

# Úrval útfrá erfðamengi (genomic selection) í nautgriparækt

Jón Viðar Jónmundsson  
Bændasamtök Íslands

## Inngangur

Margt bendir til þessa að nú séu að gerast einar mestu umbreytingar í framkvæmd nautgripakynbótastarfs í mörgum löndum, sem þar hafa orðið mjög lengi. Margir segja að þetta séu örygglega mestu breytingar sem orðið hafa síðan sæðingar komu í almenna notkun fyrir um sjö áratugum. Hér er um að ræða þá nýjung að byggja á úrvali úr erfðamengi (genomic selection (GS)).

Það sem þarna gerist er að skyndilega springur út ný aðferð sem byggir á mjög hraðfara þróun sem orðið hefur á síðasta áratug annars vegar í erfðatækni við greiningu erfðaefnis og hins vegar þróun á tölfræðilegum aðferðum til að nýta hinar nýju upplýsingar í ræktunarstarfinu. Hraðinn er með ólíkindum í þróuninni og hve hratt farið er að nota niðurstöðurnar og ljóst að í ýmsum stærstu ræktunarhópum mjólkurkúa í heiminum er að eiga sér stað grundvallarbreyting í framkvæmd ræktunarstarfsins (Loberg og Dürr, 2009).

Í erindinu er ætlunin að stikla á stærstu hæðunum í þróun að hinum nýju aðferðum við úrval. Gera grein fyrir á hverju þetta úrval byggir. Reyna að gera grein fyrir áhrifunum á framkvæmd ræktunarstarfsins og í lokin aðeins hvernig þessar breytingar horfa við framkvæmd ræktunarstarfs hér á landi.

Þessa samantekt byggir ég mikið á síðustu tveim Bullentin frá Interbull (nr. 38 og 39) en í þeirri fyrri eru fundarhluti um þessi mál og sú síðari er eingöngu helguð þessu efni. Þá er mikið stuðst við nýja yfirlitsgrein eftir Hayes og fl. (2009).

## Þróun í notkun erfðatækni hjá mjólkurkúum

Hinar hefðbundnu aðferðir í nautgripakynbótum hafa lengstum verið byggðar á beitingu á þekkingu stofnerfðafræði og tilraunastærðfræði. Fyrstu tilraunir til að beita merkigenum má segja að hafi verið leita að framleiðslueiginleikum, sem mögulegt væri að tengdust blóðflokkum og voru á stuttu tímabili fyrir um fimm áratugum líflegt rannsóknarsvið þar sem nærtækast er að vitna til sígildra rannsókna Neimann-Sørensen og Robertson (1961).

Fyrir rúmum tveim áratugum hefjast síðan víða um heim feikilega umfangsmiklar rannsóknir sem beinast að leit að einstökum erfðavísunum en samt umfram allt merkigenum sem væru þétt tengd þeim svæðum á viðkomandi litningi sem hefði að geyma erfðavísa sem hefðu áhrif á skilgreinda mælda eiginleika (QTL). Gríðarlega umfangsmiklar rannsóknir hafa farið fram á þessu sviði sem skilað hafa stóraukinni þekkingu á erfðaefninu en byltingarkennd áhrif þess á framkvæmd kynbótastarfsins hafa samt ekki orðið (Weller, 2007). Í nautgriparækt hefur ræktun sem byggir á notkun þessarar tækni þróast lengst í Frakklandi (Boichard et al., 2006).

Fyrstur til að varpa fram hugmyndum um að nota upplýsingar um búta úr erfðaefni við kynbætur búfjár er líklega Smith (1967). Þær hugmyndir um úrval á grunni erfðamengisins sem hér verða ræddar eru líklega fyrst settar fram af Ástralíumanninum Goddard (Goddard (1991), Goddard (1998), Goddard og Hayes (2007), og síðan er það Kanadamaðurinn Schaffer (2006), sem setur fram skýrar hugmyndir um nýtingu þessa í ræktunarstarfinu fyrir mjólkurkúr og byltingakenndar hugmyndir um breytingar á framkvæmd þess vegna þessa, sem nú virðast vera að verða að veruleika mun fyrr en nokkurn mun hafa grunað fyrir örfáum misserum.

## Erfðagreining

Notkun merkigena byggir á greiningu skilgreindra svæða á tilteknum litningi. Þar er greind þekkt röð. Á þann hafa verið greind verulegur fjöldi skilgreindra merkigena og með ítarlegum rannsóknum hefur síðan tekist að staðsetja og greina fyrst yfirleitt að staðsetja nákvæmlega QTL og síðan að greina nákvæmlega talsverðan fjölda gena. Þær breytingar sem verða eftir að erfðamengi nautgripa var greint í heild var að þróaðar voru aðferðir til að greina á tiltölulega viðráðanlegan hátt gríðarlegan fjölda af einkirnisfjölbrigðni (SNP). Þannig hafa verið útbúnar nokkrar greiningarflögur, en fyrir mjólkurkúr er ráðandi Illumina Bovine SNP50TM chip. Með þessari aðferð eru greind tæplega 60 þúsund SNP í erfðamenginu. Yfirleitt virðist nokkuð um mislestra og ónýtar greiningar með þessari aðferð, en svo virðist að miðað sé við að notaðar séu greiningar þar sem innan við 10% eru ógildir aflestrar. Segja má að á þennan hátt séu ákvarðir tugþúsundir punkta dreifðir tiltöluleg jafnt um allt erfðamengið.

## Erfðamat (GEBV)

Til að nýta erfðagreininguna þarf síðan aðferðir til að geta greint þau SNP sem hafa áhrif á þann eiginleika sem til skoðunar er. Hér er hugmyndin sú að SNP sé það sterkt tengt genum í erfðamenginu að vegna þessara þétta tengsla megi greina áhrif af viðkomandi geni. Þetta hljóðar sem gott samræmi við þær grunnhugmyndir sem unnið hefur verið með í búfjárbóttafræði að flestir eiginleikar ráðist af miklum fjölda gena, flest með tiltölulega lítil áhrif. Mikill fjöldi aðferða hafa verið þróaðar til að meta kynbótagildi út frá tengslum á erfðagreiningum og svipfarsmælingum, en mest er byggt á þeim aðferðum sem voru settar fram af Meuwissen og fl. (2001) og reynslan hefur sýnt að einhver þeirra aðferða gefur yfirleitt nákvæmast mat. Þarna er bæði um aðferðir að ræða sem byggja á BLUP aðferðum en einnig aðferðir sem byggja á mismunandi Bayes mati. Oft virðast Bayes aðferðir gefa nákvæmasta matið, sem er í góðu samræmi við þær viðteknu hugmyndir að áhrif mismunansi gena á eiginleika séu talsvert breytileg. Með hermunum töldu þeir sig sýna fram á að kynbótagildi á grunni erfðmengis (GEBV) mætti á þennan hátt meta mjög nákvæmt þar sem þeir gerðu ráð fyrir SNP með um 1cM bili á hverjum litningi. Þarna er líklegaverið að nota hugtakið GS í fyrsta skiptið. Ekki verður að öðru leyti fjallað hér um þróun þessara matsaðferða sem virðist vera orðið víðfeðmt fræðasvið.

Þegar greiningar voru fyrir hendi í nægjanlegu umfangi hjá ýmsum að stærri nautgriparæktarþjóðum fyrir 2-3 árum fóru menn að vinna GEBV fyrir gripina. Áður höfðu þeir með þeim tölfræðilegu aðferðum sem fjallað er um hér á undan metið áhrif SNPanna í genamenginu hjá viðkomandi erfðahópi (Harris og fl., 2008; VanRaden og fl., 2008; Wiggans og fl., 2008; Lund og Su, 2009; de Roos og fl. 2009; Hayes og fl., 2009). Í þessum tilvikum er matið byggt upp á greiningum fyrir afkvæmarannsókuð naut sem yfirleitt telja í þúsundum. Niðurstöður mælinga fyrir dæturnar eru svipfarsmælingarnar sem notaðar eru til að byggja upp sambandið. Öryggið meta þeir yfirleitt á þann veg að nota meginhluta gagna til að meta sambandið en skilja eftir vissa árganga nautanna og reikna þeirra mat (GEBV) út frá greiningunum og reikna síðan fylgni við hefðbundið kynbótamat þessara sömu nauta. Niðurstöður eru talsvert breytilegar en algengast er nákvæmni í hefðbundnu ætternismati er 30-35%, en reiknuð nákvæmni fyrir GEBV algeng á bilinu 50-70%, breytilegt eftir eiginleikum og erfðahópum. Meginniðurstaðan er hins vegar að á þennan hátt sé mögulegt að fá kynbótamat sem að öryggi er um helmingi nákvæmara en ætternismat og fer nokkuð að nálgast þá nákvæmni sem fyrsti afkvæmadómur nauta hefur. Þessar niðurstöður eru í góðum samhljómi við það sem Meuwissen og fl. (2001) sögðu til um.

Niðurstöður benda til að til að náist nothæft kynbótamat á þennan hátt þá skipti langsamlega mestu máli að fyrir hendi séu greiningar fyrir nægjanlegan fjölda gripa sem jafnframt eru til góðar svipfarsmælingar um (afkvæmarannsóknir nauta). Nothæft mat virðist vart fást fyrr en

Þessi nautahópur fer að nálgast þúsundið og umfang nokkuð umfram það virðist verulega geta aukið nákvæmni á matinu (Hayes og fl., 2009, Goddard, 2009a). Fjölmargir fleiri þættir hafa þarna einnig áhrif, eins og þéttni greininga í genamenginu, tenging við QTL, dreifni áhrifanna, virk stærð erfðahópsins o.s.frv. (Hayes og fl., 2009). Áhugavert er að benda á niðurstöður úr Nýsjálensku rannsóknunum sem sýna að nánast engar upplýsingar er gagnlegt að færa á milli kynja (Harris og fl., 2008), þó að slíkar upplýsingar nýtist mjög vel hjá blendingum:

Þessar niðurstöður sýna að hér skilur á milli minni og stærri erfðahópa í ræktunarmöguleikum á næstu árum (Dürr, J.W., 2009).

### Áhrif á framkvæmd ræktunarstarfsins

Áhrif þessara nýju möguleika á framkvæmd ræktunarstarfsins í nautgriparækt virðast geta orðið feikilega miklir. Tafla 1 er fengin frá Schaffer (2006) þar sem hann setur

**Tafla 1.** Samanburður á framkvæmd kynbóta hjá mjólkurkúm byggt á hefðbundnum afkvæmarannsóknum eða GS vali (Schaffer 2006)

Leið	Val %	Hefðbundin ræktun				GS val			
		Öryggi		Ætliðabil		Öryggi		Ætliðabil	
		i	rTI	Ætliða- bil, L	i x rTI	i	rTI	Ætliða- bil, L	i x rTI
Faðir-sonur	5	2,06	0,99	6,50	2,04	2,06	0,75	1,75	1,54
Faðir-dóttir	20	1,40	0,75	6,00	1,05	1,40	0,75	1,75	1,05
Móðir-sonur	2	2,42	0,60	5,00	1,45	2,42	0,75	2,00	1,82
Móðir-dóttir	85	0,27	0,50	4,25	0,14	0,27	0,50	4,25	0,14
Samtals				21,75	4,68			9,75	4,55

á einfaldan hátt fram á að val á grunni erfðamats (GEBV) með þeirri nákvæmni sem sýnt hefur verið fram á að er líkleg í stærri erfðahópum. Þar kemur fram að á þennan hátt er mögulegt að auka árlegar framfarir byltingakennt. Schaffer (2008) sýndi í hermun á stórum ræktunarhópum fram á að jafnvel enn mikilvægari áhrif væru samt fólgin í þeim möguleikum sem væru á að gera framkvæmd ræktunarstarfsins ódýrari á þennan hátt. Það sem þarna er gert er að afkvæmarannsóknir eru lagðar af og ætliðabilið stýtt feikilega mikið. Erfðagreiningu nautkálfa er að sjálfsögðu lokið löngu áður en þau eru kynþroska. Öryggi í valinu á grunni GEBV er það hátt að stytting ætliðabilsins gerir miklu meira en vega upp það sem tapast í öryggi í samanburði við val á grunni afkvæmadóms. Ýmsir lýsa efasemdum um að bændur séu strax tilbúnir til að kaupa slíkar breytingar (Harris og fl., 2008), en Schaffer (2008) og Goddard (2009b) telja samt að þróun verði mjög hröð í átt að slíku vali og í ljósi hraða í þróuninni allra síðustu árin og hve hratt breytingarnar virðast teknar í notkun (Loberg og Dürr, 2009) virðist fyllilega raunhæft að reikna með slíku. Verði þróunin á þennan veg þá er hér um grundvallarbreytingu í framkvæmd ræktunarstarfs hjá mjólkurkúm að ræða.

Breytingarnar verða ekki minni gagnvart liðnum frá móður til sonar. Á þennan hátt er mögulegt að velja nautsmæðurnar strax sem kvígur og meginþorri nautanna verður þannig undan fyrsta kálfs kvígum. Með GEBV er mögulegt að velja nautsmæðurnar af meira öryggi en nokkru sinni verður mögulegt á grunni upplýsinga um afurðir kúnna sjálfra. Einnig er bent á að þessar

aðferðir í mati gripa geti orðið til að val á kúm til fósturvísaf lutninga og fjöldaeggloss verði marvissari og liðurinn frá móður til dóttur geti farið að skipta máli þó að Schaffer (2006) geri ekki ráð fyrir neinum slíkum áhrifum.

Eðlilega vaknar spurningin um þróun skyldleikaræktar í stofninum með beitingu hinna nýju aðferða í ræktuninni. Ljóst er að GS leiðir til minni skyldleikaræktaraukningar í hverri kynslóð en val út frá BLUP, en byltingakennd stytting ættliðabilsins setur árlegar breytingar í annað samhengi. Á það er samt ástæða til að benda að þessar nýju aðferðir skapa miklu betri möguleika á mælingu á raunverulegri skyldleikaræktaraukningu og um leið tilteknum möguleikum á stýringu á slíkum breytingum. Enn hef ég samt ekki séð mikla umfjöllun um þessi áhrif sérstaklega, sem m.a. stafar áreiðanlega af því að menn sjá þetta ekki sem hættumerki við þessa þróun.

### **Framtíðarþróun**

Ljóst er að áhersla í þeim löndum þar sem farið er að vinna með þessa nýju tækni í ræktunarstarfinu snýr í meginatriðum að því að greina og skilja þá þætti sem geta orðið til að auka öryggi GEBV. Eins og áður er nefnt bendir flest til að þar skipti umfang og gæði gagna til að meta samband áhrifa SNP á svipfarsmælingarnar mestu máli. Auknar og áframhaldandi rannsóknir á QTL munu skila sér í að sífellt fleiri erfðavísar verða þekktir og mælanlegir sem skilar okkur nær beinu vali á grunni erfðavísanna sjálfra og þannig enn nákvæmara kynbótamati.

Nefna má að í GEBV þá er unnið með skyldleikafylki sem myndað er út greiningu merkistaðana og um það gilda ekki hinar alþekktu reglur Hendersons (Henderson, 1976) um myndun andhverfu skyldleikafylkisins og því eru eftir því sem erfðahópar stækka möguleikar á að ráða við slíka útreikninga minni. Skyldleikatengsl mynduð á þennan hátt auka hins vegar nákvæmni í mati (Hayes og fl., 2009).

Það atriði sem menn eru einnig mikið að fást við nú er að gera sér grein fyrir og leysa hver séu áhrifin af GS á hefðbundið kynbótamat (Patry og Ducrocq, 2009). Með GS er alvarlega raskað undirstöðuforsendum BLUP kynbótamatsins en mikið er óljóst um það hversu mikil þau áhrif eru og hvernig þau birtast.

Það er ljóst að áfram verður góð og nákvæm gagnasöfnun einn allra mikilvægasti þátturinn í að tryggja áframhaldandi ræktunarárangur. Það er ljóst að leitað er nákvæmara GEBV og eins þarfnast það líklega tiltölulega tíðrar endurnýjunar á grunnupplýsingum (Goddard, 2009b). En í þeim efnum eru enn mörg fræðileg atriði óljós og sum virðast jafnvel bíta í skottið á sjálfum sér.

### **Hliðaráhrif**

Í umræðunni um þessar breytingar sem virðast mjög miklar á framkvæmd ræktunarstarfsins og stuttlega er gerð grein fyrir hér á undan hefur einnig verið bent á fjölmargar ógnanir sem kunna að fylgja.

Skýrslur Interbull frá síðustu árum (Bulletin 38 og 39) einkennast mjög af umræðu um hvert verði framtíðarhlutverk Interbull í nautgripakynbótunum (Banos og fl., 2009). Menn eygja þá ógn að einhver stóru ræktunarfélögin taki þá stefnu að einoka upplýsingar. Þannig væri möguleikinn að ræktunarstarf hjá mjólkurkúm sigldi í sama farveg og í svína- og alifuglarækt, að ræktunarstarfinu verði stýrt af stórum lokuðum alþjóðlegum fyrirtækjum, sem ætli sér að ná sölu á markaði á grunni einokunar á upplýsingum. Uppörfandi er samt að sjá að allra hörðustu talsmenn samstarfs og samhæfingar í störfum á þessu sviði eru Bandaríkja- og Kanadamenn (VanRaden og fl., 2009). Rökin er m.a. sá gríðarlegi ávinningur sem augljós virðist af samstarfi

í þessum málum. Rétt er einnig að benda á að sem stendur leyfa reglur EB ekki notkun á GEBV (Dürr, 2009).

Ræktunarfélögin sjá einnig sýnar ógnir í þessum efnum. Þær augljósustu virðast óttinn við að einhver hluti stórbúa hætti notkun sæðinga en taki þess í stað upp notkun heimanauta (Bo, 2009). Þegar mögulegt er orðið að meta kynbótagildi nautanna út frá erfðamengi af jafn miklu öryggi og rætt hefur verið er ljóst að sá möguleiki opnast fyrir þessa aðila að kaupa eigin kynbótagripi á þessum grunni, dýrar afkvæmarannsóknir eru ekki lengur nauðsynlegar til að fá nægjanlega öruggan dóm á gripina.

Síðasta atriðið sem hér skal bent á er það sem áður er nefnt að hér virðist sem geti orðið mikil vataskil á milli stærri og minni ræktunareininga um möguleika í ræktunarstarfinu (Dürr, 2009, Hayes og fl., 2009). Möguleikar fyrir ræktunarróp eins og íslensku mjólkurkúna virðast litlir hér eins og staða þekkingar er nú. Þetta atriði hlýtur að koma til skoðunar hér á landi í sambandi við umræðu um mögulegan innflutning á nýju erfðafni (Daði Már Kristófersson og fl., 2007). Hér er um leið líklega rétt að minna á að löng einangrun íslenskra búfjárstofna mun hafa áhrif á hvaða möguleikar eru fyrir hendi á að nýta þekkingu frá öðrum búfjárkynjum í þessum efnum (Goddard et al., 2006). Að síðustu skal á það bent við samanburð við ýmsar af framangreindum erlendu niðurstöðurnar hver grundvallarmunur er á kostnaði við framleiðslu nauta í ræktunarstarfinu hér á landi og þess sem er víðast erlendis.

## Heimildir

Banos, G., Calus, M., Ducrocq, V., Dürr, J., Jorjani, H., Liu, Z., Mantyssaari, E., Sullivan, P. og VanRaden, P., 2009. Preliminary report from Interbull Task Force on the role of genomic informations in genetic evaluations. Interbull Bullentin 39: 61-66.

Bo, N., 2009. Practical cattle breeding in the future – commercialised or cooperative, across borderlines between countries and organizations. Joint session Interbull-EAAP (S4) – Impact of global market on cattle breeding programs and practices. 7 s.

Boichard, D., Fritz, S., Rossignol, M.N., Guillaume, F., Colleau, J.J., Druet, T., 2006. Implementation of marker-assisted selection: Practical lessons from dairy cattle. 8th World Cong. Genet. Appl. Livst. Prod., Belo Horizonte, Brasil, Communication 22-11

Daði Már Kristófersson, Emma Eypórsdóttir, Grétar Harðarson og Magnús B. Jónsson, 2007. Samanburður á rekstrarhagkvæmni mjólkurframleiðslu með íslenskum kúm og fjórum erlendum kúakynjum – niðurstöður starfshóps Rit Lbhí nr 15, 58 s.

Dürr, J.W., 2009. Report on Interbull technical workshop. Interbull Bullentin 39, 8 s.

Goddard, M.E., 1991. Mapping genes for quantitative traits using linkage disequilibrium. Genet. Sel. Evol., 23(Suppl. 1), 1315-1345.

Goddard, M.E., 1998. Gene based model for genetic evaluation – an alternative to BLU? Proc 6th Wrld. Congr. Genet. Appl. Livst. Prod., 26; 33-36.

Goddard, M.E., 2009a. Genomic selection: prediction of accuracy and maximisation of long term response. Genetica, 136; 245-257.

Goddard, M.E., 2009b. View to the future: could genomic evaluation become the standard? Interbull Bullentin 39: 83-88.

Goddard, M.E., Hayes, B., McPartlan, H. og Chamberlain, A.J., 2006. Can the same genetic markers be used in multiple breeds? 8th World Cong. Genet. Appl. Livst. Prod., Belo Horizonte, Brasil, Communication 22-16

Goddard, M.E. og Hayes, B.J. 2007. Genomic selection. J. Anim. Breed. Genet., 124: 323-330

- Harris, B.L., Johnson, D.L. og Spelman, R.J., 2008. Genomic selection in New Zealand and the implication for national genetic evaluation. Proc. Interbull meeting Niagara Falls, Canada.
- Hayes, B.J., Bowman, P.J., Chamberlain, A.J. og Goddard, M.E. 2009. Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. *J. Dairy.Sci.*, 92: 433-443.
- Hayes, B.J., Visscher, P.M. og Goddard, M.E. 2007. Increased accuracy of artificial selection by using the realized relationship matrix. *Genet. Rech.*, 91: 47-60.
- Henderson, C.R., 1976. A simple method for computing the inverse of a numerator relationship matrix used in prediction of breeding values. *Biometrics*, 32: 69-83.
- Loberg, A. og Dürr, J. 2009. Interbull survey on the use of genomic information, *Interbull Bulletin* 39: 3-14.
- Lund, M.S. og Su, G., 2009. Genomic selection in the Nordic countries. *Interbull Bulletin* 39, 39-42.
- Meuwissen, T.H.E., Hayes, B.J. og Goddard, M.E. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157: 1819-1829.
- Neimann-Sørensen, A. og Robertson, A., 1961. The association between blood groups and several production characters in three Danish cattle breeds. *Acta Agr. Scand.* 11: 163-196.
- Patry, C. og Ducrocq, V., 2009. Bias due to genomic selection. *Interbull Bulletin* 39: 77-82. de Roos, A.P.W., Schrooten, C., Mullaart, E., van der Beek, S., de Jong, G. og Voskamp, W., 2009. Genomic selection at CRV. *Interbull Bulletin* 39; 47-50.
- Schaffer, L.R. 2006. Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *J. Anim. Breed. Genet.*, 123: 218-223.
- Schaffer, L.R., 2008. Bull selection strategies using genomic estimated breeding values. Proc. Interbull meeting Niagara Falls, Canada.
- Smith, C. 1967. Improvement of metric traits through specific genetic loci. *Anim. Prod.*, 9: 349-358.
- VanRaden, P.M., Van Tassel, C.P., Wiggans, G.R., Sonstegard, T.S., Schnabel, R.D. og Schenkel, F. 2008. Genomic data and cooperation result in faster progress. Proc. Interbull meeting Niagara Falls, Canada.
- VanRaden, P.M., Wiggans, G.R., Van Tassel, C.P., Sonstegard, T.S. og Schenkel, F., 2009. Benefits from cooperation in genomics. *Interbull Bulletin* 39: 67-72.
- Weller, J.I. 2007. Marker-assisted selection in dairy cattle. In *Marker-assisted selection. Current status and future perspectives in crops, livestock, forestry and fish*. FAO, Rome. 199-228.
- Wiggans G.R., Sonstegard, T.S., VanRaden, P.M., Matukumalli, L.K., Schnabel, R.D., Taylor, J.F., Chesnais, J.P., Schenkel, F.S. og Van Tassel, C.P., 2008. Genomic evaluations in the United States and Canada: A collaboration. Proc. Interbull meeting Niagara Falls, Canada