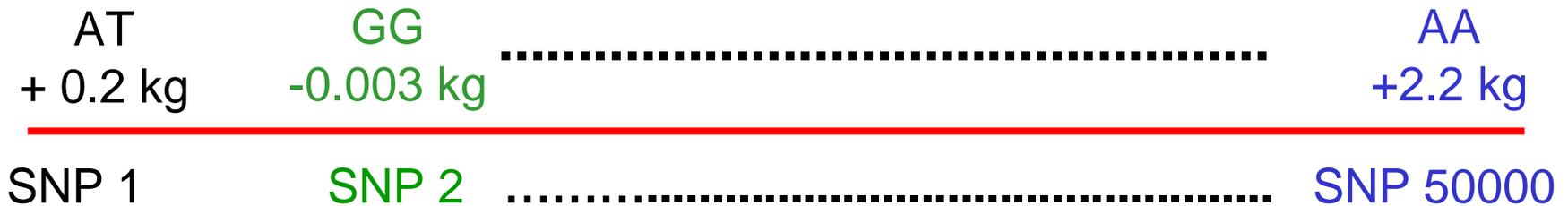


50,000 SNPs → hohe Wahrscheinlichkeit das ganze genom mit SNPs abzudecken, die nur 1cM auseinanderliegen (1cM = 1 cross over per 100 meiosis)

# Der genomische Zuchtwert



Genomischer Zuchtwert für ein Tier (gZW)  
= Summe seiner SNP-Effekte



gZW = Summe aller SNP-Effekte

# Das Problem: Schätzen der SNP-Effekte



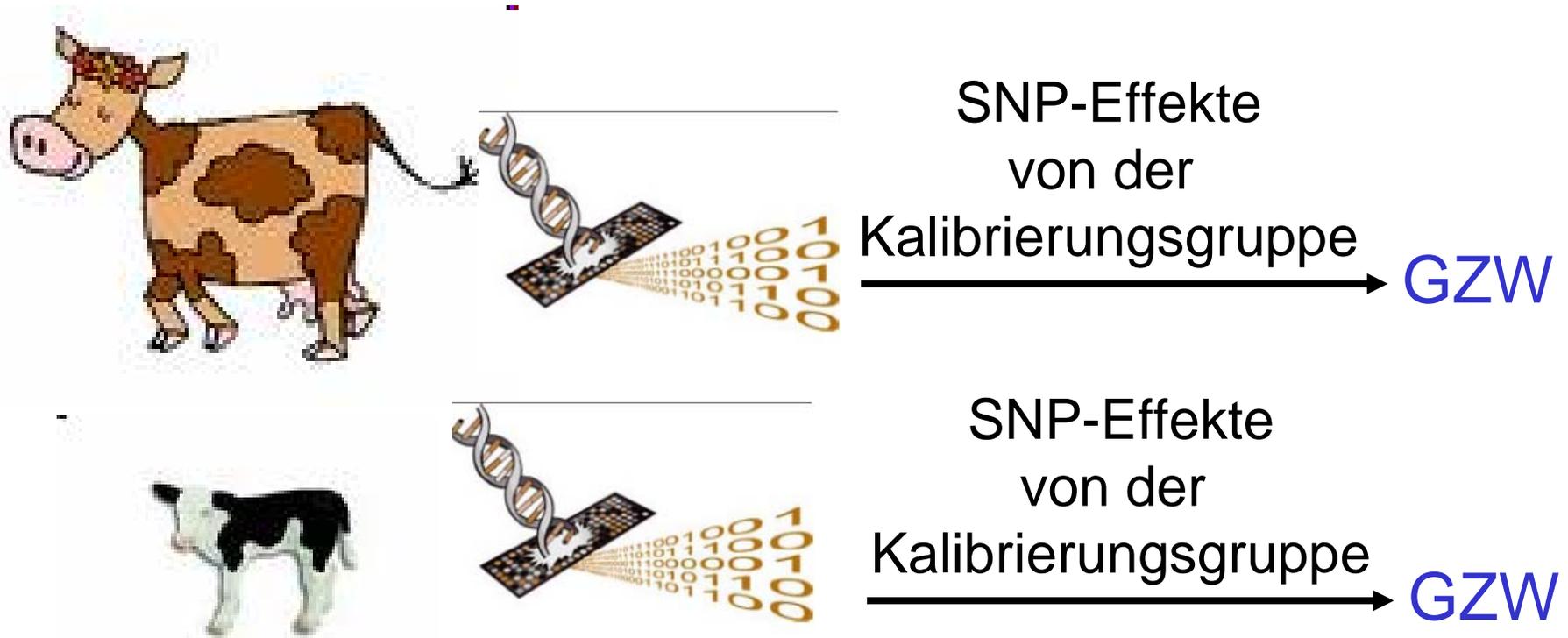
Initiale Stichprobe  
„Kalibrierungsgruppe“

- 
- An illustration of seven cows with black and white patches, arranged in a loose grid. A large black oval is superimposed over the center of the cows, containing text.
1. SNP-Chip
  2. Konventionelle ZW  
mit **hoher**  
**Genauigkeit**

Ableiten der SNP-Effekte  
für alle Merkmale

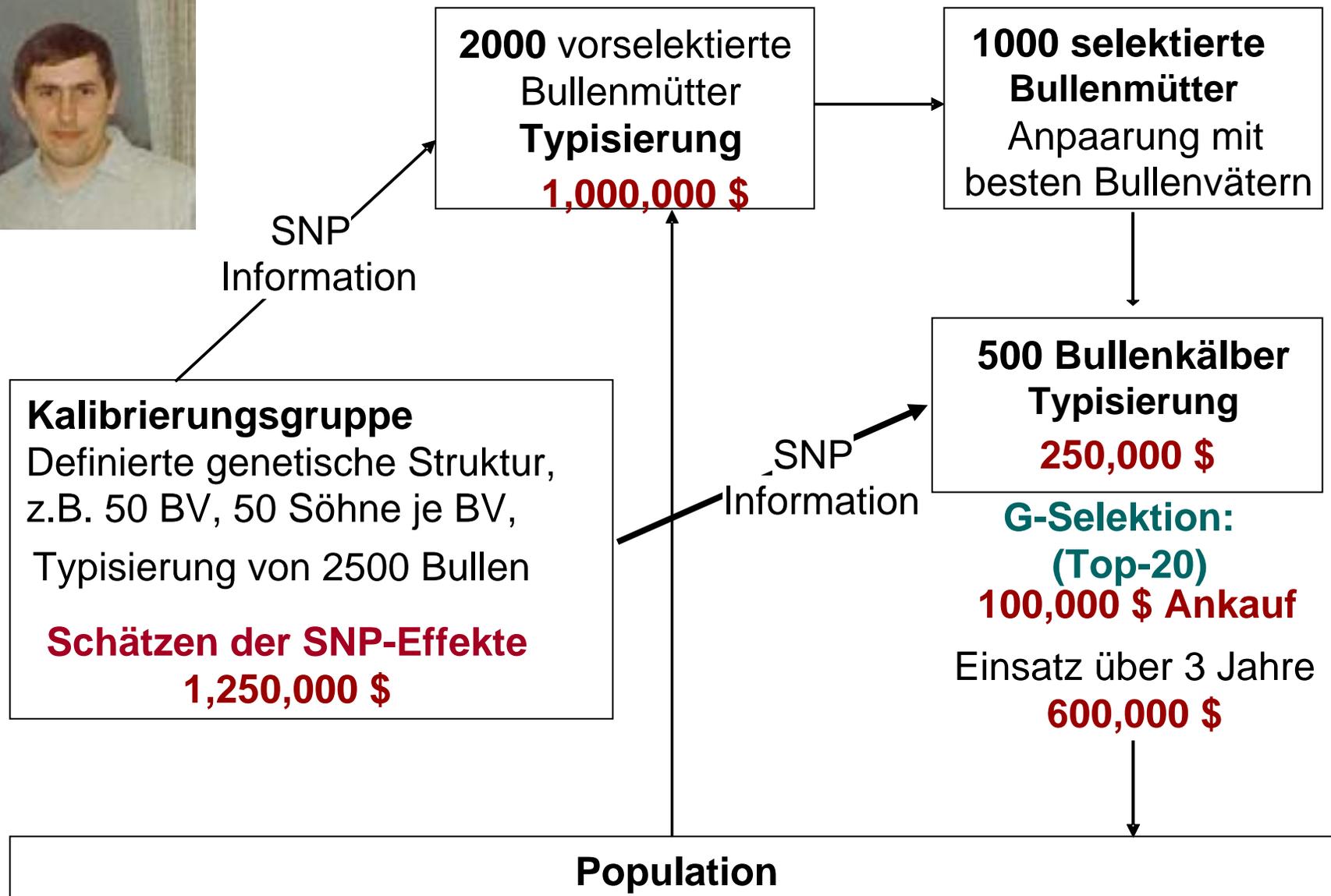


# Wenn alles funktioniert, dann.....



# Genomisches Zuchtprogramm in Kanada: L.R. Schaeffer (2006)

Strategie for applying genome-wide selection, Anim. Breed. Genet. 123:218–223



# Parameter des Zuchtfortschritts



## Herkömmliche Bullenselektion mit Nachkommenprüfung (Schaeffer, 2006)

Pfad	Sel.%	$i$	$r_{TI}$	$i \times r_{TI}$	$L$
Bullenväter	5	2.06	0.99	2.04	6.50
Kuhväter	20	1.40	0.75	1.05	6.00
Bullenmütter	2	2.42	0.60	1.45	5.00
Kuhmütter	85	0.27	0.50	0.14	4.25

Zuchtfortschritt/Jahr  $4.68 / 21.75 = 0.215\sigma_A$

## Genombasierte Selektion von Bullen und Bullenmüttern

Pfad	Sel.%	$i$	$r_{TI}$	$i \times r_{TI}$	$L$
Bullenväter	5	2.06	0.75	1.54	1.75
Kuhväter	20	1.40	0.75	1.05	1.75
Bullenmütter	2	2.42	0.75	1.82	2.00
Kuhmütter	85	0.27	0.50	0.14	4.25

Zuchtfortschritt/Jahr  $4.55 / 9.75 = 0.467\sigma_A$

1 : 2.17



## 1. SEMEX konventionell

$(25 \text{ Mio. \$ / Jahr}) / (0.215 \sigma_a / \text{Jahr})$

= **116 Mio. \$** pro genetischer Standardabweichung

## 2. SEMEX genomisch

$(2.2 \text{ Mio. \$ / Jahr}) / (0.467 \sigma_a / \text{Jahr})$

= **4.8 Mio. \$** pro genetischer Standardabweichung

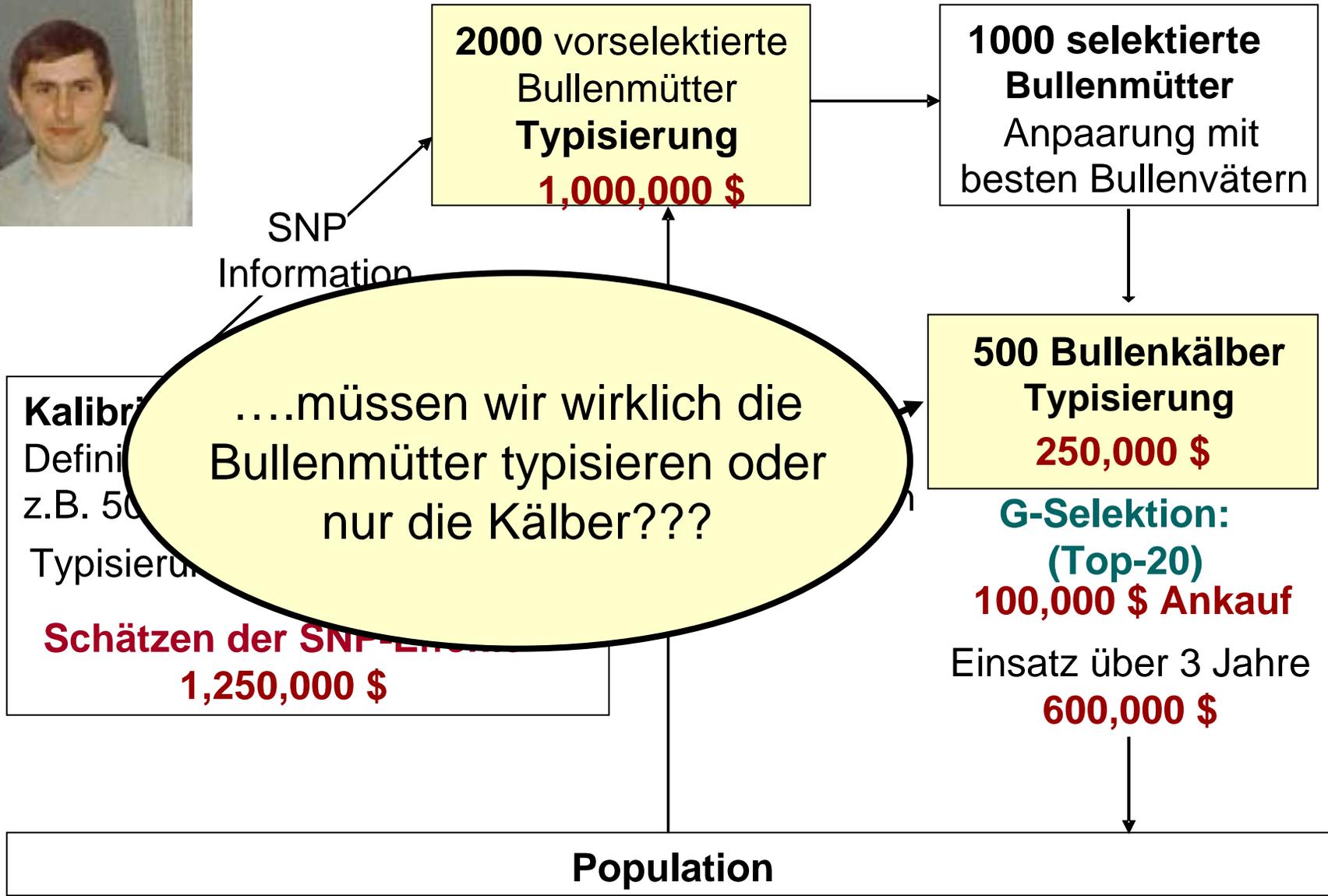
Aber: Sind hohe Sicherheiten genomischer Zuchtwerte für funktionelle Merkmale möglich?



	Sicherheit	
Merkmale	Pedigree-Index	Genomischer ZW
Fett-%	35 %	78 %
Zellzahl	30 %	51 %
Paternaler Kalbeverlauf	28 %	31%

Quelle: van Raden 2008, Interbull, Niagara Falls

# Offene Fragen – neue Ideen



SNP Information

**2000 vorselektierte Bullenmütter**  
**Typisierung**  
**1,000,000 \$**

**1000 selektierte Bullenmütter**  
Anpaarung mit besten Bullenvätern

**500 Bullenkälber**  
**Typisierung**  
**250,000 \$**

**G-Selektion:**  
**(Top-20)**  
**100,000 \$ Ankauf**  
Einsatz über 3 Jahre  
**600,000 \$**

**Kalibri...**  
Defini...  
z.B. 50...  
Typisierung...  
**Schätzen der SNP-Info...**  
**1,250,000 \$**

....müssen wir wirklich die Bullenmütter typisieren oder nur die Kälber???

**Population**

# Floriert das Deckbullengeschäft?





1. Es sind weniger Töchter pro Testbulle notwendig
2. Optimierung der Bullenmutterselektion (Stationsprüfung ist Vergangenheit)
3. Bullenmutterselektionstouren nach Nordamerika kann man sich wohl sparen
4. Anwendung bei strittigen Entscheidungen



Grand Champion  
DHV-Schau Oldenburg 2009