

# Genomiese seleksie

## 'n Nuwe rigting in genetiese verbetering

deur dr Helena Theron, SA Stamboek en Veeverbeteringsvereniging, dr Donagh Berry, Animal & Grassland Research and Innovation Centre, Teagasc, Ierland, dr Japie van der Westhuizen, SA Stamboek en Veeverbeteringsvereniging & prof Esté van Marle-Köster, departement vee- en wildkunde, Universiteit van Pretoria

**S**edert die ontwikkeling van DNS-tegnologie die afgelope twee dekades, is dit nou moontlik om die DNS-fragmente wat met verskille in prestasie geassosieer word, te bepaal. Die fragmente wat deur middel van SNP-merkers geïdentifiseer word, voorsien inligting wat direk geassosieer kan word met die eienskap wat deur telers verbeter wil word.

Genomiese inligting kan gebruik word om BLUP-teelwaardes meer akkuraat te voorspel. Genomiese seleksie word internasionaal reeds 'n paar jaar suksesvol toegepas in melkbeesteel by die seleksie van bulle, en het ook potensieële toepassing in vleisbeesteel en ander plaasvee.

Hoewel die DNS in elke sel opgebou word uit 'n alfabet van biljoene molekules, bestaan die alfabet net uit vier verskillende 'letters', naamlik A, C, G en T (*Figuur 1*). Verskille in DNS-letters tussen individuele diere kan gekoppel word aan verskille in prestasie, dit wil sê die variasie wat tussen diere voorkom. Hierdie verskille in die DNS staan bekend as SNP's (Single Nucleotide Polymorphisms), en word uitgespreek as 'snips'.

### Teelwaardeberaming en SNP's

Teelwaardes vir beeste word beraam deur die dier se meting vir 'n eienskap asook sy ouers en ander verwantes se metings in ag te neem. Die dier word binne konteks van 'n kontemporêre (behandelings-) groep gemeet, sodat daar vir omgewingseffekte gekompenseer kan word. SNP-inligting word bygevoeg as 'n addisionele bron van inligting om teelwaardes mee te beraam en akkuraatheid van teelwaardes te verhoog, veral van jonger diere (*Figuur 2*).

Die akkuraatheid van 'n dier se BLUP-teelwaarde met bekende stamboominligting en 'n meting vir 'n eienskap soos speengewig, is gewoonlik in die omgewing van 30% (afhangende van die oorerflikheid van die betrokke eienskap). Sodra daar 'n paar nageslag ook geweeg word, sal die dier se akkuraatheid van teelwaardeberaming verhoog na ongeveer 60% en dan stadig toeneem soos wat meer nageslag gemeet word.

Indien SNP-inligting ook in ag geneem word, sal die dier se akkuraatheid van teelwaardeberaming voordat hy nageslag het, reeds in die omgewing van 54% wees, en sodra net 'n paar nageslag bykom, reeds so hoog as 90% plus wees (*Figuur 2*). SNP-inligting se bydrae tot diereteelt is dus dat die teelwaardevoorspelling reeds baie gouer akkuraat is. Seleksie is dus meer doeltreffend op jonger diere. Dit verlaag die generasie-interval (gemiddelde ouderdom

van teeldiere) en verseker dus vinniger seleksie vordering. Seleksie gebaseer op genomiese inligting is veral van waarde by eienskappe soos vrugbaarheid en ekonomies belangrike eienskappe wat laat in die lewe gemeet word, byvoorbeeld melk (speen maternaal) en langslendigheid.

### Teeldoelwitte

Met genomiese seleksie kan daar baie vinniger genetiese vordering gemaak word. Indien daar egter nie baie noukeurig teeldoelwitte gestel word nie, kan daar ook baie vinniger moeilikheid kom!

Die heel belangrikste vereiste vir teling is dus nog steeds dat daar 'n teeldoelwit moet wees. Weens die feit dat eienskappe gewoonlik almal tot 'n mindere of meerdere mate aanmekaar gekoppel is, is die nuttigste neiging dat daar eerder vir die sogenaamde 'aggregate genotype' geselekteer word, eerder as vir enkele eienskappe een op 'n slag. 'n Teeldoelwit word dus saamgevat in 'n enkele seleksiewaarde wat al die ekonomies belangrike eienskappe bevat.

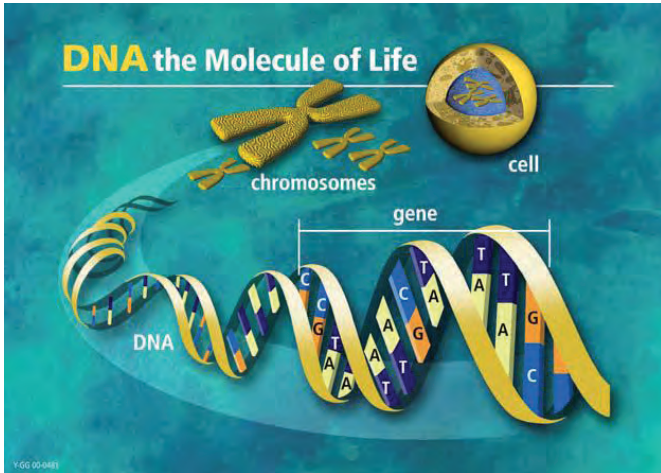
Daar is vier hoof-eienskappe vir genomiese seleksie by vleisbeeste in Suid-Afrika geïdentifiseer, naamlik:

1. **Seleksie-indeks:** Kombinasie van al die ekonomies belangrike eienskappe, geweeg volgens genetiese en ekonomiese belang.
2. **Vrugbaarheid:** Eienskappe met lae oorerfbaarhede baat veral by genomiese seleksie. Voorbeelde is Ouderdom Eerste Kalf (Versvrugbaarheid) met 'n  $h^2$  (erfbaarheid) van om en by 23% en Tussenkalf Periode (Koeivrugbaarheid) met 'n  $h^2$  van tussen 8% en 11%.
3. **Melk (maternaal):** Hierdie eienskap is belangrik vir baie telers, maar word eers laat in die leeftyd gemeet en is dus eers laat in veral bulle se leeftyd akkuraat bepaalbaar. Die erfbaarheid is in die orde van 11%. Dit maak melk dus ook 'n ideale kandidaat vir genomiese seleksie.
4. **Groei:** Groei is 'n ekonomies belangrike eienskap, maar dis maklik meetbaar en teelwaardes het reeds vroeg in die dier se lewe hoë akkuraatheid. Daar is gevolglik baie diere met akkurate teelwaardes vir groei eienskappe. Eienskappe is geboorte direk, speen direk, volwasse gewig en gemiddelde daaglikse toename.

### Genomiese seleksie vir SA-vleisbeesrasse

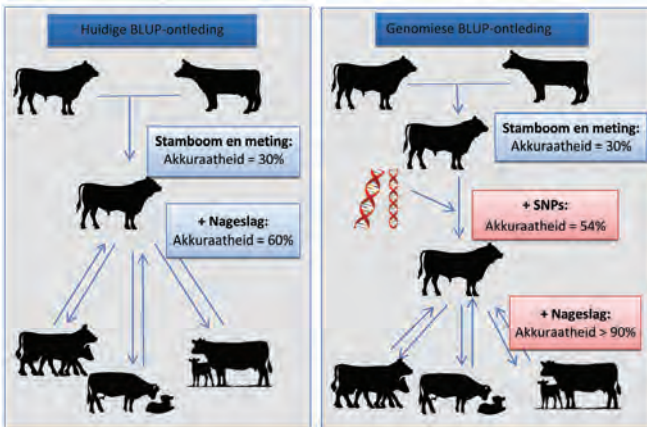
Dit kan nie genoeg beklemtoon word dat die implementering van 'n genomiese seleksieprogram in Suid-Afrika op 'n wetenskaplike

**Figuur 1: Verskille in die DNS-alfabet word geassosieer met verskille in gene en variasie tussen diere**



Bron: US Department of Energy Human Genome Project

**Figuur 2: Insluiting van SNP's verhoog akkuraatheid van teelwaarde-beraming op 'n jonger ouderdom**



wyse moet geskied nie. Dit is ook tot ons voordeel indien ons internasionale standaarde gebruik. Die hele proses en presies soos dit in mekaar steek, word opgesom in *Figuur 3*.

## Stap 1: Verwysingspopulasie

Voordat SNP inligting tot voordeel van telers gebruik kan word, moet SNP effekte eers vir Suid-Afrikaanse toestande en populasies (rasse) bepaal word. Dit kan slegs gedoen word deur die verband tussen verskillende SNP's en teelwaardes van bulle met baie 'getoetste gene' (baie nageslag) te bepaal. Hierdie groep bulle staan bekend as die verwysingspopulasie ("Reference population" of "training population").

'n Bul kwalifiseer as geskik vir die verwysingspopulasie as sy teelwaardes 'n akkuraatheid van 70% of hoër het vir die betrokke eienskappe. Dit is baie belangrik dat diere met die hele spektrum teelwaardes (van baie 'goed' tot baie 'sleg') getoets word. Die enigste vereiste om ingesluit te word is dat hy 'n groot effek in die ras gehad het omdat hy 'n redelike hoeveelheid nageslag gehad het.

Dit word dus deur die akkuraatheid van teelwaardes bepaal. Bulle se akkuraatheid verskil vir verskillende eienskappe – so byvoorbeeld mag 'n bul se akkuraatheid hoog genoeg wees vir groei of melk, maar nie vir vrugbaarheid nie. Bulle wat kwalifiseer vir SNP-ontleding kan na elke BLUP-ontleding geïdentifiseer word en op 'n lys geplaas word.

Bulle op die skaars-eienskaplys, soos vrugbaarheid, asook bulle met baie nageslag maar wat reeds dood is, sal sogenaamde A-lys bulle wees, terwyl bulle wat nog leef en dalk nog nie so baie nageslag het nie, B-lys bulle sal wees. Van A-lys bulle moet daar dringend soveel as moontlik genetiese materiaal opgespoor word, veral as die bul byvoorbeeld nie 'n gestoorde haarmonster het nie. DNS wat gebruik is vir ouerskapbepaling is ongelukkig nie geskik vir SNP-ontleding nie. Daar mag egter wel semen of hare beskikbaar wees van baie ou bulle wat ook baie waardevol kan wees, en hierdie monsters moet ook soveel moontlik opgespoor word.

## Grootte van die verwysingspopulasie

Die waarde van genomiese inligting in die BLUP ontleding hang grootliks af van die grootte van die verwysingspopulasie en die oorerfbaarheid ( $h^2$ ) van die eienskap (*Figuur 4*).

Meeste groei eienskappe se oorerfbaarheid is byvoorbeeld in die omgewing van 35% (0,35) en word aangedui met die blou lyn in *Figuur 4*. Indien daar dus 2 000 diere in die verwysingspopulasie is, sal die akkuraatheid van teelwaardes van jong diere met ongeveer 35% verhoog. Vir die laag oorerfbare eienskappe wat 'n  $h^2$  van 0,01 het, sal 2 000 diere in die verwysingspopulasie die akkuraatheid van teelwaardes met net 10% verbeter. Daar moet dus soveel as moontlik diere in die verwysingspopulasie wees, verkieslik minstens 1 000 bulle.

## Verwysingspopulasie te klein?

Indien daar nie genoeg bulle beskikbaar is vir 'n betroubare verwysingspopulasie nie, word die volgende aanbeveel:

- SNP soveel as moontlik bulle met nageslag, al is hulle akkuraatheid nog nie hoog genoeg nie.
- SNP hoë akkuraatheid koeie.
- Ontleed die bulle met die HD-skyfie om soveel as moontlik inligting te kry. Dit is egter nog duurder as met die ander skyfies.

Al is die verwysingspopulasie klein, moet daar tog voortgegaan word om bulle te ontleed. Met tyd word meer bulle getoets en word die verwysingspopulasie groter. DNS van alle bulle wat nageslag het, moet as standaard gekollekteer en gestoor word.

## Stap 1: Versamel DNS-monsters

SNP-bepaling vereis goeie kwaliteit DNS wat verkry kan word verkieslik uit 'n bloedmonster of semen. Haarmonsters kan benut word, maar lewer minder DNS en moet dus baie hare met intakte follikels bevat. Neem dus verkieslik bloedmonsters van bulle wat tans nog lewe. Enige bron van DNS, soos byvoorbeeld semen of hare, moet egter opgespoor word van prominente bulle wat reeds dood is.

Tegnologie is nog besig om te verbeter, so selfs van lewende bulle moet daar baie DNS versamel word vir toekomstige gebruik. Haarmonsters kan byvoorbeeld maklik en goedkoop gestoor word. (Gebruik 'n tang om minstens veertig hare van die punt van die stert uit te pluk en stoor in 'n goed gemerkte koevert, nie 'n plastiese sakkie nie).

## Stap 2: SNP-ontleding van monsters

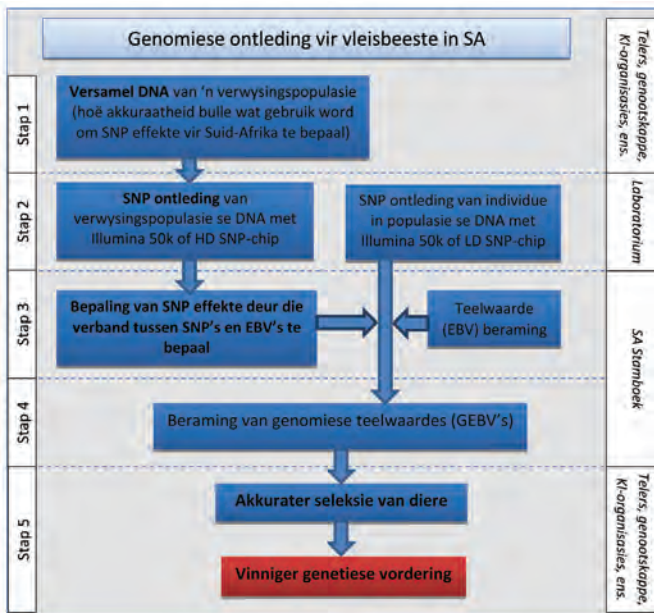
Tans is Illumina die voorloper in SNP-tegnologie en het hulle die SNP-skyfies ontwikkel gebaseer op navorsing gedoen by die beste universiteite in die wêreld. Die verwysingspopulasies van die grootste rasse in die wêreld word met Illumina-tegnologie opgestel.

Slegs Illumina-skyfies (GEEN ander skyfie nie) word aanbeveel vir ontledings. Daar is ander maatskappye wat tegnologie

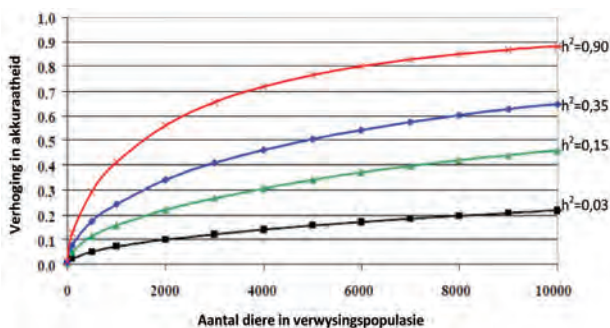
ontwikkel het, byvoorbeeld vir geen-uitdrukking en proteomika. Vir genomiese seleksie is huidig slegs SNP's vanaf die Illumina-skyfie internasionaal vergelykbaar. Illumina SNP's is dus oor rasse en lande vergelykbaar, en die oorspronklike SNP data is ook beskikbaar vir verdere studies. Neem kennis dat 'n dier se SNP's internasionaal vergelykbaar en uitruilbaar is, maar die effek van die SNP's (SNP effekte) is afhanklik van die verwysingspopulasie en dus land en ras spesifiek.

Indien u dus u diere wil laat SNP, doen dit asseblief verkieslik deur u telersgenootskap of deur 'n wetenskaplike instansie (SA Stamboek, universiteite of die LNR-laboratorium) in Suid-Afrika en nie op u eie nie. Verskeie wetenskaplike instansies in Suid-Afrika is in die proses om 'n samewerkingsooreenkoms te sluit om SNP tegnologie uit te ruil, DNS te stoor, gesamentlike befondsing te beding en kostes te deel.

**Figuur 3: Stappe benodig vir implementering van genomiese seleksie vir 'n ras**



**Figuur 4: Verhoging in akkuraatheid van GEBV's is afhanklik van die oorerfbaarheid van die eienskap en aantal diere in verwysingspopulasie**



Bron: Donagh Berry. ICBF: Publications, [www.icbf.com](http://www.icbf.com)

## SNP-skyfies ('SNP-chips')

SNP staan vir 'Single Nucleotide Polymorphism' en dui aan waar diere se DNS verskil. Dit is as gevolg van hierdie verskille dat daar variasie tussen diere se prestasie voorkom. Dit word opgetel deur 'n DNS monster van 'n dier op 'n 'SNP-chip' te plaas en dit deur 'n rekenaar te laat lees, wat die volgorde van die nukleotiede bepaal. Op hierdie stadium word al drie miljard nukleotiede nie gelees nie, maar slegs 'n vooraf bepaalde hoeveelheid, afhangende van die SNP-skyfie se grootte. Daar is tans 3 SNP-skyfies beskikbaar, naamlik HD, 50K en LD:

- HD:** Die HD ('High Density') skyfie het 777 962 SNP's op. Die skyfie word gebruik om baie invloedryke bulle mee te ontled en gee die meeste inligting.
- 50K:** Die 50k skyfie het 54 609 SNP's op en word tans gebruik om die bulle in die verwysingspopulasie mee te ontled. Die resultate van hierdie skyfie het ook die wêreldstandaard vir die uitruil van genomiese gegewens geword.
- LD:** Die LD ('Low Density') skyfie het 6 909 SNP's op. Dit is 'n goedkoper en meer kommersiële skyfie wat gebruik word om byvoorbeeld ouerskappe mee te bepaal, jong kalwers mee te toets of as 'n goedkoper alternatief tot die 50K skyfie, waarna daar 'imputing' gedoen word na die 50K skyfie toe.

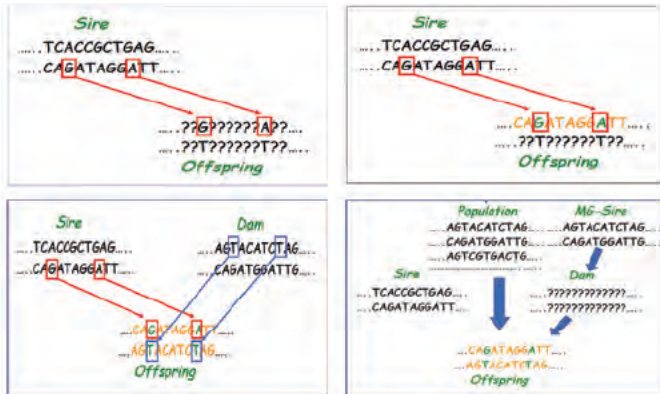
## Afleidingsanalise ('Imputing')

Gestel 'n dier se ouers is met die 50K skyfie ontled, maar die kalfie is met die LD-skyfie ontled. Daar is dus 54 000 SNP's bekend van die ouers, maar net minder as 7 000 van die kalfie. Omdat SNP's meestal in groepe oorgeërf word, kan die onbekende SNP's van die kalfie ingevul word met die bekende SNP's van die ouers, soos in *Figuur 5*. Waar ouers se inligting ook onbekend is, kan SNP's vanaf die verwysings populasie gebruik word. Hierdie proses is getoets en is baie akkuraat.

## DNS-volgorde-bepaling ('Sequencing')

Met DNS-volgorde-bepaling word die hele DNS-struktuur van die dier bepaal en dit gee die meeste inligting, maar is ook die duurste. Daar is egter baie oorbodige inligting, aangesien baie DNS ooreenstem tussen organismes en veral tussen diere. Meeste van die DNS-volgordes is presies dieselfde in verskillende

**Figuur 5:** Indien 'n kalf met 'n LD-skyfie ontleed is, en die ouers met 50K skyfies, kan onbekende SNP's opgevolg word met inligting vanaf die ouers. Hierdie proses staan bekend as 'imputing' en word algemeen gebruik om kostes te bespaar



Bron: [www.icbf.com](http://www.icbf.com)

spesies: Die DNS van mense en sjimpansees stem byvoorbeeld 99% ooreen en mense en muise deel 97,5% van hulle genoom. Mense van oor die hele aarde deel 99,9%, maar uit drie miljard 'letters', beteken dit dat die verskille tussen mense nog steeds veroorsaak word deur drie miljoen moontlike veranderinge in die DNS.

### Stap 3: Bepaling van die SNP-effekte ('SNP-key')

Die SNP-effekte word bepaal deur gebruik te maak van gemengde model matrikstegnologie, maar kom neer op die verband tussen die SNP's vanaf die laboratorium en die teelwaardes van die verwysingspopulasie. Dit word gedoen deur die instansie wat teelwaardes beraam. Elke SNP se effek word bepaal.

Hoe meer diere daar gemeet is, hoe akkurater kan hierdie

## "Verskeie wetenskaplike instansies in Suid-Afrika is in die proses om 'n samewerkingsooreenkoms te sluit om SNP tegnologie uit te ruil, DNS te stoor, gesamentlike befondsing te beding en kostes te deel"

effekte bepaal word. Dit bly dus nog steeds nodig om prestasie toetsing te doen en soveel as moontlik diere te meet. Net soos met gewone teelwaardeberaming, het genomika geen waarde as daar nie ooreenstemmende metings is nie. Die resultaat van die bepaling van SNP-effekte is DGV's, of "Direct Genomic Values" (direkte genomiese waardes) vir elke dier.

### Stap 4: Bepaling van GEBV's

Die volgende stap is die bepaling van GEBV's of genomiese teelwaardes waar teelwaardes (EBV's) en SNP-effekte (DGV's) gekombineer word. Alle diere in die ras wat ge-SNP is, se GEBV's word beraam.

**Tabel 1:** Voorbeeld van SNP's en hulle effekte op bekende eienskappe, waarna al die effekte bymekaar getel word

SNP nr	SNP-effek op melk	SNP-effek op vrugbaarheid
1	+5	-0,6
2	-1,3	+0,9
3	-4,7	+0,2
4	+20	-0,4
5	+12,3	-0,6
.	.	.
.	.	.
.	.	.
Totaal	-32	+1,1

Bron: Verskaf deur Donagh Berry, ICBF

### Stap 5: Akkurater seleksie van jonger diere

Diere kan reeds op 'n baie jong ouderdom met groter vertroue geselekteer word, omdat die teelwaardes se akkuraatheid reeds op 'n baie jong ouderdom heelwat hoër is. Let asseblief daarop dat die dier nog steeds variasie sal teel soos in die verlede, en dat teelwaardes ook nog steeds kan verander soos tyd aangaan en meer (veral nageslag) inligting bykom. Indien daar byvoorbeeld metingsfoute was, sal teelwaardes nog steeds verander – die beginsel van 'garbage in – garbage out' geld nog steeds!

### Wat is vergelykbaar?

- Illumina SNP's (genoom-inligting) van Suid-Afrikaanse diere en Illumina SNP's van oorsese diere van dieselfde ras.
- SNP's van die verskillende Illumina-skyfies: HD, LD en 50K.
- SNP-effekte van Suid-Afrikaanse diere van dieselfde ras.

### Wat is nie vergelykbaar nie?

- SNP-effekte van Suid-Afrikaanse diere en SNP-effekte van oorsese diere, net soos EBV's nie oor lande vergelykbaar is nie.
- Illumina SNP's en Igenity SNP's.

### Kostes

Die tegnologie is nuut en dus nog relatief duur. Dit is egter reeds heelwat goedkoper as wat dit 'n jaar of wat gelede was. Beraamde kostes is tans ongeveer R1 000 vir 'n SNP-ontleding per dier met die 50K-skyfie. Die verwysingspopulasie se SNP-ontleding alleen sal dus tans omtrent R1 miljoen kos.

### Die toekoms

Genomiese seleksie is tans nie 'n wondermiddel vir seleksie nie, maar die moontlikhede is opwindend. Daar is nog te min kennis om bloot net daarop staat te maak vir seleksie-besluite. Dit is egter hier om te bly en behoort heelhartig ondersteun te word. Genomiese seleksie kan nuwe deure open na eienskappe wat mens nie voorheen gedink het is moontlik nie, byvoorbeeld siektetoestande, die aan- en afskakel van gene deur die omgewing, en ander. <sup>56</sup>