

Abteilung Tierische Erzeugung

Am Park 3, 04886 Köllitsch

Internet: <http://www.smul.sachsen.de/lfulg>

Bearbeiter: Dr. Roland Klemm
E-Mail: Roland.Klemm@smul.sachsen.de
Tel.: 034222 462100; Fax: 034222/ 462199
Redaktionsschluss: 22.12.2010

Veranstaltungsnachlese

Köllitscher Fachgespräch Tierzucht am 8.12.2010

Vor dem Hintergrund der im Jahr 2010 offiziell veröffentlichten und damit für die Zuchtarbeit praktisch genutzten genomischen Zuchtwerte in der Deutschen Holsteinzucht sowie weiter fortschreitende biotechnologische Entwicklungen wurde als Thema des Fachgespräches 2010 „**Genomische Selektion in der Schweinezucht**“ gewählt. Ca. 50 Teilnehmer, darunter viele namhafte an deutschen Universitäten zu dieser Thematik forschende Wissenschaftler sowie Vertreter von Zuchtorganisationen und der Landwirtschaftsverwaltung diskutierten anhand der Vorträge über Stand, Chancen und Möglichkeiten der genomischen Selektion auch in der Schweinezucht.

Im Einführungsvortrag mit dem Thema „**Stand und Perspektiven der genomischen Selektion in der Schweinezucht**“ machte **Prof. Georg Thaller** von der Universität Kiel deutlich, dass auch in der Schweinezucht die Ermittlung und Nutzung genomischer Zuchtwerte relevant sind. Die Nutzung der SNP Technologie eröffnete gegenüber früheren Genomanalyseprojekten (Mikrosatelliten) quasi ein neues Zeitalter struktureller Genomanalyse. Eine genomische Zuchtwertschätzung würde auch in der Schweineproduktion eine Entkopplung von Tier- und Leistungsinformationen sowie bei einer folgenden genomischen Selektion eine Entkopplung der Eberprüfung von der Testkapazität bedeuten. Er machte aber deutlich, dass für die Schätzung der SNP-Effekte eine aussagekräftige Stichprobe (Kalibrierung) notwendig ist und kontinuierlich erfolgen muss. Dies erfordert eine Optimierung der Leistungsprüfung und keinesfalls ein Verzicht darauf. Als spezifisch für die Schweinezucht erörterte der Referent folgende Fakten:

- *Größe der Lernstichproben*
- *Leistungsprüfungen aus Reinzucht und Kreuzungszucht*
- *Zusammenhang zwischen Typisierungskosten, Einzeltierwert, Generationsintervalle und züchterischer Ertrag*
- *Genauigkeit konventioneller und genomischer Zuchtwerte*

- *Schätzung von Dominanzeffekten*
- *Ableitung von Schätzfunktionen über Rassen hinweg*
- *Dichte der SNPs auf den Chips*

Weiterhin wurden Beiträge auf dem 2010 in Leipzig stattgefundenen Weltkongresses für Genetik in der angewandten Nutztierwissenschaft diskutiert.

Schlussfolgernd fasste der Referent zusammen:

- *Genomische Untersuchungen mit ‚custom designed‘ oder HD-Chip werden weltweit durchgeführt*
- *Ein Potenzial wird vor allem für ‚komplexe‘ Merkmale gesehen*
- *Es gibt kaum Vorteile beim Generationsintervall, der Fokus auf liegt auf der Genauigkeit und der Kosteneinsparung für Leistungsprüfung*
- *Einzelgene werden eine stärkere Rolle als beim Rind spielen*
- *Die Einführung von Low Density – Chips (Kosteneinsparung) ist denkbar*

Im 2. Vortrag berichtete **Friedrich Reinhardt** vom VIT Verden über **„Erfahrungen bei der praktischen Einführung der genomischen Selektion in der Deutschen Holsteinzucht“**. Mit der August-Schätzung 2010 durch die nationale Zuchtwertschätzstelle beim VIT wurden erstmals sogenannte genomisch verbesserte Zuchtwerte (gZW) als offizielle Zuchtwerte für die Rasse Holstein Frisian veröffentlicht.

Der Referent beantwortete die Frage: Was war zu tun?

- Grundsätzlich hat sich nichts grundsätzliches geändert, es handelte sich lediglich um eine ganz neue Datenquelle, die eher einfachere Schätzverfahren erfordert. Jedoch hat sich die Schätzhäufigkeit deutlich erhöht.
- Damit die neuen Anforderungen erfüllt werden können, musste ein völlig neues Gesamtsystem zur
 - Datengewinnung (Typisierung), Datenlogistik und Datenhaltung (Datenbank)
 - Datenauswertung (Schätzverfahren, Schätzabläufe)
 - Ergebnisbereitstellung (Wer darf wann was in welcher Form sehen?)
 komplett neu aufgebaut werden!
- Gleichzeitig musste die Datengrundlage (Lernstichprobe) geschaffen werden, um die Schätzfunktionen abzuleiten und zu validieren.

Erschwerend war dabei, dass sich das Ganze unter

- ständigem Erkenntniszuwachs und dadurch sich ändernden Prämissen und anzupassenden Zielvorgaben,
- erheblichem Zeitdruck durch die Befürchtung bestand, den Anschluss im internationalen Wettbewerb zu verpassen,
- der gleichzeitigen Unsicherheit, ob das Verfahren tatsächlich das bringt, was es verspricht und
- wie es letztendlich am effizientesten in den Zuchtprogrammen umgesetzt werden sollte, vollzog.

Im Weiteren ging der Referent auf die Historie, die Datengewinnung, Daten- und Laborlogistik sowie auf die praktische Umsetzung ein.

Bezüglich der Schätzverfahren diskutierte er u.a. folgende Fakten:

- BLUP und Bayes-B – Verfahren ?
- Polygene Komponente zusätzlich ?
- Gute „Phänotypen“ und gute „Genotypen“ sind elementar!
- Größe und Struktur der Lernstichprobe!
- unterschiedliche Ergebnisse und Erfahrungen an simulierten Daten und echten Daten
- Berechnung der Sicherheit

Die mittlere berechnete Sicherheit der direkten genomischen Werte reicht von knapp 50% für niedrig erbliche funktionale Merkmale bis zu 70% für Leistungsmerkmale und Zellzahl.

Die jungen Kandidaten haben mittlere gZW entsprechend der Erwartung, d.h. die kombinierten gZW sind nicht systematisch überschätzt.

Wie geht die Genomische Zuchtwertschätzung in der Routine weiter:

- Genomische Formeln werden nach jeder konventionellen ZWS neu abgeleitet, da Lernstichprobe erweitert ist
- Neue Bullen mit Nachkommenprüfung (und Typisierungen) kommen dazu
- Bereits vorhandene Bullen bekommen sicherere Zuchtwerte (neue Töchter-Infos), d.h. auch direkte genomische ZW (dGW) können sich etwas ändern
- Die abgeleiteten genomischen Formeln werden bis zur nächsten konventionellen ZWS auf alle neu typisierten Tiere angewendet
- Monatliche gZWS, Update und Veröffentlichung nur der neu typisierten Tiere
- Genomische ZW zurzeit nur für am Projekt beteiligte deutsche Holsteinorganisationen
 - o Typisierungen für zentrale Genomdatenbank nur über Zuchtorganisation
 - o Genomische ZW von vit nur an auftraggebende Organisation
 - o Information der Züchter ggf. durch Zuchtorganisation

Die praktische Anwendung wird überall dort gesehen, wo bisher auf Basis von Pedigree-Index selektiert wurde (Testbullenselektion). Interessant wird ebenfalls eine Jungrinder- bzw. Kuh-Selektion für die gezielte Auswahl von Jungrindern/Kühen z.B. für ET oder Kauf/Verkauf. Eine Bullenmutter-Selektion wäre dann nicht mehr notwendig, da eine direkte Kandidaten-Selektion erfolgt, evtl. wäre diese aber für die gezielte Anpaarung der (genomisch) guten Kühe sinnvoll. Es wird verstärkt der Einsatz junger gZW-Bullen als Vererber erfolgen. Zuchtplanungsrechnungen zeigen ziemlich eindeutig, dass hauptsächlich männliche Kandidaten typisiert werden sollten. Ein zusätzlicher Testeinsatz ist nicht mehr sinnvoll.

Im 3. Vortrag referierte **Fr. Dr. Florence Ytournal** aus der Arbeitsgruppe von Prof. Simianer (Abteilung Tierzucht und Haustiergenetik der Georg-August-Universität Göttingen) zum Thema „**Züchtungsöko-**

nomische Effekte der genomischen Selektion in Zuchtprogrammen beim Schwein - Evaluierung von genomischen Selektionsstrategien am Beispiel des Schweizer Endstufenebers PREMO®.

Dabei geht es um die Frage: „Wie kann genomische Information aus SNP-Chips korrekt in den Selektionsindex integriert, und so der monetäre Zuchtfortschritt gesteigert werden?“

Die Modellierung erfolgte mittels des Programms in ZPLAN+. Die Software ZPLAN+ basiert auf Selektionsindex, Genfluss-Methode und ökonomischer Modellierung. Es handelt sich um eine deterministische Berechnung von Output-Parametern (Selektionsintensität, Generationsintervall, Genauigkeit der Zuchtwertschätzung, diskontierte Züchtungserlöse, Zuchtfortschritt).

Für die Modellberechnung wurde eine Population von 140 PREMO-Ebern in der künstlichen Besamung und 250 Sauen in der Kernzucht zugrunde gelegt. Insgesamt wurden 6 Szenarien (davon 4 mit Nutzung genomischer Informationen) unter 2 Grundannahmen (Anteile der genetischen Varianz gefasst durch die SNP Chip mit 1 bzw. 0,62) gegenübergestellt.

Als Ergebnis wurde abgeleitet:

- Bei der Annahme $q=0,62$ werden mit rein genomischen Informationen im Vergleich eines konventionellen Jungeberprogramms (Pedigree, Feldprüfung, Stationsprüfung von 2 Vollgeschwistern) geringere Zuchtfortschritte bei sehr niedrigen Sicherheiten erreicht.
- Bei Kombination aus beiden Informationsquellen erbringt die Zuhilfenahme genomischer Daten höhere Zuchtfortschritte bei gleich hohen Sicherheiten.
- Der Züchtungsgewinn liegt allerdings beim konventionellen System weiterhin am höchsten.

Die Referentin zog als Schlussfolgerung:

- Selektionsentscheidung bei Jungebern kann abgesichert werden, wenn konventionelle und genomische Information genutzt wird.
- Selektion anhand von Typisierungsergebnissen ist deutlich profitabler, allerdings bei optimistischen Annahmen (Kosten) und abhängig von der Größe des Kalibrierungssets und dem Anteil der genetischen Varianz.

In der Diskussion wurde klar, dass die ökonomischen Inputparameter weiter geschärft werden müssen, um den Züchtungsgewinn realer abbilden zu können. Das Programm eignet sich jedoch, züchtungsökonomische Berechnungen für genannten Zweck durchzuführen und als Entscheidungshilfe zu nutzen.

Im 4. Vortrag berichtete **Prof. Jörn Bennewitz** von der Universität Hohenheim über ein **Projekt zur genomischen Selektion bei der Rasse Pietrain**.



Beteiligt waren die Schweinezuchtverbände Baden-Württemberg (SZV) & Schleswig-Holstein (SHZ) und die Genossenschaft zur Förderung der Schweinehaltung (GFS) Ascheberg. Die Koordination erfolgte durch die Universität Hohenheim und dem LSZ Boxberg, als Partner beteiligten sich das FBN Dummerstorf und die Universität Bonn.

Die Zielstellung bestand darin, einen Low Density-SNP-Markerset zu erstellen, welcher in der Routine zu vertretbaren Kosten eingesetzt werden kann und zugleich relativ zuverlässige genomisch geschätzte Zuchtwerte (gEBV) erzeugt. Für die Typisierung wurde der aktuelle porcine SNP-Chip mit ca. 60.000 SNPs (High-Density-Chip) verwendet. Bisher wurden 476 Tiere und 47847 SNPs typisiert.

Bezüglich der Genauigkeit gibt es 3 Determinanten:

1. ‚Qualität‘ der Referenzstichprobe
2. Größe der Referenzstichprobe
3. Verwandtschaft der Referenzstichprobe zur aktuellen Population

Vom Referenten wurden die methodischen Grundlagen dargelegt, so das Modell für die genomische ZWS und die Modellvalidierung durch Bootstrapping. Erste Ergebnisse der Kreuzvalidierung wurden vorgestellt.

- Merkmal NLTZ: $r = 0.39$ (sd 0.08), $b = 1.09$ (sd 0.23)
- Merkmal PTZ: $r = 0.40$ (sd 0.08), $b = 1.24$ (sd 0.31)
- Merkmal LTZ: $r = 0.34$ (sd 0.09), $b = 1.13$ (sd 0.33)

Der Referent schloss mit folgendem Ausblick:

- Ergebnisse zeigen, es herrscht ‚Grund unter den Füßen‘
- Ergebnissen sind im guten Einklang mit vergleichbaren Studien beim Rind
- Es sind erste Analysen, genauere und umfangreichere erst dann, wenn Datensatz (zunächst) komplett ist
- Projekt zeigt ein hohes Potential für die Pietrainzüchter
- Es besteht ein geringes züchterisches Risiko, da weiter Nachkommenprüfung vorgesehen
- Jedoch: Mutigerer Einsatz von jungen Ebern angezeigt? Zuchtplanungsrechnungen sinnvoll
- Entwicklung eines merkmalsunabhängigen Low-Density-Chips angezeigt
- Nochmalige Erweiterung der Referenzstichprobe ist wünschenswert.
- Dazu Einbeziehen weitere Verbände, gemeinsame ZWS dafür wäre sehr hilfreich
- Vorbild könnte die genomische ZWS bei den Deutschen Holsteins sein

Im 5. Vortrag stellte **Fr. Prof. Gudrun Brockmann** die Ergebnisse eines FuE-Projektes zur genomischen Selektion bei Mutterrassen des Sächsischen Landesamtes für Umwelt, Landwirtschaft und Geologie in Zusammenarbeit mit der Humboldt-Universität Berlin, der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Prof. Distl) sowie dem Mitteldeutschen Schweinezuchtverband vor. Dazu wurden Daten von 576 Ebern der Deutschen Landrasse genutzt. Die Daten stammten aus der Leistungsprüfung der Prüfstationen Köllitsch und Dornburg zwischen September 2009 und Januar 2010. Neben den Leistungsdaten wurden die Verwandtschaftsinformationen und die F-Like-Werte dieser Tiere genutzt, welche die Grundlage für die Auswahl von 288 Tieren für die chipbasierende Genotypisierung bildeten. Die Aus-

wahl der 288 Tiere erfolgte mit dem Ziel, möglichst solche Individuen zu typisieren, die untereinander wenig verwandt waren.

Die Genotypisierung der Tiere erfolgte in Fremdlabors mit dem Porcine SNP50K Beadchip der Firma Illumina. Hierzu wurden von den 288 ausgewählten Tieren zeitversetzt jeweils 144 DNA-Proben analysiert. Die Chromosomenpositionen der SNPs werden von der Firma Illumina ständig aktualisiert. Um von den genomischen Daten möglichst verlässliche Informationen zu bekommen, wurde unmittelbar vor Beginn der Auswertungen ein so genanntes „Remappen“ durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass von den SNPs mit veränderter SNP-Position, mehr als 80% eine Verschiebung um mindestens 1Mb aufwiesen. Darüber hinaus konnten 4.000 bislang nicht kartierte SNPs spezifischen Chromosomen zugeordnet werden.

Die im Zuchtziel verankerten Merkmale wurden in die Auswertungen einbezogen. Von den insgesamt 12 in die Analysen einbezogenen Merkmalen schwankte die Verfügbarkeit der Daten zwischen 100% (N=272) und 51% (N=141) aller Tiere.

Die Ergebnisse der Assoziationsanalysen unter Einbeziehung der phänotypischen Rohdaten und entsprechender Confounder-Effekte lassen eine Reihe von SNP-Regionen auf verschiedenen Chromosomen erkennen, die einen Bezug zu den untersuchten Merkmalen haben könnten. Da für jeden einzelnen SNP die Assoziationsanalyse erfolgte, wurden sehr viele Tests durchgeführt. Deshalb unterliegen die Ergebnisse dem Auftreten zufällig signifikanter Ergebnisse. Um dem multiplen Testen Rechnung zu tragen, wurden Permutationstests durchgeführt, in denen ein sogenanntes Re-Sampling erfolgte, bei dem sehr oft Zufallsstichproben gezogen und mit der Ausgangssituation verglichen werden. Unter Berücksichtigung des multiplen Testens zeigte sich, dass bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0.05$ für keinen der SNPs ein signifikanter Effekt auf eines der untersuchten Merkmale nachweisbar war. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von <0.3 wurden aber für die Muskeldicke und den Futterverzehr zumindest tendenzielle Effekte zu SNP-Genotypen aufgedeckt. Im Falle des Merkmals US-Fettdicke konnte gezeigt werden, dass die fünf SNPs mit den kleinsten p-Werten alle auf Chromosom 1 in unmittelbarer Nachbarschaft lagen. Damit scheint diese Region für weiterführende molekularbiologische und züchterische Untersuchungen besonders prädestiniert zu sein.

Folgende Schlussfolgerungen wurden gezogen:

- Die Ergebnisse zeigen, dass auch in gut ausgewählten kleinen Stichproben Hinweise zu leistungsbeeinflussenden Genen gefunden werden können.
- SNPs in Regionen, in denen mehrere SNPs mit geringem p-Wert clustern, sind gute Kandidaten, um die Effekte in einer größeren Stichprobe zu prüfen. Damit würde auch die Stringenz des multiplen Testens reduziert werden.
- SNPs mit p-Werten unter 10^{-4} sind gegenüber Populationseinflüssen robust.
- Die Korrektur auf Umwelteffekte der phänotypischen Daten in verschiedenen Basispopulationen hat einen untergeordneten Einfluss, wenn die SNP-Effekte groß sind.
- Die meisten Effekte auf die analysierten Merkmale sind additiv und klein.
- Im Genom gibt es kleine nahezu fixierte Regionen, die interessante Kandidatengene enthalten.

- Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass für die Genotypisierung gut ausgewählte Populationen geeignet sind, genomische Zuchtwerte zu berechnen.
- Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die genomischen Zuchtwerte zusätzliche Informationen zu den Pedigree-Zuchtwerten und den phänotypischen Zuchtwerten bringen.
- SNPs mit kleinen Effekten benötigen größere Populationen, um einen effektiven Beitrag zum genomischen Zuchtwert zu leisten.

In der Abschlussdiskussion wurde von **Dr. Götz** (Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft, Grub) die Problematik thesenartig zusammengefasst:

- genomische Selektion in der Schweinezucht ist von allgemeiner strategischer Bedeutung
 - Technik, die man haben muss!
 - Preise werden sinken!
- beim Schwein sind folgende Probleme zu erwarten:
 - hohe effektive Populationsgröße, d.h. geringe Sicherheit!
 - kurzes Generationsintervall, d.h. ständige Kalibrierung!
- wenig sicher geprüfte Eber erfordert
 - Zusammenarbeit und/oder
 - Typisierung von Sauen!
- eine einfache Übertragung von Rinderkonzepten ist keine Lösung
- das Kostenrisiko ist erheblich!
 - Chipkosten \neq Systemkosten!
 - Refinanzierung über Eberpreis oder Samenpreis?
- die Einsparpotenziale sind gering bis nicht vorhanden
 - Leistungsprüfung wird weiterhin benötigt
 - begrenzender Faktor ist die Aktualität der Kalibrierungsstichprobe
- Kalibrierung muss für jede am Zuchtprogramm beteiligte Rasse erfolgen
 - d.h. dreifache Kosten!
 - Zahl der jährlich neu geprüften Eber bestimmt Langzeitaussichten
- es ist eine neue Logistik erforderlich
 - Typisierung muss 2 Monate vor der Jungeberselektion passieren
 - DNA-Lagerkonzept
 - Rechenservice/Datenbank
- die Entwicklung einer genomischen Selektion ist nicht das Ende, sondern der Anfang der Investitionen!
- die Wirtschaftlichkeit ist durchaus darstellbar
- Zusammenarbeit von Zucht und KB ist Voraussetzung
- es gibt keinerlei Einsparpotenziale, Refinanzierung muss über erhöhten Zuchtfortschritt erfolgen
- die Kalibrierungsstichprobe darf nicht überaltern!

- Zusammenarbeit ist eine naheliegende Lösung, bei einem guten Prüfungssystem gibt es aber auch Alternativen

Das Credo der Veranstaltung war:

- genomische Selektion kommt auch auf die Schweinezucht zu
- um im zukünftigen Wettbewerb zu bestehen, sollten sich die Zuchtorganisationen zeitnah dem Thema stellen
- das Thema ist nur mit erheblichem Ressourcenvorlauf und einer ausreichend großen Lernstichprobe anzugehen
- hierzu sollten die Zuchtorganisationen eng zusammenarbeiten
- die genomische Selektion könnte ein Katalysator sein, der eine notwendige engere Zusammenarbeit zwischen den Zuchtorganisationen beschleunigt

(Fließtext, Arial 10 pt)