

Abschlussbericht

InGeniS

Forschungsvorhaben

„Integrierte genomische Forschung und Anwendung in der bayerischen Schweinezucht“ (A/14/09); Kapitel 08 03 TG 53

G. Floßmann, H. Pausch, H.-R. Fries, J. Dodenhoff, M. Erbe, A. Haberland, K.-U. Götz, J. Duda, I. Ruß

1. Zielsetzung

Ziel von InGeniS war es, ein routinemäßig einsetzbares Zuchtwertschätzverfahren für die genomische Selektion unter Einbeziehung der Rasse Piétrain aufzubauen inkl. der dazugehörigen Logistik. Ein zweites und gleichrangiges Ziel war die Durchführung genomweiter Assoziationsstudien auf der Basis von imputierten Sequenzinformationen für die Rassen DL und PI.

Hierzu wurde ein Arbeitsprogramm entworfen, das mehrere Arbeitspakete (Work-Packages = WP) umfasste (Abb 1).

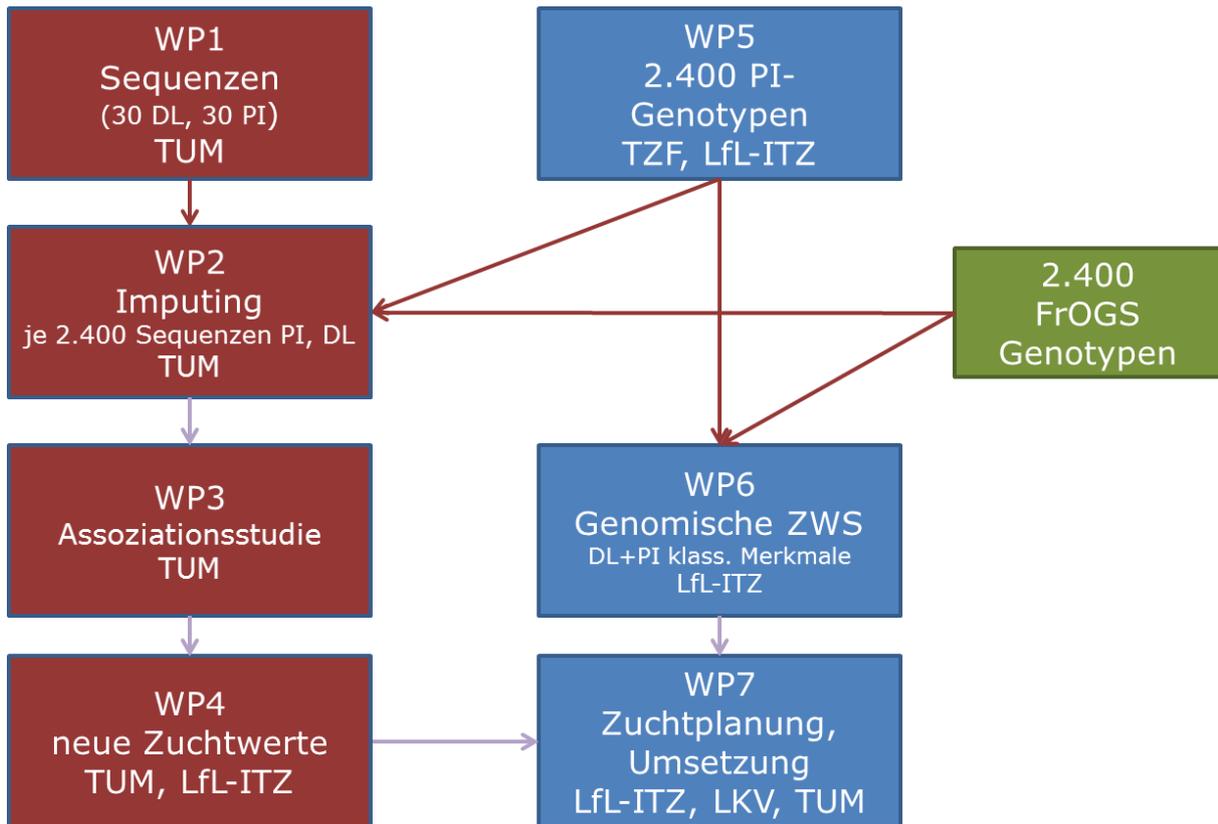


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Projekts

2. Gesamtergebnis

Zum Abschluss des Projekts ergibt sich der Stand, dass Bayern als einziges Land unter den verbliebenen Herdbuchzuchten (Baden-Württemberg, Österreich, Schweiz) über eine vollständige Implementierung von genomischen Zuchtwertschätzungen mit dem One-Step-Verfahren für Vater- und Mutterrassen verfügt und diese voll in die Routine-Zuchtwertschätzungen implementiert sind. Die Umsetzung des modifizierten Zuchtprogramms durch die Zucht- und Besamungsorganisationen hat begonnen und die EGZH hat durch geeignete Beschlüsse dafür Sorge getragen, dass nicht nur männliche Selektionskandidaten typisiert werden, sondern auch der komplette Sauenbestand bei Pietrain und Deutscher Landrasse. Als wichtiger Nebeneffekt ergibt sich eine deutlich verbesserte Abstammungssicherheit der bayerischen Zuchttiere. Die Ziele des blauen Strangs in Abb. 1 sind somit vollständig erreicht worden.

Im Hinblick auf die genomweiten Assoziationsstudien sind die Arbeiten zwar erfolgreich durchgeführt worden, es sind jedoch nur wenige praktisch umsetzbare Ergebnisse erzielt worden. Die Sequenzierung der wichtigsten Vorfahren konnte erfolgreich durchgeführt werden und diese Ergebnisse stehen auch für zukünftige Studien zur Verfügung. Die Imputation der Genotypen auf Sequenzen erbrachte dagegen keine brauchbaren Ergebnisse, weil die Strukturen beim Schwein ungünstiger sind als beim Rind. Darunter litt auch die genomweite Assoziationsstudie. Dennoch konnte mit dem Genort BMP15 ein interessanter Effekt entdeckt und die Träger der unerwünschten Variante konsequent eliminiert werden.

Sowohl bei der Sequenzierung als auch bei der Klärung von Abstammungskonflikten mit Beginn der Routine hat es sich als sehr nachteilig herausgestellt, dass nicht von allen bedeutenden Zuchttieren Material eingelagert worden war. Als eine wichtige Schlussfolgerung für die Praxis ist deshalb festzuhalten, dass zukünftig von allen ins Herdbuch eingetragenen Tieren genetisches Material eingelagert werden sollte.

3. Ergebnisse der Arbeitspakete

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Arbeitspakete kurz und einfach zusammengefasst.

WP 1 Sequenzierung

1.1. Sequenzierung und Variant Calling

Die genomweite Re-Sequenzierung¹ von 60 ausgewählten Gründertieren (30 Deutsche Landrasse und 30 Piétrain) wurde durchgeführt. Da es bei einigen Gründertieren nicht mehr möglich war, ausreichende Mengen DNA zu extrahieren, musste auf Tiere mit geringerem Einfluss auf die Herdbuchpopulation zurückgegriffen werden.

Die angestrebte Qualität der Sequenzen konnte erreicht werden. Zusätzlich zu den 60 Tieren aus dem InGeniS-Projekt wurden am Lehrstuhl für Tierzucht weitere 90 Schweine sequenziert. Für die Auswertungen in InGeniS standen die Informationen aus der Gesamtheit aller Sequenzen zur Verfügung. Insgesamt wurden rund 30 Mio Genvarianten festgestellt. Davon waren 25 Mio SNPs (genetische Marker) und ca. 5 Mio andere Formen genetischer Variation. Von den Varianten waren 23,5 % bislang noch nicht bekannt gewesen.

234 Varianten, die uns für die Zukunft wichtig erscheinen, wurden für den Custombereich des Illumina Porcine 60K BeadChips ausgewählt und werden somit zukünftig automatisch bei jeder routinemäßigen Genotypisierung bestimmt. Auf diese Weise wird routinemäßig der MHS-, der Coli F 18 und der BMP 15-Status aller Tiere ermittelt.

1.2. Sequenz-Genotypenabgleich

Zur Sicherheit wurden die SNPs aus der Sequenzierung mit denen der unabhängig davon durchgeführten Genotypisierung verglichen. Dabei fiel nur ein Tier auf, dessen Abstammung nachträglich geklärt werden konnte.

WP2 Imputing

Gemäß des Versuchsplans sollten die SNP-Genotypen für alle Pietrains durch eine sog. Imputation auf Sequenzen hochgerechnet werden, um dann eine genomweite Assoziationsstudie mit größerer statistischer Aussagekraft durchführen zu können. Unsere Versuche, die Chipdaten des Illumina PorcineSNP60K BeadChip auf die Sequenzdaten zu imputieren, ergaben auf Grund der geringen Abdeckung des Chips jedoch Sequenzen mit zu hohen Fehlerraten. Es war daher nicht zu erwarten, dass sich mit diesen imputierten

¹ Wir sprechen von Re-Sequenzierung, weil die Teilsequenzen, die bei der Untersuchung anfallen, anhand der Referenzsequenz des Schweins in die richtige Reihenfolge gebracht werden.

Sequenzen aussagekräftigere Ergebnisse ergeben würden. Deshalb wurde die Sequenzimputation nicht weiterverfolgt.

WP 3 Genomweite Assoziationsstudien

Bei genomweiten Assoziationsstudien sucht man nach statistischen Unterschieden zwischen den verschiedenen Genotypen eines SNPs. Hierzu wurden 42.082 SNPs von 2.279 genotypisierten Piétrais im Hinblick auf ihre Wirkungen für 10 Merkmale (Futtermverwertung, tägliche Zunahmen, Fleischanteil, Bauchfleischanteil, Fleisch-Fett-Verhältnis, Rückenmuskelfläche, Schlachtkörperlänge, pH1-Kotelett, intramuskulärer Fettgehalt und Tropfsaftverlust) untersucht.

Insgesamt konnten nur sieben relevante Genorte (QTL) gefunden werden, von denen drei Auswirkungen auf die Schlachtkörperlänge zeigen.

Tabelle 1: Position der genomweit assoziierten QTL

Chr.	Position	Top-SNP	MAF^a	Assoziierte Merkmale	P-Wert	Kandidatengen
1	308984948	ALGA0103022	0.38	pH1	3.79×10^{-7}	<i>CAMSAP1</i>
5	68326348	rs80985094	0.44	FVW, TZ	7.24×10^{-8} , 4.97×10^{-8}	<i>CCND2</i>
6	43220739	rs81268228	0.37	TSV, BAFL, MFR, FLAN, FVW, pH1, BMA, SKL	6.00×10^{-7} - 2.23×10^{-108}	<i>RYR1</i>
7	102949951	rs80859223	0.38	SKL	2.92×10^{-15}	<i>VRTN</i>
14	7547043	rs80836215	0.16	FLAN	1.04×10^{-6}	<i>PEBP4</i>
14	143776639	rs81254665	0.16	pH1, TSV	1.21×10^{-8} , 1.16×10^{-7}	<i>LRFN1</i>
17	17548564	rs342665431	0.19	SKL	8.15×10^{-16}	<i>BMP2</i>

^a MAF: minor allele frequency

Zur Überprüfung der QTL wurden dieselben Genorte auch in der Deutschen Landrasse untersucht (2040 Tiere und 45.082 SNPs). Dabei konnten zwei QTL für die Schlachtkörperlänge, auf Chromosom 7 und 17, auch in der Landrasse Population bestätigt werden.

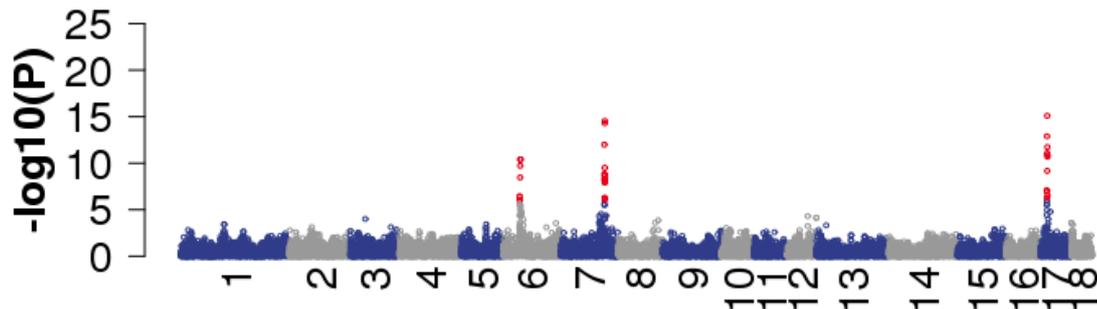


Abbildung 2: Manhattanplot der Assoziationsstudie mit dem Merkmal Schlachtkörperlänge in der Bayerischen Piétrainpopulation

Näher untersucht wurde ein QTL auf Chromosom 7, der in beiden Rassen Wirkungen auf die Schlachtkörperlänge zeigte. Ein Kandidat in dieser Region ist der VRTN-Genort, der in der Literatur bereits mit der Wirbelzahl in Verbindung gebracht wurde. Um ein Datenmaterial für weitere Analysen zu erstellen, wurden in beiden LPAs (Grub: ab Oktober 2015; Schwarzenau: ab Juli 2016) bei allen Prüftier-Schlachtkörpern (n=5197) die Wirbel gezählt. Dabei wurde die Summe der Brust- und Lendenwirbel erfasst. Die Verteilung der Wirbelzahlen ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Die phänotypische Korrelation zwischen Schlachtkörperlänge und Wirbelzahl (über alle Rassen hinweg) beträgt nur 0,30, d.h. es gibt auch lange Tiere mit wenig Wirbeln und umgekehrt. Erkennbar ist aber auch, dass die DL sich mit einem deutlich höheren Anteil von Tieren mit 22 Wirbeln auch in verschiedenen Kreuzungen durchsetzt. Im Gegensatz dazu sind sich DE und PI bei der Verteilung der Wirbelzahlen ähnlicher.

Tabelle 2: Verteilung der Wirbelzahlen bei verschiedenen Rassen/-kombinationen

Rassecode	n	Anteil Tiere mit x Wirbeln			
		20	21	22	23
DE	93	2,2	46,2	50,5	1,1
DLS	957	0,2	22,5	69,6	7,7
PI	203	2,5	55,2	41,9	0,5
DLS x DE	568	0,7	29,8	66,7	2,8
DE x DLS	1328	0,5	29,4	67,2	2,9
PI x DLS	1164	0,8	32,9	64,2	2,1
PI x (DE x DLS)	793	1,5	44,6	52,5	1,4

Auch mit den Zuchtwerten der Anomalien wurden Assoziationsstudien durchgeführt. Diese Zuchtwertschätzung wurde jedoch erst 2013 eingeführt, weshalb die Zahl der Eber mit sicheren Zuchtwerten sehr viel geringer ist als bei den übrigen Merkmalen. Deshalb ergaben sich nur andeutungsweise Signifikanzen. Auch wenn die Assoziationsstudie in diesem Projekt nicht erfolgreich abgeschlossen werden konnte, wird die Thematik weiter verfolgt. Ende April

2017 wurden aktualisierte Anomaliendatensätze und Genotypdaten für die Durchführung der Assoziationsstudien an den Lehrstuhl für Tierzucht übermittelt, die bislang aber noch nicht ausgewertet sind.

WP 4 Neue Zuchtwerte

Ziel dieses Arbeitspaket war es, aus der Sequenzierung von Referenztieren neue Erkenntnisse im Hinblick auf wichtige Einzelgenorte abzuleiten. Dabei sollten sowohl bekannte Defekte besser charakterisiert werden, als auch neue genetische Besonderheiten mit potenziell schädlicher oder nützlicher Wirkung ausgemacht werden.

4.1 Syndrom „Kleiner Uterus“

Ausgangspunkt dieser Untersuchungen waren Sauen der Deutschen Landrasse, die durch Unfruchtbarkeit und eine verkleinerte Vulva auffällig geworden waren. Die Sektion zweier betroffener Schwestern ergab, dass die Uteri ebenfalls stark unterentwickelt waren. Insgesamt wurden 17 Verdachtstiere (zwei sezierte und 15 mit kleiner Vulva) und der Vater der beiden sezierten Tiere (Lobito, HB-Nr.: 012870402) mit dem Illumina Porcine 60K BeadChip genotypisiert.

Eine genomweite Assoziationsstudie wurde mit 1.818 Sauen (1.801 unauffällige DL-Sauen und 17 Verdachtstiere) und 44.613 SNPs durchgeführt. Ein deutliches Signal auf dem X-Chromosom konnte identifiziert werden (Abbildung3).

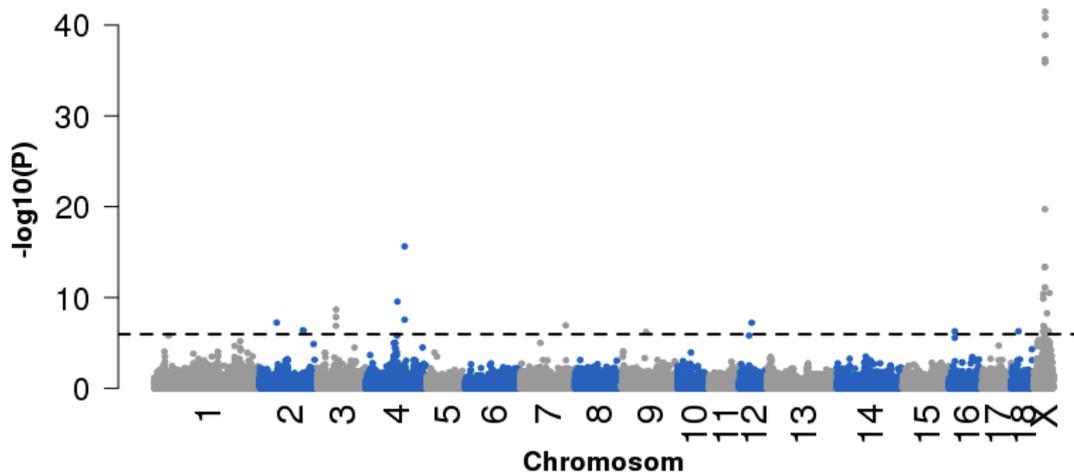


Abbildung 3: Manhattanplot der Assoziationsstudie mit dem Merkmal „kleine Vulva“ (die Punkte oberhalb der gestrichelten Linie repräsentieren signifikant assoziierte SNPs ($P < 1,12 \times 10^{-6}$).)

Ein Abgleich mit den Sequenzdaten ermöglichte es, die verdächtige Region rasch näher einzugrenzen. Unser Kandidat war eine Stoppmutation im Genort *BMP15* (Bone morphogenetic protein 15), die Lobito von seiner Mutter geerbt hatte. Vom Schaf ist bekannt, dass Mutationen im *BMP15* Gen bei heterozygoten Tieren zu höherer Fruchtbarkeit führen, im homozygoten Zustand aber Unfruchtbarkeit verursachen.

Eine Untersuchung der 17 verdächtigen Tiere ergab kein eindeutiges Ergebnis, vermutlich weil der rein äußerliche Befund „kleine Vulva“ nicht sicher genug ist. Eine Untersuchung von 1.034 Kontrolltieren (1.005 unauffällige Sauen und 29 unauffällige weibliche Geschwister der verdächtigen Tiere) zeigte aber, dass der alternativ homozygote Genotyp TT bei Sauen praktisch nie auftritt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Genotypen der 1039 Kontrolltiere der Deutschen Landrasse (DL)

Genotyp (♀ / ♂)	Verdachtstiere	Unauffällige Geschwister	Unauffällige DL-Sauen	DL-Eber
CC / C	4	0	896	288
CT	3	29	109	0
TT / T	36	0	0	15
Gesamt	43	29	1005	303

Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass die p.R204X Variante im *BMP15* ursächlich für die Unfruchtbarkeit ist. Um dies genauer untersuchen zu können, wurden zwei heterozygote Sauen gekauft und mit einem Trägereber besamt. Die beiden Sauen wurden in der Versuchsstation Thalhausen (TUM) untergebracht. Aus den beiden Risikoanpaarungen resultierten zehn weibliche Ferkel, wobei fünf heterozygot für die p.R204X Variante waren und fünf alternativ homozygot. Acht Sauen (5 alt. Homozygote und 3 Heterozygote) wurden im Alter von sechs Monaten im Schlachthof Grub geschlachtet. Uterus und Eierstöcke wurden von einem Tierarzt der Schweineklinik Oberschleißheim sichergestellt, um die Größe zu erfassen. Zusätzlich wurden Gewebeproben von Leber, Lunge, Muskel, Uterus und Eierstock für RNA-Extraktion und spätere Expressionsanalysen genommen.

Phänotyp (unterentwickelter Uterus und Eierstöcke) und Genotyp stimmten bei den acht Tieren überein. Damit gilt der Genort für praktische Zwecke als hinreichend sicher bestätigt.

Untersuchungen zur praktischen Bedeutung von BMP15 (X-Chromosom Ingenis.fertile = XIF)

Von den Mitarbeitern der TUM wurde bis April 2017 bei 1476 Tieren die BMP15-Variante genotypisiert². Für weitere 515 Tiere war der BMP15-Status aus der Genotypisierung mit dem seit Mai 2016 verwendeten Custom-Chip bekannt. Der Einfluss von XIF auf phänotypische Leistungen im Merkmal Lebend Geborene Ferkel (LGF) sowie in allen LPA-Merkmalen wurde mit den statistischen Modellen aus der Routine-ZWS untersucht.

Hierbei bildeten wir zwei Gruppen von Tieren: Bei genotypisierten Sauen war der Status bekannt und bei den Töchtern genotypisierter Eber konnte der Status abgeleitet werden, weil der Eber nur ein X-Chromosom hat und deshalb immer dieselbe Variante an seine Töchter vererbt.

Bei den Nachkommen von Sauen der Gruppe 1 (Sauen oder Prüftiere) konnte bei der Hälfte der Tiere das T-Allel erwartet werden. Sauen mit dem Status CT hatten im Merkmal LGF grundsätzlich höhere Leistungen im Merkmal als Sauen mit dem Status CC. Es wurde ein hochsignifikanter Effekt von +0,51 lebend geborenen Ferkeln geschätzt.

Die Auswirkungen auf Merkmale der Stationsprüfung (Mastleistung, Schlachtkörperwert, Fleischqualität) wurden an den Leistungen der Prüftiernachkommen von Tieren der Gruppe 1 untersucht. Das XIF-Gen konnte in dem Fall nur von den Sauen kommen und konnte daher bei etwa der Hälfte der Tiere erwartet werden³. Es handelte sich insgesamt um etwa 24.800 Prüftiere, von denen etwa 2.130 von Träger-Sauen stammten. Für die meisten Merkmale wurde ein (hoch)-signifikanter Einfluss gefunden, der bei den ökonomisch relevanten Merkmalen immer in die unerwünschte Richtung ging, d.h. die Steigerung der Fruchtbarkeit wäre mit einem Absinken des Leistungsniveaus in der Mast- und Schlachtleistung verbunden.

Der Effekt des XIF-Gens auf Fruchtbarkeitsmerkmale, basierend auf Ergebnissen vom Schaf, war nicht unerwartet. Dagegen waren die deutlichen Effekte auf die LPA-Merkmale überraschend. Um zu prüfen, ob dieses Ergebnis damit zusammenhing, dass es nur relativ wenige T-Eber gab und es sich somit um ‚Linieneffekte‘ handelt, wurde der Einfluss des XIF-Gens auf die Leistungen der Prüftiernachkommen der typisierten Eber untersucht (im ersten Teil wurden lediglich die durchschnittlichen Nachkommenleistungen betrachtet). Es gab keine signifikanten Effekte des (nicht vorhandenen) XIF-Gens und damit auch keine ‚Linieneffekte‘. Damit wurde bestätigt, dass sich das XIF-Gens nicht nur positiv auf Fruchtbarkeitsmerkmale, sondern auch negativ auf Merkmale der Mastleistung, des Schlachtkörperwerts und der Fleischqualität auswirkt.

² FrOGS-Tiere, Sauen und Jungtiere des Betriebs Schmidt, aktuelle Besamungseber

³ Kastraten erhalten das XIF-Gen immer von ihrer Mutter

4.2. Überprüfung potentiell schädlicher Mutationen

In den unter dem Punkt „Sequenzierung und Variant Calling“ zusammengefassten Varianten gibt es eine Vielzahl Mutationen, die potentiell schädlich sein können (z.B. 2.408 Stoppmutationen). Die Auswertung und Überprüfung (reelle Mutation oder Artefakt) der Varianten ist noch nicht abgeschlossen. Die folgenden Absätze beschreiben eine Auswahl überprüfter Varianten.

4.2.1 Stoppmutation im ASS1 Gen (rs81212146)

Vier DL-Schweine trugen eine Stoppmutation im ASS1 Gen (argininosuccinate synthase 1) heterozygot. Mutationen im ASS1 lösen sowohl beim Rind (Dennis et al. 1989), als auch beim Menschen Citrullinaemie aus (MIM215700). Eine genauere Analyse der Mutation ergab, dass diese mit hoher Wahrscheinlichkeit als nicht schädlich einzustufen ist. Dennoch wurde die Mutation auf den Custombereich des Illumina Chips aufgebracht. Somit kann eine spätere Auswertung der Daten weitere Erkenntnisse über den Effekt der Mutation bringen.

4.2.2 Stoppmutation im C3 Gen (rs704786110)

Die Mutation rs704786110 ist eine Stoppmutation im C3 Gen (complement C3). C3 spielt eine wichtige Rolle im Immunsystem (Tsukamoto et al. 2005). Ein homozygotes C3 Defizit hat wiederkehrende Atemwegserkrankungen, Nebenhöhlenentzündung, Mandel-, Ohr- und Lungenentzündungen zur Folge (S Reis, Falcão, and Isaac 2006).

Unter den sequenzierten Tieren trug ein Piétrain-Eber die Stoppmutation heterozygot. Die Untersuchung wurde auf 449 Piétrains übertragen. Es wurden 22 heterozygote Tiere und kein alternativ homozygotes Tier identifiziert. Zusätzlich untersuchte DL-Tiere hatten alle den gleichen Genotyp. Auf Grund der geringen Anzahl Tiere kann zum jetzigen Zeitpunkt keine Aussage über die Wirkung der Mutation getroffen werden. Diese Variante ist ebenfalls auf dem Custombereich des Illumina Chip enthalten. Die Auswertung der Daten wird erfolgen, sobald genügend Daten zusammenkommen.

4.2.3 Deletion im SAG Gen

In den sequenzierten Tieren wurde eine Deletion (Sequenzlücke) im SAG Gen (S-antigen visual arrestin) auf Chromosom 15 identifiziert, die das entstehende Protein um 20 Aminosäuren verkürzt. Insgesamt trugen 14 Tiere die Mutation heterozygot (3 DL-Schweine aus InGeniS und 11 Schweine vom PleuroRes-Projekt) und zwei (PleuroRes) waren alternativ homozygot.

Mutationen im SAG werden beim Menschen als Ursache für die Oguchi Krankheit gehandelt. Dies ist eine autosomal rezessiv vererbte Form der stationären Nachtblindheit (Goldstein et al. 2013; Sonoyama et al. 2011). Um die Allelfrequenz der Mutation bestimmen zu können, wurden bei 1086 DL-Schweinen der Genotyp bestimmt. 142 waren heterozygot und 8

alternativ homozygot. Die Allelfrequenz betrug 0,07. Über die Relevanz für die Schweinezucht lässt sich derzeit nichts sagen.

4.2.4 Nicht-synonyme⁴ Mutation im *DMD* Gen (rs196952080)

Nonneman et al. (2012) berichteten, dass diese Mutation die Ursache für ein neues Stresssyndrom beim Schwein sei. Diese Mutation liegt, ebenso wie BMP15, auf dem X-Chromosom). Weibliche Tiere, die alternativ homozygot bzw. männliche Tiere die hemizygot sind, bekommen nach einer Stresssituation Atemprobleme, werden bewegungsunfähig und erholen sich nur selten davon. Die Stressreaktionen können durch Transport, Stress im einfachen Umgang oder durch eine Inhalationsnarkose mit Isofluran ausgelöst werden.

Von den sequenzierten Tieren trugen drei DL-Sauen die Mutation heterozygot und vier DL-Eber hemizygot.

Insgesamt konnte von 1.906 Tieren (1.308 DL, 145 Deutsches Edelschwein, 453 Piétrains) der Genotyp bestimmt werden. Von den DL-Tieren waren 309 Saunen heterozygot, 38 alternativ homozygot und 50 Eber hemizygot. Beim Deutschen Edelschwein wurden 13 heterozygote Saunen identifiziert und bei den Piétrains war die Mutation nicht polymorph. Ob die Mutation die von Nonneman et al. (2012) beschriebenen Stressreaktionen auslöst, ist nicht bekannt, da keine Phänotypen von den Tieren vorlagen. Um dies zu klären sind weitere Untersuchungen notwendig.

WP 5 Pietrain-Genotypen

Ziel dieses Arbeitspakets war die Erstellung von 2.400 Piétrain-Genotypen. Diese sollten alle aktuellen Besamungseber und die wichtigsten Besamungseber aus den Jahrgängen 2007-2012 umfassen. Die Auswahl der Eber erfolgte durch LfL-ITZ. Ein Eber kam für die Genotypisierung in Frage, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren:

- Material vermutlich bei GeneControl eingelagert;
- Eber ist geprüft (Sicherheit GZW ≥ 64 % oder Anzahl Prüftiere ≥ 12) oder hat Aussicht auf Prüfung (Prüfgruppen sind angemeldet)

Aus 3.700 möglichen Ebern wurden zunächst die jüngsten 2.000 Tiere ausgewählt, aus den verbliebenen dann diejenigen mit den meisten Nachkommen in der Zucht. Ab November 2015 wurden parallel zur Genotypisierung junger Selektionskandidaten, die von der EGZH finanziert wurde, auch immer wieder Besamungseber genotypisiert („Lückenschluss“). Dabei wurden nicht nur Pietrain-Eber, sondern auch Eber der Deutschen Landrasse berücksichtigt.

Um die Streuung der genomischen Zuchtwerte von Wurfgeschwistern untersuchen zu können, wurden im Januar 2016 gezielt Vollgeschwistergruppen mit mindestens vier Tieren aus 28

⁴ durch die Mutation wird an der entsprechenden Stelle im Protein eine andere Aminosäure als normal eingebaut

Würfen sowie deren Mütter genotypisiert. Von August 2016 wurden in Vorbereitung auf die Einführung der genomischen Zuchtwertschätzung bei DL zur Vergrößerung der Kalibrierungsstichprobe weitere Sauen genotypisiert. Zusätzlich wurden in Einzelfällen Sauen beider Rassen genotypisiert, um Abstammungskonflikte aufklären zu können. Insgesamt wurden im Rahmen dieses Projekts 2.854 Tiere genotypisiert.

WP6 Genomisch optimierte Zuchtwertschätzung

Im WP6 wurden für Vater- und Mutterrassen Modelle zur genomisch optimierten Zuchtwertschätzung im Routinebetrieb erarbeitet.

Piétrain

Mit den bis Mitte 2015 für die genomische Zuchtwertschätzung verfügbaren genotypisierten Piétrain-Tieren wurde zuerst ein Two-Step-Verfahren für die genomisch optimierte Zuchtwertschätzung umgesetzt. Hierbei wird zuerst eine konventionelle Zuchtwertschätzung mit den phänotypischen Daten und Pedigreeinformationen durchgeführt. Basierend auf den Ergebnissen dieser konventionellen Zuchtwertschätzung werden dann direkt genomische Zuchtwerte geschätzt. Einen finalen genomisch optimierten Zuchtwert errechnet man durch ein sogenanntes Blending, bei dem der konventionelle Zuchtwert und der direkt genomische Zuchtwert optimal kombiniert werden. Das Zwei-Schritt-Verfahren ist in der praktischen Umsetzung relativ aufwändig, weil Zuchtwerte aus drei verschiedenen Schätzläufen kombiniert werden müssen. Hinzu kommt, dass als Vorstufe der Schätzung relativ komplizierte Rechnungen notwendig sind, um die Informationen, die nicht im genomischen Subset vorhanden sind, möglichst gut abzubilden.

Das Zwei-Schritt-Verfahren ist im Bereich der Schweinezucht aber auch aus weiteren Gründen nur suboptimal, weshalb seit Ende 2015 verstärkt an der Erprobung eines One-Step-Verfahrens für die Routine gearbeitet wurde. Das One-Step-Verfahren bietet viele Vorteile, u.a. dass alle Datenquellen (Phänotypen, Pedigree und genomische Daten) in einem System verarbeitet werden und so alle Tiere einen genomisch optimierten Zuchtwert erhalten. Für das Lösen des Zuchtwertschätzmodells wurde auf die Software MiX99 zurückgegriffen, die bereits in der konventionellen Zuchtwertschätzungs-Routine eingesetzt wird. Für die Sicherheitsberechnung gab es noch keine passende Software, deshalb wurde ein eigenes Programm geschrieben.

Wohl die größte Umstellung für die Züchter bedeuten die umfangreichen Überprüfungen, die für die Genotypen und die Abstammungen durchgeführt werden müssen, bevor diese in die Zuchtwertschätzung einfließen können. Die Aufbereitung der Genotypen umfasst neben Qualitäts- und Abstammungskontrollen einen Imputing-Schritt sowie die Erstellung der für das One-Step-Verfahren benötigten Matrix, die für genotypisierte Tiere den Teil der bisher Pedigree-basierten Verwandtschaftsmatrix ersetzt. Hierfür mussten sowohl programmtechnische Prozesse angepasst, als auch verschiedene Kontrollrechnungen durchgeführt werden, um z.B. sicherzustellen, dass keine systematischen Verzerrungen der genomisch optimierten Zuchtwerte aus dem One-Step-Verfahren resultieren werden. Bei den

Arbeiten zeigte sich schnell, dass das 20-Merkmal-Modell, das bisher für die konventionelle Zuchtwertschätzung gelöst wurde, auch im One-Step-Verfahren lösbar ist. Probleme beim Lösen des Gleichungssystems hielten uns eine zeitlang auf, konnten aber schlussendlich mit einer neuen Modellierung der genetischen Gruppen gelöst werden (siehe Abschnitt zu Zuchtwertschätzung bei DL).

Für alle im System befindlichen Tiergruppen (genotypisiert + phänotypisiert, nur genotypisiert, nur phänotypisiert, usw.) wurden für die Validierung des One-Step-Verfahrens konventionelle und genomisch optimierte Zuchtwerte unter Routinebedingungen verglichen. Hierbei zeigte sich, dass ein Vergleich zwischen genotypisierten Tieren und nicht genotypisierten Tieren im System uneingeschränkt möglich ist. Dabei gilt, dass für nicht-genotypisierte Tiere wenig Änderungen zu erwarten sind, während genotypisierte Tiere, v.a. Kandidaten, sich sichtbar verändern. Um die Stabilität der genomisch optimierten Zuchtwerte über mehrere Zuchtwertschätzläufe genauer zu untersuchen, wurden das One-Step-Modell rückwirkend mit Daten bis zu verschiedenen Datenschnittzeitpunkten gelöst und die Stabilität der geschätzten genomisch optimierten Zuchtwerte überprüft. Hier zeigte sich, dass alle Schwankungen im erwarteten Bereich lagen.

Im Bereich der Schweinezucht ist die Selektion innerhalb von Vollgeschwistergruppen sehr interessant. Hierzu kann die genomische Zuchtwertschätzung einen großen Beitrag leisten, da sie für jedes genotypisierte Mitglied einer Vollgeschwistergruppe einen individuellen genomisch optimierten Zuchtwert schätzt. In Zusammenarbeit mit den Züchtern wurden zusätzlich zum Standardmaterial Vollgeschwistergruppen mit mind. 4 Mitgliedern untersucht. Wir wollten herausfinden, ob eine Differenzierung der Vollgeschwister möglich ist (Streuung um den Erwartungswert) und ob der Mittelwert der Vollgeschwistergruppe dem Erwartungswert (= Elternmittel) entspricht. Für beide Punkte konnten sehr zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden. Innerhalb einer Vollgeschwistergruppe sind durchaus Unterschiede von etwa einer Standardabweichung (ca. 30 Punkte) im genomisch optimierten Gesamtzuchtwert sichtbar.

Mutterrassen

Im zweiten Halbjahr 2016 wurde verstärkt am Aufbau einer Routine für die genomisch optimierte Zuchtwertschätzung bei Mutterrassen gearbeitet. Auf Grund der geringen Größe der Edelschwein-Population in Bayern war die Nutzung von Genotypen der Rasse Deutsches Edelschwein von vorneherein nicht geplant. Für die Rasse Deutsche Landrasse (DL) standen im Herbst 2016 etwa 2.400 Genotypen zur Verfügung. Der Großteil dieser Genotypen wurde bereits vor einigen Jahren im Rahmen des Projekts FroGS genotypisiert. Besamungseber, die seit Projektende von FroGS in die Besamungsstation eingestellt wurden, sowie einige wichtige, bisher noch nicht genotypisierte Sauen (v.a. solche mit möglichst sicheren Zuchtwerten) wurden 2016 im Rahmen des Projekts InGeniS genotypisiert. Damit war die Referenzstichprobe für die Schätzung der SNP-Effekte möglichst aktuell. Grundsätzlich beruht die Referenzstichprobe bei DL im Gegensatz zu Piétrain (für diese Rasse stehen viele sicher

geprüfte Besamungseber zur Verfügung) weitgehend auf geprüften Sauen aus dem Basisbetrieb und nur relativ wenigen Besamungsebern.

Nach den guten Erfahrungen mit One-Step-Modellen bei Piétrain wurde für DL direkt an einer Routine-Umsetzung im One-Step-Verfahren gearbeitet. In der bisherigen Routine wurden DL, Deutsches Edelschwein und deren Kreuzungsprodukte in einem 18-Merkmals-Modell berücksichtigt. Abgeklärt werden musste bei den Forschungsarbeiten für das One-Step-Modell für DL, ob ein Modell mit mehreren Rassen weiterhin möglich ist. Bei diesen Analysen stellte sich heraus, dass die gleichmäßige Konvergenz des Modells über die Iterationen und die Integrität der Skala der Kreuzungstiere nicht gegeben waren. Hierfür konnte schließlich die Modellierungsweise der genetischen Gruppen als ausschlaggebender Faktor ausgemacht werden. Beim One-Step-Modell in der Implementierung der Software MiX99, die für Routine-Zuchtwertschätzungen verwendet wird, wurde die hinzugefügte neue Information durch die Genotypen nur bei der Modellierung der Tiere untereinander, nicht aber für die Modellierung der genetischen Gruppen verwendet. Wir entwickelten daher eine neue Methode, genetische Gruppen direkt zu modellieren und implementierten diese relativ aufwändigen Berechnungen in einer eigenen Software. Die Konvergenz des Modells verbesserte sich stark und die nötigen Schätzwerte für die Standardisierung der Zuchtwerte aller Rassegruppen waren nun stabil.

Umsetzung in die Routine

Der Besamung und den Züchtern wurden genomisch optimierte Zuchtwerte für Kandidaten der Rasse Piétrain von Dezember 2015 bis Mai 2016 im monatlichen Rhythmus zur Verfügung gestellt. Diese Zuchtwerte nach dem Zwei-Schritt Verfahren ermöglichten zwar eine Rangierung der Kandidaten, aber sie erlaubten keinen Vergleich mit konventionellen Zuchtwerten, was viele Züchter verwirrte.

Für Selektionskandidaten konnten Sicherheiten von etwa 50% erzielt werden, was eine deutliche Steigerung gegenüber der Sicherheit des Elternmittels darstellt. Solche vorhergesagten genomischen Zuchtwerte haben in etwa dieselbe Aussagekraft wie Zuchtwerte von Ebern, die mit sechs Nachkommen stationsgeprüft sind. Weiterhin ging aus diesen Analysen hervor, dass die Genotypisierung auch für weibliche Tiere interessant sein kann, weil die Sicherheit der Zuchtwerte einer geprüften Sau bei den meisten Merkmalen unterhalb derer eines genomisch optimierten vorhergesagten Zuchtwertes liegt.

Mitte Mai 2016 hat die One-Step-Zuchtwertschätzung die konventionelle Zuchtwertschätzung bei der Rasse Piétrain als Routine-System abgelöst und wird nun einmal wöchentlich durchgeführt. Alle veröffentlichten Zuchtwerte für Piétrain-Tiere sind seitdem genomisch optimierte Zuchtwerte. Neu genotypisierte Tiere, v.a. Kandidaten, werden ab September 2017 alle drei Wochen neu in das System eingebracht.

Nach Abschluss der vorbereitenden Arbeiten, die neben der Klärung fachlicher Fragen auch umfangreiche Programmierarbeiten im gesamten automatisierten Routineprozess umfasste, konnte die Routine-Zuchtwertschätzung im Mutterrassenbereich zum 1.12.2016 auf One-Step

umgestellt werden. Seither werden auch für Mutterrassen wöchentlich genomisch optimierte Zuchtwerte als offizielle Zuchtwerte veröffentlicht. Um den Zuchtfortschritt bei Mutterrassen weiter zu beschleunigen, ist die genomisch-optimierte Zuchtwertschätzung gut geeignet, da die normalerweise erst spät feststellbare Zuchtleistung bereits bei Jungtieren so sicher festgestellt werden wie bei einer Sau mit zwei Würfen. Im Bereich der Mastleistung, des Schlachtkörperwerts und der Fleischqualität lassen sich Sicherheiten erzielen, die der Prüfung von etwa drei Nachkommen entsprechen.

WP 7 Umsetzung im Zuchtprogramm

Um die Wirtschaftlichkeit der geplanten genomischen Strategie zu überprüfen, wurde die in den Testläufen ermittelte Sicherheit des genomischen Zuchtwerts für eine Modellrechnung zur Zuchtplanung verwendet. Das bayerische Piétrainzuchtprogramm wurde dafür mit einer Software (ZPLAN+, vit-Verden) abgebildet, mit welcher das bisherige konventionelle Zuchtschema und die geplante genomische Variante verglichen werden konnten. Es wurde angenommen, dass im Rahmen der genomischen Strategie zunächst nur solche Jungeber typisiert werden, die als Selektionskandidaten für die Besamung in Frage kommen. Das sind von allen geborenen männlichen Ferkeln etwa 1.200 Tiere je Jahr. Die Testläufe haben gezeigt, dass die Sicherheit des Zuchtwerts dieser Jungeber durch die genomische Zusatzinformation von 36 auf gut 50% gesteigert wird. Das bedeutet, dass die Auswahl durch die Besamungsstationen mit größerer Sicherheit erfolgen kann als bisher. Auch den Züchtern wird mit dem genomisch optimierten Zuchtwert eine sicherere Selektionsgrundlage für Jungeber zur Verfügung gestellt. Zusätzlich wurde untersucht, wie sich eine Typisierung der jährlich 430 Jungsauen, die sich aus einer Remontierungsrate von 60% ergeben, auf den monetären Zuchtfortschritt und auf den Gesamtzüchtungsgewinn auswirken würde.

Durch die Kombination von genomischer Selektion für Jungeber und Jungsauen in Kombination mit einer Erhöhung des Anteils Jungeberbesamungen auf 50% lassen sich 30% mehr Zuchtfortschritt erzielen. Demnach lässt sich der Zuchtfortschritt durch Erhöhung des Jungeberanteils in den genomischen Szenarien schneller steigern als im konventionellen Schema. Die Ergebnisse implizieren, dass der Anteil der Bedeckungen durch Jungeber in Züchterbetrieben spätestens nach Einführung der genomischen Selektion deutlich angehoben werden sollte. Verbleibt der Anteil auf dem bisherigen, sehr niedrigen Niveau, kann das Potenzial der genomischen Selektion nur unzureichend genutzt werden.

Kosten und Züchtungsgewinn

Den höheren Kosten des genomischen Schemas steht im Vergleich zum konventionellen Schema jedoch auch ein deutlich höherer Züchtungsertrag gegenüber. Mit der genomischen Variante und einem Anteil von 40% Jungeberbedeckungen kann der Züchtungsertrag um 23% gesteigert werden. Werden auch die Jungsauen genomisch selektiert, kann der Ertrag gegenüber der Basisvariante um 26% gesteigert werden. Der Ertrag deckt in jedem Fall die zusätzlichen Kosten. Während dieser Züchtungsgewinn in den Züchter- und Ferkelerzeugerbetrieben erwirtschaftet wird, fallen die Genotypisierungskosten zunächst bei den

Besamungsstationen und der Zuchtorganisation an. Es ist daher erforderlich, die verkauften Spermadosen teurer abzugeben, um auf diesem Wege die Zusatzkosten auszugleichen.

Sowohl aus züchterischer als auch aus ökonomischer Sicht sprechen die Ergebnisse eindeutig für die Einführung der genomische Selektion in das Zuchtprogramm für Piétrain. Der Mehrerlös wird dabei hauptsächlich durch die genomisch selektierten Jungeber generiert, die deswegen stärker als bisher für die Bedeckung der Zuchtsauen herangezogen müssen. Durch den stärkeren Einsatz jüngerer Zuchttiere kann das Generationsintervall auch in der Schweinezucht nicht unerheblich verkürzt werden, ein Aspekt, der bei früheren Modellrechnungen nicht ausreichend berücksichtigt wurde. Die Genotypisierung von Jungsaunen würde trotz zusätzlicher Kosten zu einem gesteigerten Züchtungsgewinn führen.

Probenlogistik und Typisierung

Pietrain

Das Konzept in Bayern sah ursprünglich vor, allen männlichen Pietrain-Ferkeln aus Züchterställen Gewebeproben zu entnehmen. Im Idealfall sollte dies zeitnah zum Tätowieren mit Hilfe einer Gewebeohrmarke geschehen, da die Ferkel im Alter von drei Wochen noch leicht zu handhaben sind. Zudem ist zu diesem frühen Zeitpunkt das Risiko, dass die Gewebeprobe einem falschen Tier zugeordnet wird, gering. Nach mehr als einjähriger Routine zeichnet sich ab, dass einige Betriebe die Proben erst viel später nehmen und die Probenahme zudem von den möglichen Vermarktungswegen abhängig machen.

Die Typisierung erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt, um die körperliche Entwicklung der Kandidaten mit berücksichtigen zu können. Der genomische Zuchtwert soll jedoch rechtzeitig zur Eigenleistungsprüfung vorliegen. Da nur der Züchter weiß, welche Ferkel zum Zeitpunkt der Genotypisierung noch im Bestand sind und sich vielversprechend entwickeln, schlägt er über die Anwendung LuZ2006 die zu typisierenden Kandidaten vor. Die Besamungsstationen entscheiden dann über die Typisierung. Ein Mitspracherecht haben auch der Zuchtleiter sowie die EGZH. Dem Züchter entstehen für Eber, die im Rahmen des Zuchtprogramms typisiert werden, keine Kosten. Darüber hinaus kann er natürlich auch jederzeit sowohl männliche als auch weibliche Tiere auf eigene Kosten typisieren lassen. Um die Vorteile der Typisierung weiblicher Tiere für das Zuchtprogramm zu nutzen, unterstützt die EGZH die Züchter. Ihnen stehen, abhängig von ihrer Beteiligung am Zuchtprogramm, Kontingente für die kostenlose Typisierung ihrer Jungsaunen zur Verfügung. Zudem liegen Beschlüsse der EGZH vor, nach denen alle Bestandssaunen mit überdurchschnittlichen Zuchtwerten sowie alle neu zugehenden Jungsaunen zu genotypisieren sind.

Deutsche Landrasse

Bei DL ist wegen des auf dem Basiszuchtbetrieb aufgebauten Zuchtprogramms ein anderes Konzept vorgesehen. Seit Einführung der GS bei Landrasse im November 2016 werden die Züchter abhängig vom Betriebstyp (Eberzüchter, Vermehrer) nach und nach zur Teilnahme motiviert. Im Vordergrund stand zunächst, alle Bestandssaunen des Basiszuchtbetriebs zu

typisieren. Gleichzeitig wurde auf dem Betrieb mit der Probenziehung bei den Ferkeln begonnen. Alle aufzuchttauglichen männlichen Tiere aus ausgewählten Würfen (je Abferkelgruppe 5-7 Würfe, bei denen entweder ein hoher Pedigreezuchtwert vorliegt oder der Vater Prüfeber ist, werden beim Tätowieren beprobt. Später werden dann alle zuchttauglichen Eber nach dem US-Test (180 Tage) genotypisiert, so dass das Ergebnis mit etwa 210 Tagen vorliegt. Insgesamt ist von 120 typisierten Ebern auszugehen, von denen dann 25 für den Einsatz als Besamungseber oder als Natursprungeber im Basiszuchtbetrieb selektiert werden.

Bei den weiblichen Tieren des Basiszuchtbetriebs soll die Probenahme so wie bei den männlichen ablaufen. Zuchttaugliche Jungsauen werden nach dem US-Test (159 Tage) so genotypisiert, dass das Ergebnis mit 190 Tagen Alter vorliegt. Insgesamt wären es 750 typisierte Jungsauen, von denen 90 für die Remontierung im Basiszuchtbetrieb selektiert werden.

Im April 2017 hat die EGZH beschlossen, dass ab dem 1. Juli 2017 jede remontierte DL-Sau typisiert sein muss, zum 1. Januar 2018 dann jede Herdbuch-DL-Sau. In der Zusammenarbeit zwischen Basiszuchtbetrieb und nachgelagerten Betrieben sollen nur noch typisierte Jungsauen abgegeben werden.

4. Zielerreichungsgrad

In der Projektlaufzeit wurden **alle vorgesehenen Meilensteine erreicht**, einige jedoch mit technisch oder organisatorisch bedingten Verzögerungen, andere mit nicht ganz zufriedenstellenden Ergebnissen.

Die Meilensteine **M3** und **M4** wurden zwar erreicht, die imputierten Sequenzen waren jedoch für weiterführende Analysen von zu geringer Qualität. Hierfür lassen sich mehrere Ursachen anführen: Zum einen sind die SNPs auf dem Illumina Porcine 60K BeadChip nicht so gut annotiert wie beim Rind, zum anderen ist die effektive Populationsgröße beim Schwein größer als beim Rind, was zu einer größeren Zahl effektiv segregierender Chromosomensegmente führt. Weiterhin standen beim Rind für die Sequenzimputation rund 3.500 HD-Genotypen mit 777.000 SNPs als Zwischenstufe für die Imputation zur Verfügung (Pausch et al., 2016). Auf Grund der geringen Qualität der imputierten Sequenzen wurden die genomweiten Assoziationsstudien mit den 60K-Genotypen durchgeführt.

Im Hinblick auf neue Merkmale (**M7**) konnten wir die Erwartungen nicht vollständig erfüllen. Zwar wurden innerhalb der Projektlaufzeit Erfassungen für die Ausgeglichenheit der Würfe und das Verhalten der Sau in der Praxis etabliert, die Daten sind jedoch für eine Analyse noch nicht ausreichend. Der Polymorphismus am Locus BMP15 wurde auf eine züchterische Verwendbarkeit geprüft, es wurde jedoch von einer systematischen Nutzung abgesehen. Das lag zum einen daran, dass die Besamungsorganisationen hemizygoter Eber nicht im Angebot behalten wollten und zum anderen daran, dass die Nachkommen der heterozygoten Sauen in der Mast- und Schlachtleistung deutliche Nachteile aufwiesen.

5. Wissenstransfer

5.1. Vorträge aus dem Projekt

Referent(en)	Titel	Ort, Datum
Erbe, M., Dodenhoff, J.	Aktuelles aus der Genomischen ZWS	Greding, 27.3.2017
Erbe, M., Dodenhoff, J.	Aktuelles zur genomischen Selektion	Pfaffenhofen, 2.3.2017
Erbe, M., Dodenhoff, J.	Einführung in die Genomische Zuchtwertschätzung	Schwarzenau, 30.5.2017
Erbe, M., Dodenhoff, J.	Einführung in die Genomische Zuchtwertschätzung	Grub, 31.5.2017
Erbe, M., Dodenhoff, J.	Genomisch optimierte ZWS bei Pietrain	Grub, 23.3.2017
Dodenhoff, J.	Logistik der Genomischen Selektion	Schwarzenau, 30.5.2017
Götz, K.-U., Erbe, M.; Dodenhoff, J.	Moderne Methoden der Zuchtwertschätzung zur Verbesserung von Leistung, Gesundheit und Produktqualität	Balice, 26.6.2017
Dodenhoff, J., Erbe, M.	Stand der Genomischen Selektion	Pfaffenhofen, 2.3.2017
Dodenhoff, J.	Stand der Genomischen Selektion	Greding, 27.3.2017
Erbe, M., Dodenhoff, J.	Aktuelles aus der ZWS	Greding, 12.12.2016
Erbe, M.	Aktuelles zur genomischen Zuchtwertschätzung	Enkering, 24.3.2016
Erbe, M., Dodenhoff, J., Götz, K.-U.	Genomisch optimierte Zuchtwertschätzung bei Piétrain in Bayern	Grub, 6.9.2016
Erbe, M., Dodenhoff, J., Götz, K.-U.	Genomisch optimierte Zuchtwertschätzung bei Piétrain in Bayern	Grub, 14.11.2016
Erbe, M., Dodenhoff, J., Götz, K.-U.	Genomische Selektion beim Schwein in Bayern	Uelzen, 17.2.2016
Flossmann, G., Pausch, H.; Wurmser, C.; Dahinten, G.; Götz, K.-U.; Seichter, D.; Ruß, I.; Fries, R.	Identifizierung der für unterentwickelte Uteri verantwortlichen Mutation bei der Deutschen Landrasse	Hannover, 20.9.2016
Dodenhoff, J.	Logistik der Genomischen Selektion	Enkering, 24.3.2016
Götz, K.-U.	Schweinezucht in Bayern	Grub, 6.9.2016
Dodenhoff, J., Erbe, M.	Stand der Genomischen Selektion	Grub, 11.7.2016
Dodenhoff, J., Erbe, M.	Stand der Genomischen Selektion	Greding, 12.12.2016
Haberland, A., Dodenhoff, J.; Götz, K.-U.	Wirtschaftlichkeit der genomischen Selektion im Zuchtprogramm des bayerischen Piétrainschweins	Uelzen, 17.2.2016
Dodenhoff, J.	Bericht zur Umsetzung der Genomischen Selektion in Bayern	Paulushofen, 28.10.2015

Referent(en)	Titel	Ort, Datum
G. Flossmann, H. Pausch, C. Wurmser, G. Dahinten, K.-U. Götz, D. Seichter, I. Russ, R. Fries	Identification of a stop mutation in the porcine BMP15-gene causing female infertility	Dublin, 16.-21.7.2017
Flossmann, G., Pausch, H.; Seichter, D.; Ruß, I.; Dodenhoff, J.; Götz, K.-U.; Fries, R.	Genomweite Assoziationsstudien in der bayerischen Pietrain-Population	Berlin, 16.9.2015
Erbe, M.	Grundlagen der genomischen Zuchtwertschätzung	Grub, 3.12.2015
Erbe, M.	Implizite Inzuchtkoeffizientenberücksichtigung bei der A-Inversen nach Henderson	Ostinghausen, 30.9.2015
Eisenreich, R.	Konzept der genomischen Selektion in Bayern	Grub, 3.12.2015
Dodenhoff, J.	Logistik der Genomischen Selektion	Grub, 3.12.2015
Erbe, M.	Stabilität der Schätzer bei der Forward Prediction- rechentechnische und praktische Betrachtungen	Ostinghausen, 1.10.2015
Dodenhoff, J.	Stand und Entwicklung Genomische Selektion	Weichering, 7.7.2015
Götz, K.-U., Fries, H.-R.	Genomische Selektion beim Schwein - Kostenrahmen, Arbeitsprogramm, Finanzierungsplanung	Grub, 11.10.2013

4.2 Veröffentlichungen aus dem Projekt

- Götz, K.-U., Erbe, M.; Dodenhoff, J. (2017): Moderne Methoden der Zuchtwertschätzung bei landwirtschaftlichen Nutztieren zur Verbesserung der Leistung, Gesundheit und Produktqualität, Hrsg.: Institut Zootechniki, 70 - 85
- Dodenhoff, J., Erbe, M. (2016): Ein Meilenstein für die Schweinezucht - Genomisch optimierte Zuchtwerte für Pietrain- und für Deutsche-Landrasse-Eber. Bayerisches Landwirtschaftliches Wochenblatt (BLW), 19, 46 - 46
- Erbe, M., Dodenhoff, J., Götz, K.-U. (2016): Genomisch optimierte Zuchtwertschätzung beim Schwein in Bayern. Impulsgeber, Hrsg.: Besamungsverein Neustadt an der Aisch e.V., 16 - 17
- Erbe, M., Dodenhoff, J., Götz, K.-U. (2016): Genomische Selektion beim Schwein in Bayern. 10. Schweine-Workshop Uelzen 2016, Hrsg.: CAU Kiel, Institut für Tierzucht, 94 - 104
- Dodenhoff, J., Erbe, M. (2016): Genomische Zuchtwerte jetzt offiziell. Schweine-Welt, 17, Hrsg.: BAYERN-GENETIK GmbH, 14 - 14
- Flossmann, G., Pausch, H.; Wurmser, C.; Dahinten, G.; Götz, K.-U.; Seichter, D.; Ruß, I.; Fries, R. (2016): Identifizierung der für unterentwickelte Uteri verantwortlichen Mutation bei der Deutschen Landrasse. Tagungsband DGfZ-/GfT-Vortragstagung
- Haberland, A., Dodenhoff, J.; Götz, K.-U. (2016): Untersuchungen zur Wirtschaftlichkeit der genomischen Selektion beim bayerischen Piétrainschwein. DGfZ-Schriftenreihe, Heft 69, 2016, 10. Schweine-Workshop, Hrsg.: DGfZ, 133 - 142
- Erbe, M., Haberland, A., Dodenhoff, J., Götz, K.-U. (2016): Zuchtwerte genomisch sicherer. SUS - Schweinezucht und Schweinemast, 3/16, Hrsg.: ZDS, 40 - 43

- Martini, J.W.R., Erbe, M., Wimmer, V., Simianer, H. (2015): A framework to incorporate knowledge on gene interaction into genomic relationship. Book of Abstracts of the 66th EAAP Annual Meeting, Hrsg.: EAAP, 155
- Fangmann, A., Bergfelder-Drüing, S., Tholen, E., Simianer, H., Erbe, M. (2015): Can multi-subpopulation reference sets improve the genomic predictive ability for pigs?. Journal of Animal Science, 93, Hrsg.: American Society of Animal Science, 5618 - 5630
- Dodenhoff, J. (2015): Genomische Selektion in der bayerischen Schweinezucht praxisreif. Der Schweineprofi, Dezember 2015, Hrsg.: EGZH, 5 - 5
- Dodenhoff, J. (2015): Genomische Zuchtwerte ab Frühjahr. Schweinezucht und Schweinemast, 6/2015, Hrsg.: ZDS, 35 - 35
- Flossmann, G., Pausch, H.; Seichter, D.; Ruß, I.; Dodenhoff, J.; Götz, K.-U.; Fries, R. (2015): Genomweite Assoziationsstudien in der bayerischen Pietrain-Population. Tagungsband DGfZ-/GfT-Vortragstagung
- Dodenhoff, J. (2014): Ein weites Feld für die Zuchtukunft. Bayerisches Landwirtschaftliches Wochenblatt (BLW), 37, 36 - 36
- Götz, K.-U. (2014): Was sind genetische Marker? Bayerisches Landwirtschaftliches Wochenblatt (BLW), 35
- Götz, K.-U. (2014): Was versteht man unter genomischer Selektion? Bayerisches Landwirtschaftliches Wochenblatt (BLW), 37/2014, 34

5. Literatur

- Adzhubei, Ivan A., Steffen Schmidt, Leonid Peshkin, Vasily E. Ramensky, Anna Gerasimova, Peer Bork, Alexey S. Kondrashov, and Shamil R. Sunyaev. 2010. "A Method and Server for Predicting Damaging Missense Mutations." *Nature Methods* 7 (4): 248–49. doi:10.1038/nmeth0410-248.
- Bodin, Loys, Elisa Di Pasquale, Stéphane Fabre, Martine Bontoux, Philippe Monget, Luca Persani, and Philippe Mulsant. 2007. "A Novel Mutation in the Bone Morphogenetic Protein 15 Gene Causing Defective Protein Secretion Is Associated with Both Increased Ovulation Rate and Sterility in Lacaune Sheep." *Endocrinology* 148 (1): 393–400. doi:10.1210/en.2006-0764.
- Dennis, J. A., P. J. Healy, A. L. Beaudet, and W. E. O'Brien. 1989. "Molecular Definition of Bovine Argininosuccinate Synthetase Deficiency." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 86 (20): 7947–51.
- Galloway, Susan M., Kenneth P. McNatty, Lisa M. Cambridge, Mika P. E. Laitinen, Jennifer L. Juengel, T. Sakari Jokiranta, Robert J. McLaren, et al. 2000. "Mutations in an Oocyte-Derived Growth Factor Gene (BMP15) Cause Increased Ovulation Rate and Infertility in a Dosage-Sensitive Manner." *Nature Genetics* 25 (3): 279–83. doi:10.1038/77033.
- Goldstein, Orly, Julie Ann Jordan, Gustavo D. Aguirre, and Gregory M. Acland. 2013. "A Non-Stop S-Antigen Gene Mutation Is Associated with Late Onset Hereditary Retinal Degeneration in Dogs." *Molecular Vision* 19: 1871–84.
- Groenen, Martien A. M., Alan L. Archibald, Hirohide Uenishi, Christopher K. Tuggle, Yasuhiro Takeuchi, Max F. Rothschild, Claire Rogel-Gaillard, et al. 2012. "Analyses of Pig Genomes Provide Insight into Porcine Demography and Evolution." *Nature* 491 (7424): 393–98. doi:10.1038/nature11622.
- Hanrahan, James P., Scott M. Gregan, Philippe Mulsant, Michael Mullen, George H. Davis, Richard Powell, and Susan M. Galloway. 2004. "Mutations in the Genes for Oocyte-Derived Growth Factors GDF9 and BMP15 Are Associated with Both Increased Ovulation Rate and Sterility in Cambridge and Belclare Sheep (*Ovis Aries*)." *Biology of Reproduction* 70 (4): 900–909. doi:10.1095/biolreprod.103.023093.
- He, Chunlin, John Holme, and Jeffrey Anthony. 2014. "SNP Genotyping: The KASP Assay." *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 1145: 75–86. doi:10.1007/978-1-4939-0446-4_7.
- Lassoued, Narjess, Zohra Benkhilil, Florent Woloszyn, Ahmed Rejeb, Mohamed Aouina, Mourad Rekik, Stéphane Fabre, and Sonia Bedhiaf-Romdhani. 2017. "FecX Bar a Novel BMP15 Mutation Responsible for Prolificacy and Female Sterility in Tunisian Barbarine Sheep." *BMC Genetics* 18: 43. doi:10.1186/s12863-017-0510-x.
- Martinez-Royo, A., J. J. Jurado, J. P. Smulders, J. I. Martí, J. L. Alabart, A. Roche, E. Fantova, et al. 2008. "A Deletion in the Bone Morphogenetic Protein 15 Gene Causes Sterility and Increased Prolificacy in Rasa Aragonesa Sheep." *Animal Genetics* 39 (3): 294–97. doi:10.1111/j.1365-2052.2008.01707.x.
- Misztal I., Tsuruta S., Aguilar I., Legarra A., VanRaden P.M., Lawlor T.J. (2013) Methods to approximate reliabilities in single-step genomic evaluation. *J Dairy Sci* 96(1): 647-54
- Nonneman, Dan J., Tami Brown-Brandl, Shuna A. Jones, Ralph T. Wiedmann, and Gary A. Rohrer. 2012. "A Defect in Dystrophin Causes a Novel Porcine Stress Syndrome." *BMC Genomics* 13: 233. doi:10.1186/1471-2164-13-233.
- Pausch, Hubert, Reiner Emmerling, Hermann Schwarzenbacher, and Ruedi Fries. 2016. "A Multi-Trait Meta-Analysis with Imputed Sequence Variants Reveals Twelve QTL for Mammary Gland Morphology in Fleckvieh Cattle." *Genetics, Selection, Evolution: GSE* 48 (February). doi:10.1186/s12711-016-0190-4.
- Persani, Luca, Raffaella Rossetti, Elisa Di Pasquale, Chiara Cacciatore, and Stéphane Fabre. 2014. "The Fundamental Role of Bone Morphogenetic Protein 15 in Ovarian Function and Its Involvement in Female Fertility Disorders." *Human Reproduction Update* 20 (6): 869–83. doi:10.1093/humupd/dmu036.
- Robinson, James T., Helga Thorvaldsdóttir, Wendy Winckler, Mitchell Guttman, Eric S. Lander, Gad Getz, and Jill P. Mesirov. 2011. "Integrative Genomics Viewer." *Nature Biotechnology* 29 (1): 24–26. doi:10.1038/nbt.1754.
- S Reis, E., D. A. Falcão, and L. Isaac. 2006. "Clinical Aspects and Molecular Basis of Primary Deficiencies of Complement Component C3 and Its Regulatory Proteins Factor I and Factor H." *Scandinavian Journal of Immunology* 63 (3): 155–68. doi:10.1111/j.1365-3083.2006.01729.x.
- Sonoyama, Hiroko, Kei Shinoda, Chie Ishigami, Yumi Tada, Hidenao Ideta, Ryuichi Ideta, Masayo Takahashi, and Yozo Miyake. 2011. "Oguchi Disease Masked by Retinitis Pigmentosa."

- Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology* 123 (2): 127–33.
doi:10.1007/s10633-011-9286-x.
- Tsukamoto, Hiroshi, Takahiko Horiuchi, Hisashi Kokuba, Shonosuke Nagae, Hiroaki Nishizaka, Takuya Sawabe, Shin-ichi Harashima, et al. 2005. "Molecular Analysis of a Novel Hereditary C3 Deficiency with Systemic Lupus Erythematosus." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 330 (1): 298–304. doi:10.1016/j.bbrc.2005.02.159.
- "www.ncbi.nlm.nih.gov/snp." 2017. Accessed May 9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.