



LfL

Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft

Neue Methoden in der Rinderzucht

**Fachtagung des Kompetenzzentrums
für innovative Tierzucht**



Schriftenreihe

**6
2008
ISSN 1611-4159**

Impressum:

Herausgeber: Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL)
Vöttinger Straße 38, 85354 Freising-Weihenstephan
Internet: <http://www.LfL.bayern.de>

Redaktion: Institut für Tierzucht
Prof.-Dürrwächter-Platz 1, 85586 Poing
E-Mail: Tierzucht@lfl.bayern.de
Tel.: 089/99141-101

1. Auflage April / 2008

Druck: <Druck>

Schutzgebühr: XX.-- €

© LfL

Die Beiträge in dieser Schriftenreihe geben die Meinung der Autoren wieder.



Neue Methoden in der Rinderzucht

Fachtagung des Kompetenzzentrums für innovative Tierzucht

am 24.04.2008

in Grub

Tagungsband

Schriftenreihe der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft

Inhaltsverzeichnis

Stand der Entwicklung von MA-BLUP beim Fleckvieh	7
Christian Edel; Reiner Emmerling und Kay-Uwe Götz	7
Die bayerische Genomdatenbank	17
J. Duda	17
Aspekte der Zusammenarbeit	21
Kay-Uwe Götz	21
Kartierung der Spinnengliedrigkeit beim Fleckvieh.....	27
Johannes Buitkamp, Reiner Emmerling, Bernhard Luntz und Kay-Uwe Götz	27
Monitoring von Missbildungen und Erbfehlern in Bayern	33
B. Luntz	33
Zum Verständnis des bovinen SMA-Markertests.....	37
M. Förster	37
Genomische Selektion – Eine Einführung.....	41
Sven König und Eduardo Pimentel	41
Erste Erfahrungen und Ergebnisse mit dem Illumina Rinder-Chip	47
I. Medugorac ¹ , I. Russ ²	47
Österreichs Entwicklung einer genomischen Zuchtwertschätzung für Fleckvieh	51
Birgit Gredler ¹ , Christa Egger-Danner ² , Johann Sölkner ¹	51
GenoTrack – Ansatz und Ziele.....	55
Georg Thaller	55

Stand der Entwicklung von MA-BLUP beim Fleckvieh

Christian Edel; Reiner Emmerling und Kay-Uwe Götz

Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL), Institut für Tierzucht

Zusammenfassung

InfraMAS ist ein durch das Bayerische Staatsministerium für Landwirtschaft und Forsten gefördertes Projekt zum Aufbau der Infrastruktur und Evaluierung des Nutzens einer markergestützten Selektion bei der Rasse Fleckvieh. Im Rahmen der bisherigen Projektlaufzeit wurden wichtige Grundlagen für die Entwicklung und Umsetzung einer markergestützten Zuchtwertschätzung beim Fleckvieh geschaffen. In zwei Typisierungsaktionen wurden bayerische Bullenmütter und ihre Nachkommen sowie wichtige Pedigreebullen und deren Bullenmütter an 19 Mikrosatellitenmarkern typisiert (1671 Bullen und 1236 Kühe). Die Typisierung weiterer zentraler Pedigreetiere wird kontinuierlich durchgeführt. Für die postulierten QTL auf den Chromosomen BTA1, BTA5, BTA9 und BTA20 konnten am vorliegenden Material Werte von rund 20%, 15% und 10% markierter additiver genetischer Varianz für die Merkmale Milch-, Fett- und Eiweißmenge ermittelt werden. Höchste Einzelschätzwerte waren 8% (Milchmenge, BTA5) und 7% (Fettmenge, BTA20). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurde im Dezember 2007 im Konsens mit den Zuchtverbänden und Besamungsstationen die Typisierung von noch ausstehenden Prüfbullen der Jahrgänge 2002 und 2003 beschlossen (inklusive Bullenmüttern). Die Typisierungsergebnisse werden im zweiten Quartal 2008 erwartet. Aktueller Arbeitsschwerpunkt des ITZ ist die Entwicklung einer MA-BLUP Zuchtwertschätzung für die oben genannten drei Merkmale. Dazu wurden Untersuchungen zu verschiedenen Methoden der Informationsaggregation und -gewichtung der Ergebnisse der vorgelagerten Zuchtwertschätzung aus dem Random-Regression Testtagsmodell durchgeführt. Die Konsequenzen der Informationsvernachlässigung auf den potentiellen Nutzen einer MA-BLUP Zuchtwertschätzung wurden aufgezeigt und quantifiziert. Auf diesen Ergebnissen aufbauend sind die Informationsschnittstellen und benötigten Algorithmen nun in den Grundzügen definiert, so dass in den nächsten Schritten mit der Umsetzung der benötigten Routinen begonnen werden kann. Parallel hierzu finden Untersuchungen zur Überprüfung der Lagebestimmung der postulierten QTL, erneute Varianzkomponentenschätzungen am erweiterten Datenmaterial und Untersuchungen zu Umfang und Struktur von segregierenden Familien statt. Eine praxistaugliche Routinezuchtwertschätzung wird voraussichtlich ab Herbst 2008 angeboten werden können.

1 Einleitung

Markergestützte Zuchtwertschätzungen werden momentan sowohl durch private Zuchtorganisationen als auch auf nationaler Ebene in Holland, Frankreich und Deutschland beim schwarzbunten Milchrind durchgeführt (Dekkers, 2004). Das Ziel dieser Verfahren ist, eine über den konventionellen Pedigreeindex hinausgehende Information zu den additiv genetischen Werten eines Tieres zu erhalten. Diese soll zu einer Verbesserung der Selektion insbesondere bei den Tieren ohne Eigen- bzw. Nachkommenleistung auf dem männlichen Selektionspfad (Prüfbulle bzw. Bullenmutter) führen. In großen Populationen wird aus Kostengründen in der Regel nur ein kleiner Anteil an Tieren genotypisiert, während die gesamte Population im konventionellen Zuchtwertschätzsystem berücksichtigt wird. Man spricht hier von einer nachgelagerten MA-BLUP Zuchtwertschätzung, in der umweltkorrigierte Leistungsdaten aus dem vorgelagerten Hauptzuchtwertschätzsystem mit den vorliegenden Genotypen kombiniert werden.

Noch liegen kaum Informationen darüber vor, wie erfolgreich diese Programme im Hinblick auf zusätzlichen genetischen Fortschritt tatsächlich sind. Eine Vielzahl von theoretischen Untersuchungen belegen jedoch, dass in der Regel dann von einem substanziellen Nutzen für eine Zuchtpopulation auszugehen ist, wenn ein gewisser Umfang additiv-genetischer Varianz markiert ist oder kausale Mutationen mit nennenswertem Einfluss auf die Merkmalsausprägung identifiziert werden können (Abdel-Azim und Freeman, 2002, 2003; Meuwissen und van Arendonk, 1992; Spelman und Garrick, 1998). Basiert die jeweilige MA-BLUP Implementierung überwiegend oder ausschließlich auf Markern, die im populationsweiten Kopplungsgleichgewicht stehen, sog. LE-Markern, ergibt sich in der Konsequenz ein hoher logistischer und vergleichsweise hoher finanzieller Aufwand. Ein Kopplungsungleichgewicht zwischen Marker und QTL kann hier im wesentlichen nur innerhalb Familien festgestellt werden. Sowohl die Positionierung des QTL als auch die Einschätzung und Nutzung dieser Information ist in diesem Fall an die Häufigkeit der Beobachtung der Kosegregation von Marker und QTL gebunden und damit qualitativ abhängig von der Anzahl Generationen typisierter und phänotypisierter Tiere. Für einen Selektionskandidaten kann nur dann ein aussagekräftiger MA-BLUP-Zuchtwert geschätzt werden, wenn er ein möglichst tiefes Pedigree typisierter und phänotypisierter Vorfahren besitzt. Es dürften im wesentlichen die mit dieser notwendigen Typisierung des Pedigreestocks verbundenen hohen finanziellen Vorleistungen sein, die dafür verantwortlich sind, dass markergestützte Zuchtwertschätzverfahren bis heute nicht mehr Verbreitung gefunden haben. Ein Engagement in diesem Bereich wird deshalb in vielen Fällen nur auf der Grundlage staatlicher und wissenschaftlicher Hilfestellungen möglich sein und profitiert darüber hinaus von einem zentral und straff organisierten Zuchtmanagement.

In Rahmen des 2006 gestarteten gemeinsamen Projektes InfraMAS des Instituts für Tierzucht der LfL, des Lehrstuhls für Tierzucht der LMU München, der GeneControl GmbH und des LKV Bayern werden wichtige Grundlagen gelegt, um den insbesondere im Bereich der Fleckviehzucht tätigen Zuchtverbänden und Besamungsstationen den Einstieg in die Nutzung dieser Technologie bei der Selektion von potentiellen Prüfbullen- bzw. Bullenmutterkandidaten zu ermöglichen. Hierzu ist es vor allem notwendig, einen möglichst vollständig typisierten Pedigreestock zu schaffen, um eine unmittelbar nutzbare Anwendung für die Zuchtorganisationen bereitzustellen.

Im bisherigen Projektverlauf wurden rund 3.000 Pedigreetiere an 19 Mikrosatellitenmarkern typisiert. Ein besonderer Schwerpunkt wurde hierbei auf die Typisierung von Bul-

lenmüttern gelegt. Diese 19 Marker decken vier Bereiche auf den Chromosomen BTA1, BTA5, BTA9 und BTA20 ab, flankierend zu jeweils einem oder mehreren postulierten QTL. Wesentliche Grundlagenarbeiten, von der Kartierung der relevanten Bereiche bis zur Auswahl geeigneter Markersets wurden von Dr. Medjugorac (LMU München) im Rahmen von Kartierungsstudien erarbeitet. Ein wichtiger Teil des Gesamtprojektes ist außerdem die Entwicklung und Unterhaltung der Infrastruktur von der Typisierung, über die dauerhafte Datenverfügbarkeit, die Auf- und Nachbereitung für die MA-BLUP Zuchtwertschätzung bis hin zur Veröffentlichung der markergestützten Zuchtwerte. Zentral steht hier die vom LKV Bayern entwickelte Genom-Datenbank mit definierten Schnittstellen zu den vor- und nachgelagerten Bereichen. Die Aufgaben des Instituts für Tierzucht im Rahmen von InfraMAS ist die Auswahl und Beauftragung der Typisierung notwendiger Pedigree-Tiere, die Schätzung von QTL-Varianzkomponenten, die Entwicklung und Implementierung einer MA-BLUP Zuchtwertschätzung, sowie Ausarbeitungen zur Anwendung der markergestützten Zuchtwerte in der praktischen Zuchtarbeit.

2 Arbeitsschwerpunkte des ITZ

2.1 Aufbau und Vervollständigung der Datenstruktur

Die jetzt vorliegenden Genotypisierungen stammen im wesentlichen aus zwei Typisierungsaktionen:

- ‚Bayerische Bullenmütter und ihre Söhne‘: Im Rahmen dieser Typisierung wurden Mütter aktueller Besamungsbullen und ein Teilbestand ihrer männlichen Nachkommen typisiert. Für eine Untergruppe dieser typisierten männlichen Nachkommen liegt noch keine Leistungsinformationen aus dem Testeinsatz vor.
- ‚Auffüllaktion‘ mit folgenden Zielgruppen:
 1. Väter sowie paternale und maternale Großväter junger Besamungsbullen ab Geburtsjahrgang 2001 und
 2. alle Wiedereinsatzbullen ab Geburtsjahrgang 1995.

Das Ziel der Auffüllaktion ist, einen möglichst kompletten Pedigreestock vorzuhalten, damit bei der späteren Typisierung von Bullen oder Bullenmüttern der direkte Pedigreeanschluss weitestgehend gegeben ist. Hierbei ist es grundsätzlich immer das Ziel die Bullenmütter auch zu typisieren, sofern geeignetes Gewebematerial vorliegt oder noch beschafft werden kann. Ein Überblick über die Anzahl typisierter Tiere nach Geburtsjahrgängen befindet sich in Abbildung 1.

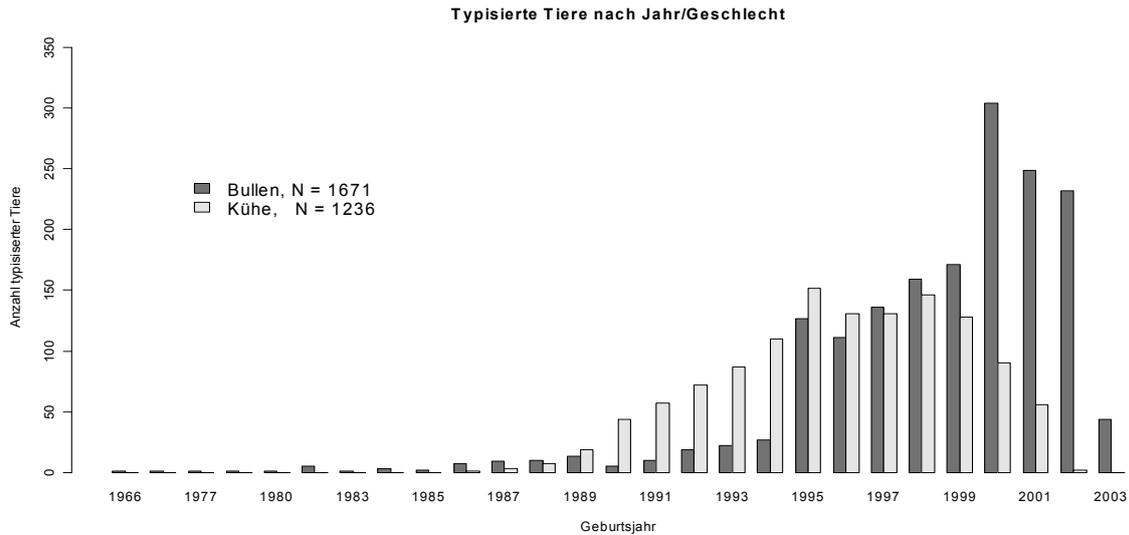


Abb. 1: Anzahl typisierter Tiere aus bisher durchgeführten Typisierungsaktionen beim Fleckvieh.

Die Genauigkeit der Schätzung von QTL-Zuchtwerten hängt unter anderem von der Tiefe der typisierten Teilpedigrees ab. In Abbildung 2 sind zwei exemplarische Teilpedigrees aus dem vorliegenden Datenbestand dargestellt. Insbesondere für das Teilpedigree 2 ergibt sich die klare Notwendigkeit der Vervollständigung der Typisierungen um mindestens zwei Generationen. In der Regel handelt es sich bei diesen wenigen Fällen allerdings um Pedigrees der Väter und Mütter junger Besamungsbullen, deren eigene Genotypen noch nicht vorliegen, aber zeitnah erwartet werden können. Die ‚Auffüllaktion‘ ist noch nicht abgeschlossen. Insbesondere von österreichischen Bullen mit Einfluss auf die bayerische Population liegen bis jetzt noch keine Typisierungen vor.

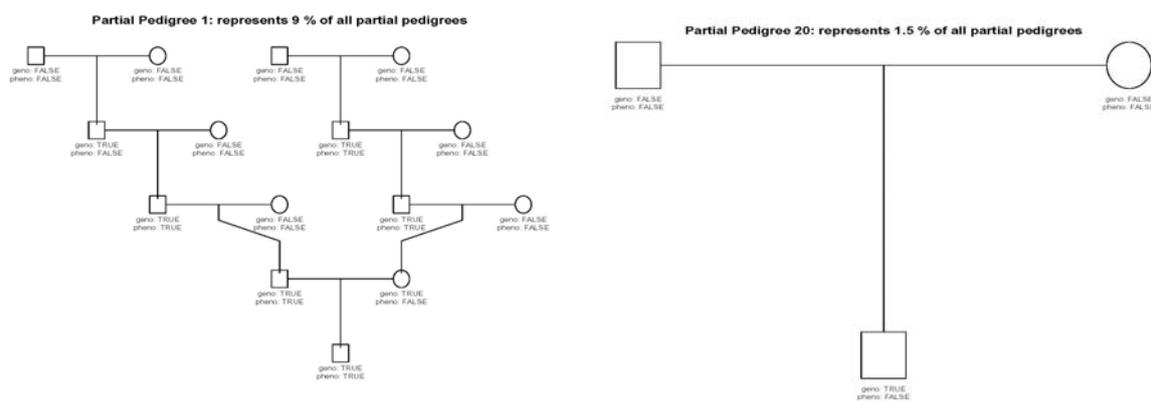


Abb. 2: Zwei exemplarische Teilpedigrees aus dem Datenbestand. 'pheno' bezieht sich hier auf das Vorliegen einer Töchterabweichung (DYD) bei Bullen so dass weibliche Tiere generell mit 'pheno: FALSE' gekennzeichnet sind.

Neben der Vervollständigung des Pedigrees der bereits eingestellten Prüfbullen gilt es nun, auch die Prüfbullenjahrgänge bis hin zu den aktuell geborenen Prüfbullenkandidaten in die Typisierungsstrategie mit aufzunehmen. Nach aktueller Beschlusslage ist die Typisierung der kompletten Prüfbullenjahrgänge 2002/2003 durch die Zuchtorganisationen zugesagt und bereits in der Umsetzung. Diese Typisierungen verbreitern die Datengrundlage zur QTL-Varianzkomponentenschätzung. Die Auftragserteilung der Typisierung der Jahrgänge ab 2004 und der Eintritt in die Routinedurchführung wird allerdings von einer Evaluierung der bis dahin vorliegenden Ergebnisse im Laufe des Jahres 2008 abhängig sein.

2.2 Schätzung von QTL-Varianzkomponenten

Parameterschätzungen erfolgten zunächst für die Merkmale Milch-, Fett- und Eiweißmenge an den postulierten Positionen. In einem zweistufigen Verfahren (George et al., 2000; Szyda et al., 2005; Druet et al., 2006) wurden mit dem Programmpaket LOKI (Heath, 1997) zunächst die genotypischen Verwandtschaftsmatrizen am QTL (IBD-Matrizen) aller Positionen unter Einbeziehung der Information aller flankierenden Marker berechnet und invertiert. In einem zweiten Schritt wurden mit dem Softwarepaket ASREML (Gilmour et al., 1995) Varianzkomponenten geschätzt. Phänotypische Information hierfür waren die Töchterabweichungen (DYDs) von Bullen. Die DYDs wurden mit den ‚effektive daughter contributions‘ (EDCs) gewichtet, um der unterschiedlichen Informationsmenge hinter den DYDs Rechnung zu tragen. Jeder QTL-Effekt wurde zunächst in einer univariaten MA-BLUP-Schätzung neben einem allgemeinen polygenen Effekt modelliert. Abschließend wurden QTL-Effekte simultan berücksichtigt. In diesem simultanen Modell ging mit einer Ausnahme (Chromosom 5) jeweils nur der stärkste QTL-Effekt einer jeden Kopplungsgruppe ein. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Ergebnisse der Varianzkomponentenschätzung zusammenfassend dargestellt. Die geschätzten Anteile markierter additiv-genetischer Varianz befinden sich in einem niedrigen bis mittleren Bereich. Für die Merkmale Milch- und Eiweißmenge scheinen insbesondere die QTL auf Chromosom 5, bei der Fettmenge die QTL auf Chromosom 20 spürbar zur Varianz der Merkmalsausprägung beizutragen. Das jetzige Datenmaterial wird stark durch die Phänotypen hoch selektierter Bullen dominiert. Ob und wie stark sich diese Selektion auf die Schätzwerte ausgewirkt haben, lässt sich momentan nicht beantworten. Zusätzliche, für die nächsten Monate geplante Auswertungen unter Einbeziehung der vollständigen Prüfbullenjahrgänge 2002/2003 und ggf. der zusätzlichen Berücksichtigung der Phänotypen von Bullenmüttern sollen hier genauere Abschätzungen erlauben.

Neben der Schätzung der QTL-Varianzkomponenten werden die ursprünglich postulierten QTL-Positionen mit dem nun vorliegenden, deutlich größeren Datenmaterial noch einmal verifiziert. Eine genauere Positionierung der QTL-Region könnte dann in der Folge zu höheren markierten Varianzanteilen durch die flankierenden Marker führen.

Tab. 1: Übersicht über die geschätzten QTL-Varianzkomponenten nach Kopplungsgruppen. Angabe in Prozentanteil der QTL-Varianz an der gesamten additiven genetischen Varianz (polygen plus QTL).

Chromosom	Milchmenge	Fettmenge	Eiweißmenge
1	3.4	0.0	2.6
5	10.3	1.0	7.0
9	2.7	1.2	2.0
20	3.2	7.2	3.7
gesamt	19.6	9.4	15.3

2.3 Informationsaggregation, Gewichtung und die Entwicklung von MA-BLUP

In großen Zuchtpopulationen, wie der Fleckviehpopulation, hängt der zusätzliche Nutzen von MA-BLUP sehr wesentlich davon ab, ob und in welchem Umfang es gelingt, den Informationsgehalt des vollständigen Datenmaterials auf die i.d.R. deutlich kleinere Gruppe der typisierten Tiere zu übertragen (Neuner et al., 2008). Typische zweistufige Verfahren sehen demnach vor, die Ergebnisse aus Routinezuchtwertschätzungen unter Einbeziehung der Gesamtpopulation in Form von vorkorrigierten, aggregierten Phänotypen in das reduzierte MA-BLUP System zu übernehmen. Als aggregierte Phänotypen können beispielsweise DYDs oder YDs (Eigenleistungsabweichungen von Kühen) Verwendung finden. Bei einer nachträglichen Kombination aggregierter Information spielen Gewichtungsfaktoren eine maßgebliche Rolle, um den unterschiedlichen Informationsgehalt einzelner Phänotypen zu berücksichtigen. Um den Zusammenhang zu illustrieren, kann ganz allgemein auf die Standardzerlegung des geschätzten Zuchtwerts eines Tieres i zurückgegriffen werden (Mrode, 2005):

$$\hat{a}_i = n_1 PA_i + n_2 YD_i + n_3 PC_i$$

Dabei ist PA der Elterndurchschnitt (*parent average*), YD die um fixe Effekte korrigierte durchschnittliche Eigenleistungsabweichung (*yield deviation*) und PC der Beitrag der Nachkommen (*progeny contribution*) des Tieres i . n_1 , n_2 und n_3 sind Gewichtungsfaktoren, die sowohl dem Informationsgehalt als auch der Kovarianz der Innerhalb-Familien-Variation (*mendelian sampling*) Rechnung tragen. Bereits in erster Approximation gilt weiter

$$\hat{a}_i \approx w_1 PA_i + w_2 YD_i + w_3 DYD_i$$

Diese Zerlegung impliziert, dass der Zuchtwert eines Tieres bei Kenntnis der Komponenten PA , YD und DYD und der entsprechenden Gewichtungsfaktoren weitgehend rekon-

struiert werden kann. Die drei Informationskomponenten sind darüber hinaus isoliert handhabbar, was Korrekturen zur Vermeidung von Doppelberücksichtigung erleichtert. Für die drei Merkmale Milch-, Fett- und Eiweißmenge wird in Bayern momentan ein multivariates Random-Regression Testtagsmodell angewendet, das die erste, zweite und weitere Laktationen als eigenständige Merkmale behandelt. Selektionskriterium ist eine gleichgewichtete Aggregation der drei resultierenden Zuchtwerte für jedes Merkmal. In Konsequenz eigener Untersuchungen des ITZ wurden vorläufige Schlussfolgerungen für die Umsetzung der markergestützten Zuchtwertschätzung getroffen. Sie zu validieren wird einer der Aufgabenschwerpunkte im weiteren Verlauf des Projektes sein. Die wichtigsten Punkte sind:

- Für jedes typisierte Tier im MA-BLUP System soll sowohl die DYD (Bullen) als auch die DYD und YD (Bullenmütter) als Phänotyp verwendet werden. Eine explizite Berücksichtigung des PA findet nicht statt. Terminal stehende, nicht typisierte Eltern sollen in allen Fällen in das MA-Blup Pedigree aufgenommen werden. Über ihre DYDs und YDs sollte der Elternbeitrag zum Zuchtwert der Nachkommen weitgehend abgedeckt sein.
- YDs und DYDs aus der Testtagsmodellzuchtwertschätzung werden in Form von Funktionen berechnet und aggregiert. Permanente Umwelteffekte werden dabei absorbiert. Anschließend werden 305-Tage Leistungen berechnet und über die Laktationen zu einem Merkmal zusammengefasst. Das MA-BLUP Modell ist also ein univariates Modell mit ggf. mehreren QTL. Von einer multivariaten Modellierung der einzelnen Laktationen wird zum jetzigen Zeitpunkt aufgrund des deutlich erhöhten Aufwandes durch die Verwendung n-dimensionaler (n entsprechend Anzahl Merkmale), asymmetrischer Gewichtungsfaktoren abgesehen (Liu et al. 2004; Mrode, 2005).
- Die Gewichtungsfaktoren der einzelnen Informationsquellen werden über die approximativen multivariaten Sicherheiten der einzelnen Informationskomponenten berechnet (Interbull, 2004) und gehen in Form von Eigenleistungsäquivalenten ein. DYDs und YDs können dann in einem Modell kombiniert werden.
- Nach der Parameterschätzung können im Rahmen der markergestützten Zuchtwertschätzung mehrere QTL zusammengefasst als ein Effekt modelliert werden. Dies erleichtert auch die Berechnung von Sicherheiten (Liu und Mathur, 2005).
- Alle bei der Informationsaggregation und der Berechnung der Gewichtungsfaktoren gemachten Approximationen haben unmittelbare Auswirkungen auf die absolute Lage (Mittelwert) und die Streuung der so geschätzten Zuchtwerte. Dies erfordert die Entwicklung von Strategien zumindest im Hinblick auf die Korrektur der Lageparameter, damit die Vergleichbarkeit von konventionellen und MA-BLUP Zuchtwerten gewährleistet werden kann.

3 Ausblick

Aus den vorgestellten Arbeitsschwerpunkten des ITZ ergeben sich als Arbeitsschritte im weiteren Projektverlauf:

- Abschluss der ergänzenden Kartierung und ggf. Neubestimmung der wahrscheinlichsten QTL-Positionen in Absprache mit Dr. Medjugorac.

- Abschluss der Typisierungen der Prüfbullenjahrgänge 2002/2003 inklusive der Bullenmütter. Vervollständigung der Typisierung wichtiger Pedigreetiere.
- Erneute Schätzung von Varianzkomponenten mit dem erweiterten Datenmaterial, ggf. unter Einbeziehung verbesserter QTL-Positionen und der Phänotypen von Bullenmüttern.
- Programmierung von Routineanwendungen an der Schnittstelle zwischen der MA-BLUP Zuchtwertschätzung und der vorgelagerten Routinezuchtwertschätzung (Berechnung der YDs und DYDs von Bullenmüttern, Berechnung der Gewichtungsfaktoren usw.). Validierung der Ergebnisse.
- Programmierung der für den Routineeinsatz notwendigen Routinen zur Zuchtwertschätzung, zur Berechnung von Sicherheiten, zur Skalierung und Veröffentlichung der Ergebnisse.
- Entwicklung von Strategien und Modellrechnungen zur Nutzung der MA-BLUP Information im Rahmen des Zuchtprogramms.

4 Schlussfolgerungen

Der erfolgreiche Einsatz der markergestützten Selektion in einem Zuchtprogramm kann ganz allgemein im Zusammenhang mit Fortschritten in folgenden Teilbereichen gesehen werden (Dekkers und van der Werf, 2007):

1. *Zuchtwertschätzung*: Es ist davon auszugehen, dass die gefundenen QTL Effekte bezogen auf die gesamte additiv-genetische Varianz auch zukünftig in einem mittleren Bereich bleiben werden. Zweistufige markergestützte Zuchtwertschätzverfahren stehen deshalb immer vor der besonderen Herausforderung mögliche positive Effekte nicht durch eine ineffiziente Informationsaggregation zu verlieren.
2. *Markergestützte Selektion*: Der wesentliche Nutzen der Information aus einer MA-BLUP Zuchtwertschätzung im Selektionsgeschehen ist dort zu sehen, wo Selektionsentscheidungen bisher nur auf der Grundlage von Pedigreeinformationen getroffen werden konnten. Klassisches Beispiel hierfür ist die Selektion von Kandidaten für den Prüfeinsatz. Eine sinnvolle Strategie wäre es demnach, alle männlichen Kälber aus gezielter Paarung zu typisieren und auf der Grundlage ihres MA-BLUP Zuchtwertes die Entscheidung über den Prüfeinsatz zu treffen. Ähnliches gilt in abgeschwächter Form für die Selektion von Bullenmüttern zu einem frühen Zeitpunkt. Die Nutzung dieser Technologie hat demnach immer auch mit der Anpassung eines Zuchtprogramms zu tun und kann sich nicht in der bloßen Bereitstellung von MA-BLUP Zuchtwerten erschöpfen. Zusätzliche Strategien zur Nutzung der gewonnenen Information im Rahmen des Zuchtprogramms sind denkbar, etwa in Form von gezielten Anpaarungen auf der Grundlage des Genotyps. Solche Strategien können die gezielte Nutzung von Dominanz- und Epistasieeffekten einschließen, profitieren dabei aber sehr wesentlich von Erfolgen in Punkt 3.
3. *QTL-Entdeckung und Positionierung*: Die Identifizierung der kausalen Mutation auf der Grundlage verbesserter Kartierungen bleibt in diesem Zusammenhang ein erstrebenswertes Ziel. Sie erhöht die Sicherheit der Zuchtwertschätzung, vereinfacht die statistisch-genetische Modellierung und kann zu deutlich reduzierten Typisierungskosten führen.

Das ITZ in Zusammenarbeit mit seinen Projektpartnern hat sich im Rahmen von Infra-MAS den angesprochenen Herausforderungen gestellt. Es ist sich dabei bewusst, dass es im Rahmen der Projektlaufzeit von 2,5 Jahren kaum möglich sein wird, in jedem der angesprochenen Punkten eine Optimallösung zu finden. Ziel muss es demnach sein, das verfügbare Know-how auf dem Gebiet der MA-BLUP Zuchtwertschätzung mit den in aktuellen Forschungsprojekten gewonnen Erkenntnissen und den rassespezifischen Gegebenheiten zu einer wissenschaftlich fundierten und praktikable Anwendung zu entwickeln, die zur Verbesserung der Konkurrenzfähigkeit der Fleckviehzucht beiträgt und auf diesem Weg die Fortführung des Projektes auch über das offizielle Laufzeitende hinaus sicherstellt.

Literatur

Dekkers, J.C.M. (2004): Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: Strategies and lessons. *J. Anim. Sci.*, 82:E313-328.

Abdel-Azim, G., Freeman, A.E. (2002): Superiority of QTL-Assisted Selection in Dairy Cattle Breeding Schemes. *J. Dairy Sci.*, 85:1869-1880.

Abdel-Azim, G., Freeman, A.E. (2003): Effects of Including a Quantitative Trait Locus in Selection under Different Waitings Plans of Young Bulls. *J. Dairy Sci.*, 86:667-676.

Meuwissen, T.H.E., van Arendonk, J.A.M (1992): Potential Improvements in Rate of Genetic Gain from Marker-Assisted Selection in Dairy Cattle Breeding Schemes. *J. Dairy Sci.*, 75:1651-1659.

Spelman, R.J., Garrick, D.J.(1998): Genetic and Economic Responses for Within-Family Marker-Assisted Selection in Dairy Cattle Breeding Schemes. *J. Dairy Sci.*, 81:2942-2950.

George, A.W., Visscher, P.M., Haley, C.S. (2000): Mapping Quantitative Trait Loci in Complex Pedigrees: A Two-Step Variance Component Approach. *Genetics*, 156:2081-2092.

Druet, T., Fritz, S., Boichard, D., Colleau, J.J. (2006): Estimation of Genetic Parameters for Quantitative Trait Loci for Dairy Traits in the French Holstein Population. *J. Dairy Sci.*, 89:4070-4076.

Szyda, J., Liu, Z., Reinhardt, F., Reents, R. (2005): Estimation of Quantitative Trait Loci Parameters for Milk Production Traits in German Holstein Dairy Cattle Population. *J. Dairy Sci.*, 88:356-367.

Heath, S.C. (1997): Markov chain Monte Carlo segregation and linkage analysis for oligogenic models. *Am. J. Hum. Genet.*, 61:748-760.

Gilmour, A.R., Thompson, R., Cullis, B.R. (1995) : AI, an efficient algorithm for REML estimation in linear mixed models. *J. Dairy Sci.*, 51:1440-1450.

Neuner, S., Emmerling, R., Thaller, G., Goetz, K.-U. (2008): Appropriate Strategies for Estimating QTL Variance Components and MA-BLUP Breeding Values in Dairy Cattle Breeding Programs. *J. Dairy Sci.*, submitted.

Mrode, R.A. (2005): Linear models for the prediction of animal breeding values. CABI Publishing, 2nd. edition.

Liu, Z., Reinhardt, F., Bünger, A., Reents, R. (2004): Derivation and Calculation of Approximate Reliabilities and Daughter Yield-Deviations of a Random Regression Test-Day Model for Genetic Evaluation of Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.*, 87:1896-1907.

Interbull Code of Practice (updated April 27, 2004): Weighting factors for the international genetic evaluation. Appendix IV, 1-5.

Liu, Y., Mathur, P.K. (2005): Simplifications of marker assisted genetic evaluation and accounting for non-additive interaction effects. *Arch. Tierz.*, 48:460-474.

Dekkers, C.M., van der Werf, J.H.J. in: Marker Assisted Selection – Currents Status and Future Perspectives in crops, livestock, forestry and fish, Section III. FAO, Rome, 2007. URL: <http://www.fao.org/docrep/010/a1120e/a1120e00.htm>.

Die bayerische Genomdatenbank

J. Duda

Landeskuratorium der Erzeugerringe für tierische Veredelung in Bayern e.V.

Zusammenfassung

Die Etablierung neuer Zuchtmethoden wie markergestützte Selektion oder genomische Selektion in der praktischen Zucht setzt vor allem auch das Vorhandensein einer geeigneten Infrastruktur voraus. Ein wesentlicher Bestandteil der zu schaffenden Infrastruktur ist die Einrichtung einer Genomdatenbank als modularer Bestandteil der bereits vorhandenen Tierzuchtbanken in der angewandten Tierzucht. Das derzeit laufende Projekt zum Aufbau der Genomdatenbank in der bayerischen Rinderzucht als Bestandteil der Markerunterstützten Selektion soll Einzelheiten der Datenbank näher darstellen.

1 Ziele der Datenbank

Mit dem Aufbau einer Genomdatenbank in der bayerischen Rinderzucht sollen mehrere Vorgaben erfüllt werden.

1.1 Zentrale Speicherung aller aus diversen Projekten anfallenden genomischen Daten.

Damit sind folgende Vorteile zu erwarten:

- Vermeidung isolierter Datenhaltungen mit möglichen Inkompatibilitätsproblemen durch unterschiedliche Festlegung der Inhalte
- Vermeidung von Doppeluntersuchungen
- Bessere Validierung der Untersuchungsergebnisse durch Einbeziehung der bisher schon angefallenen Ergebnisse
- Einheitliche Schnittstellen für Datenaustausch mit Laboreinrichtungen
- Anpassungen und Erweiterungen bei der Datenbank sind leichter realisierbar
- Nutzung einer höheren Informationsdichte

1.2 Automatische Verbindung zu bisher bestehenden Datenhaltungssystemen in der Tierzucht

In der bayerischen Rinderzucht ist mit dem Rinderdatenverbund-System (RDV) eine voll funktionsfähige Datenbank mit einer hohen Informationsmenge und breiten Verfügbarkeit geschaffen worden. Dadurch stehen neben Abstammungsdaten auch umfangreiche Leistungsergebnisse als Grundlage sowohl für die markergestützte Zuchtwertschätzung als auch für weitere statistische Auswertungsverfahren zur Genomanalyse zur Verfügung.

1.3 Grundlage für Applikationen im Routinebetrieb

Dazu zählen insbesondere:

- EDV-unterstützte Abwicklung der Untersuchung von der Antragstellung bis zur Ergebnisübermittlung aus dem Labor in die Datenbank
- Darstellung der praxisrelevanten Ergebnisse aus der markergestützten Zuchtwertschätzung über Online-Anwendung
- Verwaltung der Zugangsberechtigung zu Daten unter Wahrung der Benutzerrechte

2 Aufbau der Datenbank

Konzeptionell ist die Datenbank auch für andere Tierarten anwendbar. Die Funktionsfähigkeit setzt allerdings voraus, dass bei den in Frage kommenden Tierarten eine Verbindung mit vergleichbar gut strukturierten Datenbanken im Zuchtbereich, wie sie in der Rinderzucht bestehen, hergestellt werden kann.

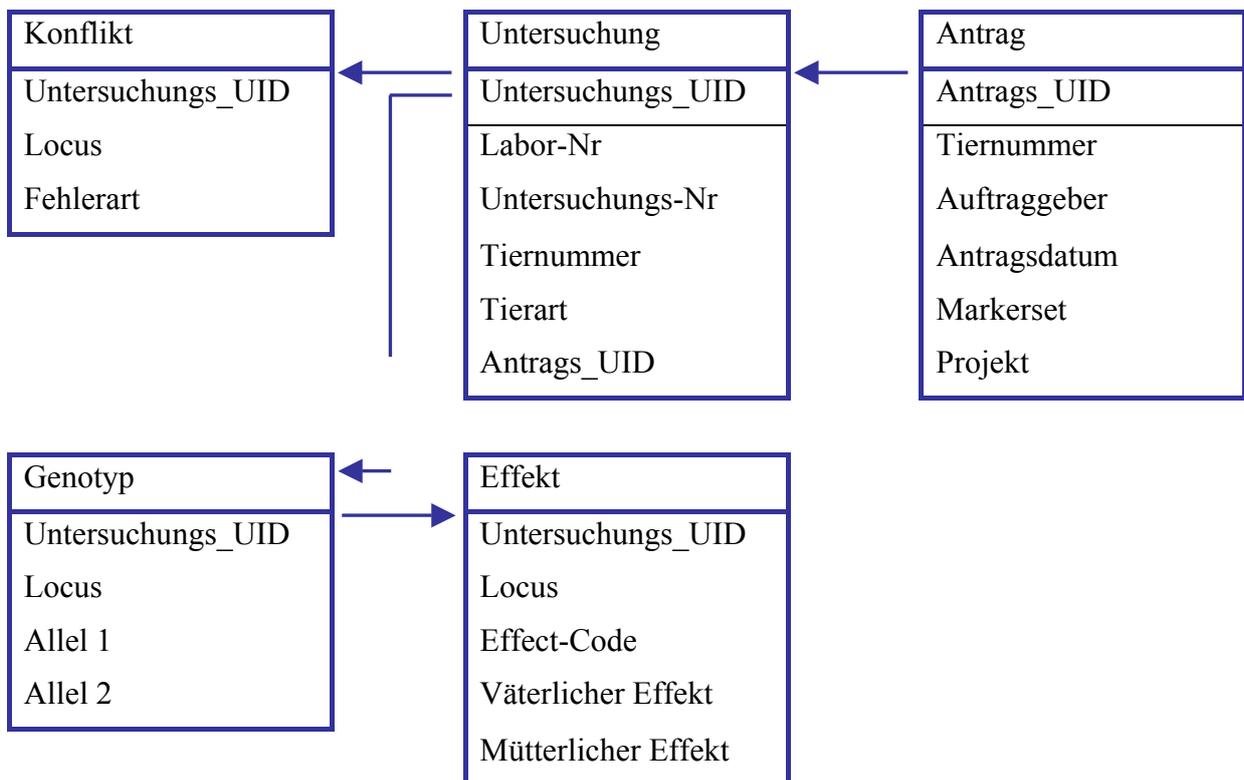


Abb. 1: Grobstruktur – Datenmodell zur Genomdatenbank (stark vereinfacht)

In der vorliegenden Abbildung ist die Grundstruktur zum Datenmodell der Genomdatenbank dargestellt. Antrags- bzw. Untersuchungstabelle enthalten die Attribute Tiernummer und Auftraggeberidentifikation, die in der Rinderzuchtdatenbank definiert sein müssen. Mit der Tiernummer werden daraus alle weiteren Informationen zu Abstammung und Leistungsergebnissen aus der Rinderzuchtdatenbank abgerufen. Mit der Auftraggeberidentifikation können Besitzer- und Zugriffsrechte problemlos abgewickelt werden. Unter-

suchungsergebnisse werden in der Genotypentabelle hinterlegt. Bei der Übernahme findet entsprechend eine Prüfung auf logische Verträglichkeit in Verbindung der bisher gespeicherten Genotypenergebnisse zu den Elterntieren statt. Nicht plausible Ergebnisse werden in eine eigene Konflikttabelle mit Kennzeichnung der Fehlerart zur Bewertung der Untersuchung und Nachbearbeitung abgelegt.

Die Genotypentabelle bildet den Grundstock für die Datenlieferung zur Zuchtwertschätzung mit dem MA-BLUP-Verfahren. Für die Ergebnisdarstellung werden die geschätzten Effekte in einer weiteren Tabelle gespeichert.

Obwohl die Datenbank augenblicklich im Rahmen des Projektes zur Umsetzung der Markergestützten Selektion entwickelt wird, lässt die Modellstruktur der Datenbank ohne wesentliche Anpassungsmaßnahmen auch die Speicherung von Informationen aus der genomischen Selektion zu.

3 Implementierung der Datenbank

Nach dem Aufbau der Datenbankstruktur folgte als nächster Schritt der Programmierarbeiten, die bisher schon aus dem InfraMas-Projekt in Bayern gelieferten Daten in die Datenbank zu übernehmen. Dabei ergab sich, dass eine Erweiterung der bisher schon festgelegten Plausibilitätsprüfungen sinnvoll ist.

Als weiterer Arbeitsschritt steht derzeit die Entwicklung des Programm-Moduls zur Antragstellung unter Verwendung bisher schon vorhandener Schnittstellen im Bereich der DNA-Antragsabwicklung im Vordergrund. Zusätzlich zur Online-Anmeldung im RDV-System für Zuchtorganisationen ist auch eine Abwicklung über Internet vorgesehen, um auch einen erweiterten Personenkreis, z.B. interessierte Züchter, den elektronischen Zugang zu ermöglichen. Parallel dazu sollen gleiche Wege auch für die Ergebnisdarstellung genutzt werden.

Soll die genomische Selektion zum Einsatz kommen, ist im Vergleich zur markergestützten Selektion eine umfangreiche Datenmenge an Untersuchungsergebnissen in die Datenbank zu übernehmen. Dazu wird bereits an der Entwicklung eines spezifischen Batchverfahrens zur zuverlässigen Datenübertragung aus dem Laborbetrieb in die Datenbank gearbeitet. In diesem Zusammenhang wird es eine große Rolle spielen, dass mit Vorhandensein der zentralen Genomdatenbank auch einheitliche Vorgaben für den Datenaustausch mit Labordaten vorliegen. So eröffnet sich auch die Möglichkeit, nicht nur Daten aus unterschiedlichen Projekten sondern auch von verschiedenen Untersuchungseinrichtungen zu integrieren.

Aspekte der Zusammenarbeit

Kay-Uwe Götz

Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL), Institut für Tierzucht

Zusammenfassung

Die Rinderzucht war in der Vergangenheit mit einem freien Umgang mit Zuchtwerten und Abstammungsinformationen sehr erfolgreich. Andere Branchen der Tierzucht dagegen setzten ebenfalls mit Erfolg auf Abschottung. Die neuen züchterischen Möglichkeiten, insbesondere die genomische Selektion, ermöglichen theoretisch eine Züchtung, die ausschließlich auf „Betriebsgeheimnissen“ basiert. Diese Möglichkeiten können von Züchtern, von Züchtervereinigungen, von Besamungsorganisationen oder von Zuchteinheiten genutzt werden. Dabei kann dies jeweils miteinander oder gegeneinander geschehen. Entscheidend wird sein, dass die notwendigen Entscheidungen rechtzeitig und unter Berücksichtigung der für das Bestehen im Wettbewerb zwischen den Rassen vordringlichen Aspekte getroffen werden.

1 Einleitung

Markerunterstützte Zuchtwertschätzung und zukünftig auch genomische Zuchtwertschätzung haben teils massive Auswirkungen auf Züchtungskosten und Züchtungsgewinn (Schaeffer, 2006). Die großen Potenziale für die Steigerung des Züchtungsgewinns (König et al., 2008) werfen automatisch die Frage auf, wer in welchem Umfang vom zusätzlichen Gewinn profitiert. Die neuen Selektionsverfahren bewirken daher einen Paradigmenwechsel, der Auswirkungen darauf hat, wie Zuchtorganisationen zusammenarbeiten. Dies betrifft die Zusammenarbeit innerhalb eines (Bundes-)Landes, die Zusammenarbeit zwischen (Bundes-)Ländern und die Zusammenarbeit auf INTERBULL Ebene. Betroffen sind dabei sowohl die Methodenentwicklung, als auch die spätere Anwendung. In Bayern kommt erschwerend hinzu, dass Zucht und Besamung organisatorisch getrennt sind und damit ein weiterer potenzieller Konfliktpunkt besteht. Dieser Beitrag beschreibt einige der dabei auftretenden Probleme und zeigt mögliche Konsequenzen auf.

2 Die derzeitige Situation

Derzeit erscheint uns das System der Zusammenarbeit in der Zuchtwertschätzung als „natürlich“, weil in der Rinderzucht weltweit ähnliche Verhältnisse herrschen. Die weltweite Rinderzucht ist geprägt von den KB-Organisationen der Rasse Holstein, deren Wettbewerb untereinander schon früh dazu geführt hat, dass eine möglichst weitgehende Vergleichbarkeit der Zuchtwerte angestrebt wurde. Hierzu wurden zunächst die nationalen Zuchtwertschätzungen zumindest rasseweit zusammengefasst. Seit Mitte der neunziger Jahre ist INTERBULL die treibende Kraft dabei, die nationalen Zuchtwerte für Besamungsbullen mit Hilfe immer weiter verfeinerter Verfahren möglichst verzerrungsfrei umzurechnen. Die INTERBULL Zuchtwerte finden heute eine breite Akzeptanz und kaum ein Praktiker denkt darüber nach, wie diese entstanden sind.

INTERBULL Zuchtwerte sind jedoch keine Selbstverständlichkeit, sondern auch sie setzen in der Gründungsphase große Anstrengungen zur Harmonisierung und den grundsätzlichen Willen zur Zusammenarbeit voraus. Dies beginnt bei den Leistungsprüfungen, setzt sich über die gute fachliche Praxis bei den nationalen Zuchtwertschätzungen fort, verlangt die Offenlegung aller Zuchtwertschätzverfahren und fordert auch vom INTERBULL Team in Uppsala die Entwicklung zunehmend komplizierterer Modelle.

Erleichtert wurde und wird die nationale und internationale Zusammenarbeit dadurch, dass der Zugang zu den Daten und den Zuchtwerten gesetzlich geregelt ist. Das Tierzuchtgesetz legt fest, dass Zuchtbescheinigungen *alle* verfügbaren Leistungsinformationen und Zuchtwerte enthalten müssen und damit ist die Offenlegung bestimmter Daten für alle in ein Herdbuch eingetragenen Tiere gesetzlich vorgeschrieben. Es ist aber keinesfalls üblich, dass *alle Daten* offengelegt werden. So bleiben z.B. die Testtagsergebnisse in aller Regel intern, was gegenwärtig Gegenstand eines EU-Vertragsverletzungsverfahrens ist.

Bei männlichen Tieren ist zusätzlich zur Öffentlichkeit der Zuchtwerte auch die *Transparenz* gegeben. Jedermann kann mit entsprechenden Online-Systemen oder den Downloads der Ergebnislisten die Bullen nach beliebigen Kriterien reihen, vergleichen und diese Vergleiche öffentlich machen. Bei Kühen dagegen ist Transparenz nicht üblich. Zwar sind auch für Kühe alle (kumulierten) Leistungs- und Zuchtwertinformationen verfügbar, aber nur, wenn sie in einem offiziellen Dokument als Eltern auftauchen. Ein Download bzw. eine Reihung von Kühen ist nicht möglich. Zuchtwerte von Kühen sind daher öffentlich, aber nicht transparent.

In anderen Spezies sind Zuchtwerte weder öffentlich noch transparent. Dies ist immer dann der Fall, wenn bei einer Spezies Nukleuszucht stattfindet und/oder Herkunftsvergleiche in Form von Warentests stattfinden. Jeder Geflügelzüchter und die allermeisten Schweinezüchter betrachten Zuchtwerte als ein Betriebsgeheimnis, das ausschließlich zu internen Selektionszwecken dient.

3 Die duale Natur von Zuchtwerten

Aus dem oben genannten kann man festhalten, dass Zuchtwerte in der Rinderzucht zweierlei Zwecken dienen:

- einerseits sind sie ein Hilfsmittel zur Selektion, Paarungsplanung und zum Ankauf von Prüfbullenkandidaten und
- andererseits sind sie ein Werbemittel für die (internationale) Vermarktung von Sperma und in gewisser Weise auch von Bullenmüttern.

Im Hinblick auf den ersten Zweck macht Vertraulichkeit Sinn und Vergleichbarkeit ist keine zwingende Notwendigkeit. Transparenz wäre aber sicherlich notwendig, wenn eine KB-Organisation Prüfbullenkandidaten erzeugen und nicht nur vorselektieren möchte.

Im Hinblick auf den zweiten Zweck ist es auch weiterhin erforderlich, dass die Zuchtwerte öffentlich und transparent sind und dass die Methodik, mit der sie ermittelt wurden, nachvollziehbar und international anerkannt ist. Van der Beek (2007) weist darauf hin, dass die Einführung genomischer Selektion auf die internationale Rangierung von Bullen bei INTERBULL erhebliche unerwünschte Auswirkungen haben kann. Lösungen sind derzeit nur bei Offenlegung der nationalen Verfahren denkbar. Es ist sehr zu bezweifeln, ob die einzelnen Zuchtorganisationen bereit wären, die ihren genomischen Zuchtwerten zugrundeliegenden Daten und Verfahren soweit wie erforderlich offenzulegen. Daher ist zu er-

warten, dass auf absehbare Zeit die (internationale) Vermarktung von Zuchtwerten weiterhin auf Zuchtwertschätzungen beruhen wird, die in konventionellen Zuchtwertschätzverfahren, basierend auf konventionellen Leistungsprüfungen erhoben wurden. Das ist kein Problem bei Merkmalen, bei denen früh zahlreiche Nachkommeninformationen vorliegen. Gerade bei Nutzungsdauer und niedrig erblichen Merkmalen sind jedoch unerwünschte Verzerrungen zu befürchten (van der Beek, 2007).

4 Auswirkungen auf die Zusammenarbeit

In diesem Abschnitt werden die markerunterstützte und die genomische Selektion gemeinsam betrachtet. Wir sprechen also von genomischen Zuchtwerten im weiteren Sinn, d.h. unter Einbeziehung von markerunterstützten Zuchtwerten. Beiden Verfahren ist gemein, dass sie ihre größten Vorteile im Hinblick auf die *züchterischen Aspekte* zeigen. Je weniger Information über Leistung und Nachkommen eines Tieres vorhanden ist, desto mehr kann die genomische Information als Selektionshilfe beitragen. Der Charakter der genomischen Zuchtwerte ist folglich mehr intern als extern.

Im Hinblick auf die *Vermarktung* herrscht gegenwärtig noch die Auffassung vor, dass Bullen ohne Nachkommenleistungen auf absehbare Zeit keine große Nachfrage erfahren werden.

Im Hinblick auf die Zusammenarbeit ist wichtig, sich klarzumachen in welchen Bereichen der Wettbewerb stattfindet:

- zum einen sind dies die (potentiellen) Bullenmütter, die mit Hilfe genomischer Zuchtwerte schneller und genauer ermittelbar sind und
- zum anderen sind es die erzeugten männlichen Kälber, deren endgültiger Zuchtwert im Vergleich zu heute deutlich genauer vorhergeschätzt werden kann.

Holland Genetics (Anonym, 2008) kündigt in einer Pressemitteilung an, dass durch den Einsatz genomischer Selektion die Anzahl erzeugter Prüfbullenkandidaten verdoppelt, die Zahl der Prüfbullen dagegen um 20% reduziert werden soll. Dennoch wird ein um 35% höherer Zuchtfortschritt erwartet, bei gleichzeitig geringerer Verwandtschaft der geprüften Bullen. Holland Genetics geht davon aus, dass der Anteil erfolgreich geprüfter Bullen doppelt so hoch wie im konventionellen System sein wird.

4.1 Züchter – Aufzüchter

Solange noch keine echte genomische Zuchtwertschätzung möglich ist, wird sich am Verhältnis Züchter-Aufzüchter wohl kaum etwas ändern. Die mit MA-BLUP erzielbaren Differenzen sind nicht so groß, dass tatsächlich die Produktion von Jungbullen schon auf massiven Biotechnikeinsatz umgestellt würde. Deshalb wird eine Typisierung vermutlich erst gegen Ende der Aufzucht durchgeführt werden, um den Prüfbullenkandidaten besser vermarkten zu können.

4.2 Züchter – KB

Je genauer ein genomischer Zuchtwert geschätzt werden kann, desto weniger besteht die Notwendigkeit, einen Aufzüchter einzuschalten. Zukünftig wird die Besamung noch mehr über die genetischen Eigenschaften (junger) Bullenmütter wissen und auch für die erzeugten Bullenkälber wird man frühzeitig nach der Geburt sagen können, ob das Kalb das

Zeug zum Prüfbullen hat oder nicht. Warum sollte in diesem Fall die Besamung nicht sofort das Kalb ankaufen und auf eigene Kosten und eigenes Risiko aufziehen (lassen)? Es ist daher extrem wahrscheinlich, dass Anpaarungsverträge die Regel in der Erzeugung der männlichen Nachzucht werden. Der Aufzüchter wird nach und nach an Bedeutung verlieren.

4.3 Züchtervereinigung – KB

Die Trennung von Zucht und Besamung ist eine bayerische Besonderheit. Dies führt dazu, dass die Besamung selbst eine aktive Rolle im Zuchtgeschehen spielen muss, die konzeptionell eigentlich nicht vorgesehen ist. Weil die Wertschöpfung von Zucht und Besamung getrennt ist, muss sich ein neuer Markt für Genetik im Zeitalter der genomischen Selektion bilden. Hierbei sollte die Zucht an Einfluss gewinnen, denn das Risiko für die Besamung wird geringer und der relative Wert von Bullenmüttern im Zuchtprogramm steigt. Beides sind Faktoren, die eine höhere Beteiligung der Zucht an den Spermagewinnen rechtfertigen.

4.4 KB – KB bzw. Zusammenarbeit von Zuchteinheiten

Bisher ist die Rekrutierung von Prüfbullen ein Gebiet, bei dem alle Beteiligten über dieselben Informationen verfügen. Wesentliche Unterschiede zeigen sich nur in der Strategie und im züchterischen Know-How der Bulleneinkäufer. Die genomische Selektion eröffnet hier neue Perspektiven. Ein Verfahren zur genomischen Selektion lässt sich bereits heute für 300.000 bis 400.000 € entwickeln und es wäre durchaus denkbar, dass eine KB-Organisation, eine Zuchteinheit oder auch ein (Bundes-)Land das in Eigenregie durchführen lässt. In diesem Fall würde sie über ein exklusives Know-How verfügen, das Vorteile bei der Auswahl von Bullenmüttern, aber auch von Prüfbullenkandidaten verspricht. Begehen mehrere Organisationen diesen Weg, könnten in Zukunft verschiedene (interne) genomische Zuchtwerte für dieselben Tiere existieren.

4.5 Zusammenarbeit zwischen Ländern

Ob und wie in Zukunft noch eine Zusammenarbeit zwischen Ländern stattfinden wird, wird in erster Linie davon abhängen, wie die genomische Zuchtwertschätzung innerhalb der Länder aufgebaut sein wird. Van der Beek (2007) zeigt drei mögliche Typen von Ländern auf:

- Länder, in denen Markerdaten nur innerhalb der Zuchtorganisation(en) vorliegen und in denen die nationale ZWS auf klassische Art durchgeführt wird.
- Länder, in denen die Zuchtorganisationen eine gemeinsame Referenzpopulation aufbauen und auch eine gemeinsame Genomdatenbank betreiben. Die nationale ZWS wird dort vermutlich ohne Markerdaten durchgeführt werden.
- Länder, in denen eine öffentliche Einrichtung die Referenzpopulation analysiert und die Infrastruktur für markerunterstützte Selektion bereitstellt. In diesem Fall wird die offizielle Zuchtwertschätzung Markerinformationen enthalten und diese Zuchtwerte würden auch zu INTERBULL geliefert.

Allein schon diese Unterschiede haben das Potenzial, die INTERBULL Zuchtwertschätzung zu sprengen. Darüberhinaus könnte es sein, dass zukünftig internationale Zuchtwerte

wieder einfach durch direkte Berechnung gewonnen werden. Ein Land, das eine genomische Zuchtwertschätzung hat, kann für geringe Kosten eine Spermaportion analysieren lassen und dann den genomischen Zuchtwert direkt berechnen. Es ist zu erwarten, dass man die Markerdaten über kurz oder lang auch für einen geringen Obolus kaufen kann.

5 Konsequenzen

Markerunterstützte Selektion und noch viel mehr genomische Zuchtprogramme bieten große Chancen für die Rinderzucht. Sie werfen aber auch Verteilungsfragen auf, die man einfach dem Markt überlassen, oder für die man Vereinbarungen zwischen den Beteiligten treffen kann.

Fest steht, dass sich die Anteile der Beteiligten verschieben werden. Das Risiko der Bullenprüfung wird deutlich geringer werden, wenn die Sicherheit der Zuchtwertschätzung schon beim Ankauf 60-65% beträgt (König und Pimentel, 2008). Der Züchter wird also zurecht einen höheren Preis verlangen können. Das stärkt die Rolle des einzelnen Züchters und schwächt diejenige der Zucht- und Besamungsorganisationen.

Während für die Besamung die wirtschaftlichen Aspekte im Vordergrund stehen, sollten die Zucht- und Dachorganisationen die langfristigen Aspekte stärker berücksichtigen. Vordringlich ist, dass die neuen Möglichkeiten zur Maximierung des Zuchtfortschritts und nicht (nur) zur Kostensenkung genutzt werden. Damit wird die Wettbewerbsfähigkeit der Rassen Fleckvieh und Braunvieh gestärkt und deren Bestand und Entwicklung nachhaltig gefördert. Um dieses Ziel zu erreichen, ist größtmögliche Offenheit anzustreben. Die Idealvorstellung in diesem Bereich umfasst ein Verfahren, einen Datenpool, ein (internationales) Zuchtprogramm und eine Bündelung aller vorhandenen Ressourcen zur Optimierung der gemeinsamen Verfahren, sowohl national, als auch international.

Literatur

- Anonym (2008). CRV takes a leap forward in breeding.
<http://www.hg.nl/news/pressreleases-bericht.jsp?id=11002>, Abruf 03.04.2008
- van der Beek, S. (2007): Effect of Genomic Selection on National and International Genetic Evaluations. *Interbull Bulletin* 37:115-118.
- König, S., H. Simianer, und A. Willam. (2008): Economic evaluation of genomic breeding programs. *J. Dairy Sci.*, submitted.
- König, S., E. Pimentel. (2008): Genomische Selektion – Eine Einführung. in diesem Heft.
- Schaeffer, L.R. (2006): Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *J. Anim. Breed. Genetics* 123, 218-223.
- Schrooten C., H. Bovenhuis, J. A. M. van Arendonk, and P. Bijma. Genetic Progress in Multistage Dairy Cattle Breeding Schemes Using Genetic Markers. *J Dairy Sci* 2005 88: 1569-1581.

Kartierung der Spinnengliedrigkeit beim Fleckvieh

Johannes Buitkamp, Reiner Emmerling, Bernhard Luntz und Kay-Uwe Götz

Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL), Institut für Tierzucht

Zusammenfassung

Ende 2005 wurden bei mehreren Fleckviehkälbern pathologisch die typischen Merkmale der Spinnengliedrigkeit festgestellt. Eine erste Stammbaumanalyse wies auf das Vorliegen einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung hin, welche über stark eingesetzte Bullen in der Population verbreitet worden war. Auf Grundlage dieser Daten wurden unverzüglich Kontroll-Maßnahmen eingeleitet, welche sich als wirksam erwiesen, allerdings um den Preis des Verzichts auf den Einsatz von genetisch wertvollen Bullen, welche möglicherweise Träger der Spinnengliedrigkeit waren. Im März 2006 wurde mit der genetischen Kartierung der Spinnengliedrigkeit als Voraussetzung für die Entwicklung eines Gentests begonnen. Die Kartierung wurde in zwei Schritten durchgeführt, wodurch die chromosomale Lage zeitnah identifiziert werden konnte. Bis Juni 2007 konnte dann durch Etablierung geeigneter Marker an einem großen Tiermaterial die Basis für einen indirekten Gentest gelegt werden, mit dem inzwischen etliche hundert Bullen genotypisiert wurden.

1 Einleitung

Die Spinnengliedrigkeit (SPGL, Arachnomelie, spider-legs, OMIA ID: 000059) ist eine Mißbildung, bei dem die Kälber um den Geburtstermin herum sterben. Pathologisch dominieren lokale Störungen der Knorpel- und Knochenbildung (König und Kollegen vermuten eine neuromuskuläre Dysfunktion, für die es allerdings keine pathologischen Belege gibt König et al., 1987). Auffällige klinischen Leitbefunde sind: beidseitig im Bereich der Diaphysen dünne, lange und brüchige Röhrenknochen (Dolichostenomelie) insbesondere im Bereich von Metakarpus und Metatarsus bei normal ausgebildeten Epiphysen; versteifte und verdrehte Gelenke (Arthrogrypose); cranial verkürzte Schädelform („Pointerkopf“ mit verkürztem Unterkiefer und Delle im Stirnbein). Die SPGL verursacht zum einen finanzielle Verluste zum anderen Leiden für das betroffene Tier. Die Bedeutung der Erkrankung im Sinne von §11b Tierschutzgesetz sowie der Tierzuchtgesetzgebung (z.B. Art. 3 BayTierZG) ist evident.

1.1 Vorkommen und Vererbung

Es finden sich bei verschiedenen Rinderrassen immer wieder anekdotische Berichte über das sporadische Vorkommen der Spinnengliedrigkeit. Der erste fundierte Bericht stammt von Rieck und Schade. Sie beschrieben mehrere Fälle, nachdem der Erbfehler in hessischen Rinderrassen in den 60er und 70er Jahren vermehrt auftrat (Rieck and Schade, 1975). Es wurden betroffene Kälber in allen 3 verbreiteten Rassen (Schwarzbunt 5, Rotbunt 3 und Fleckvieh 15 Fälle pathologisch abgesichert) gefunden. Aufgrund ihrer pathologisch-histologischen Untersuchungen, welche auch die Grundlage für die Definition des

Syndroms Spinnengliedrigkeit beim Rind gelegt haben, gingen die Autoren von einem einheitlichen Krankheitsbild aus und prägten den Begriff „Arachnomelie“. Beim Fleckvieh schätzten die Autoren die Allelfrequenz sehr niedrig (0,0024%). Alle 15 Fälle ließen sich beim Fleckvieh auf drei Bullen, die meisten auf den Bullen PIKASSO (#714) zurückführen und traten bei Vater-Tochter- und Halbgeschwisterpaarungen auf. Daher gingen Rieck und Schade von einem autosomal-rezessiven Erbgang aus. Seit 1974 bis 2005 sind beim Fleckvieh keine weiteren pathologisch abgesicherte Fälle beobachtet worden.

Beim Braunvieh wurde die Spinnengliedrigkeit hingegen durch die Verwendung von US-Stieren (von besonderer Bedeutung war EXPO in den 80-er Jahren) in der Europäischen Population verbreitet. Die ersten gesicherten Fälle aus den Jahren 1981 und '82 wurden in der Bayerischen Fleckviehpopulation von Brem und Kollegen beschrieben (Brem et al., 1984). In der Schweiz wurden die ersten Fälle aus den Jahren 1984 und 1985 von Schneeberger und Stricker (1985) beschrieben. Sie verwendeten die Abkürzung SAA (Syndrom der Arachnomelie und Arthrogrypose) für die Spinnengliedrigkeit. Die Häufigkeit wurde zu dieser Zeit auf 0,15% der Geburten und die Allelfrequenz in der Kuhpopulation mit 3,8% geschätzt (König et al., 1987). Es wurde ein Testprogramm („Testprogramm 1985“, König et al., 1987) zur Erkennung von Trägern etabliert. Die Häufigkeit der SAA ging in den folgenden Jahren insbesondere durch die Vermeidung ganzer Blutlinien stark zurück. Erst in den letzten Jahren treten wieder vermehrt Fälle auf (Testoni and Gentile, 2004).

Im Rahmen des systematischen Erbfehlermonitoring, welches in Bayern in Zusammenarbeit von Tierhaltern, dem LKV Bayern und dem Institut für Tierzucht der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft durchgeführt wird (Krogmeier et al., 2006), wurden in 2005 mehrere Verdachtsfälle von Spinnengliedrigkeit gemeldet. In Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Bayerischer Besamungsstationen (ABB) und dem Tiergesundheitsdienst Bayern e.V. (TGD) wurde das Monitoring um die Möglichkeit der pathologischen Untersuchung erweitert. Am TGD konnte die Spinnengliedrigkeit Ende 2005 in 13 Fällen pathologisch nachgewiesen werden. Da diese Kälber auf stark eingesetzte Bullen zurückgingen, musste von einer relativ weiten Verbreitung der Mutation in der Population ausgegangen werden. Ziel der Arbeiten war die zeitnahe Erarbeitung möglichst effizienter Kontrollmöglichkeiten für die Spinnengliedrigkeit beim Fleckvieh.

2 Material und Methoden

2.1 Erste Maßnahmen

Um die Ausbreitung der Mutation in der Population zu begrenzen, wurden nach Auftreten der ersten Fälle eine Reihe von Maßnahmen getroffen (Götz, 2005). U.a. wurde Bullen, bei deren Nachkommenschaft SPGL-betroffene Kälber (pathologisch abgesichert und mit gesicherter Abstammung) aufgetreten waren, die Besamungserlaubnis entzogen. Um die Meldung von Verdachtsfällen zu fördern, wurden außerdem Tierhalter und Tierärzte über die Spinnengliedrigkeit informiert.

2.2 Tiermaterial

Missgebildete Kälber mit Verdacht auf das Vorliegen der SPGL wurden dem Tiergesundheitsdienst Bayern e.V. (TGD) gemeldet und dort pathologisch untersucht. Das Vorliegen der Spinnengliedrigkeit wurde anhand der typischen pathologischen Veränderungen festgestellt. Die Kälber wurden je nach Ausprägung kategorisiert (0 = keine Anzeichen bis 3 = alle Leitmerkmale mittel- bis hochgradig ausgeprägt). Für alle Kälber wurde die Abstam-

mung durch die GeneControl GmbH überprüft. Die Stammbäume der betroffenen Kälber wurde aus der Datenbank der gemeinsamen Zuchtwertschätzung für das Fleckvieh generiert.

Für die Kartierung standen betroffene Kälber aus vier Halbgeschwisterfamilien zur Verfügung. Die 4 Väter der Halbgeschwisterfamilien waren ROMEL (DE 000911043667, Jahrgang: 1995), EMAIL (DE 000916160758, Jahrgang: 1997), LANDMANN (DE 000932630760, Jahrgang: 1999) (alle drei „Linie EGOL“) und NAAB (DE 000913353398, Jahrgang: 1997) („Linie REXON“). Die DNA wurde aus Gewebe, welches im Zuge der Sektion entnommen worden war, isoliert. Soweit möglich, wurden von den Müttern Blutproben gewonnen, aus denen DNA isoliert wurde. Von den Vätern wurde DNA aus Sperma isoliert, welches über die Besamungsorganisationen angefordert wurde.

2.3 Mikrosatelliten

Für den Gesamt-Genom-Screen (WGS) wurden 199 Mikrosatelliten eingesetzt, welche von Frau Dr. Christa Kühn (FBN-Dummerstorf) aus der aktualisierten genetischen USDA-Karte (Ihara et al., 2004) ausgewählt und zur Verfügung gestellt. Nach dem ersten Screen wurden gezielt weitere Mikrosatelliten etabliert. Diese wurden für die Absicherung der Kartierung durch weitere Mikrosatelliten auf BTA 6 und BTA 23 ergänzt. Die weiteren Marker wurden entweder ebenfalls aus der USDA-Karte gewählt, oder, wo dies nicht möglich war, anhand der Rindergenomsequenz (Build 2.1, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) neu abgeleitet.

2.4 Genotypisierung

Nach Etablierung der optimalen Reaktionsbedingungen konnten jeweils 2-8 Marker in 10 µl Multiplex-Reaktionen amplifiziert werden, wodurch eine hohe Effizienz der Genotypisierung gewährleistet werden konnte. Die Auftrennung und Analyse der Fragmente erfolgte auf einem ABI Prism 310 Genetic Analyzer. Die Fragmentgrößenbestimmung und der Export von Genotyp-Tabellen wurde mit der GeneMapper (V. 3.0) Software durchgeführt.

Die Genotypen wurden in eine Access-Datenbank importiert. Über SQL-Abfragen wurden dann Tabellen für die Auswertung der Daten in Bezug auf Widersprüche in den Genotypen (Fehlbestimmungen, Fehl Abstammungen, 0-Allele etc.) und für die Kopplungsanalyse generiert. Da die Mengen der Oligonukleotide für den WGS begrenzt waren und diese nach dem Lösen z.T. nur sehr begrenzt haltbar sind, wurden die Daten zeitnah analysiert und notwendige Nachtypisierungen sofort durchgeführt.

2.5 Kopplungsanalyse

Zwei-Punkt Kopplungsanalysen wurden zunächst mit dem FASTLINK-Programm (Cottingham et al., 1993; Schaffer et al., 1994), für die erweiterten Familien dann mit dem SuperMlink-Programm in der PC-Version (SUPERLINK, Version 1.5, Fishelson and Geiger, 2002) durchgeführt. Dabei wurde ein autosomal rezessiver Erbgang angenommen. Die Allelfrequenzen wurden mittels des Programms „recode“ (aus dem LINKAGE Programmpaket, Lathrop et al., 1984) aus den Daten der Founder geschätzt.

Mehrpunkt-Kopplungsanalysen wurden mit Superlink online (vers. 1.0), Option 2 durchgeführt.

3 Ergebnisse und Diskussion

Bereits durch die Stammbaumanalyse der ersten 19 Fälle konnte gezeigt werden, dass die Eltern von allen Kälbern, für die Informationen vorhanden waren, von einem gemeinsamen Vorfahren, SEMPER, abstammten. Da zudem die räumliche Verteilung Fälle in etwa dem Einsatzgebiet der Väter entsprach, liegt ein autosomal-rezessiver Erbgang nahe.

3.1 Erste Maßnahmen

Die Meldungen über Verdachtsfälle stiegen im Jahr 2006 nach der Publikation der ersten Berichte stark an, was auch eine wirksame Information der Tierhalter zur Problematik SPGL hinweist. Bei 134 in den Jahren 2005 und 2006 geborenen Kälbern wurde SPGL pathologisch festgestellt. Seit September 2007 bis Februar 08 wurden hingegen nur noch zwei SPGL-betroffene Kälber registriert. Dieser drastische Rückgang ist wesentlich auf die Wirksamkeit der ersten Maßnahmen, insbesondere die Vermeidung des Einsatzes von bekannten Trägern und Risikopaarungen, zurückzuführen.

3.2 Strategie der genetischen Kartierung

Die Preis für den Rückgang der SPGL-Fälle war allerdings der weitgehende Verzicht auf den Einsatz von Bullen aus wichtigen Linien, für die ein (50%iges) Trägerrisiko bestand. Um Nachkommen von bekannten Trägern kontrolliert wieder einsetzen zu können, ist ein Gentest das schlagkräftigste Instrument. Dazu ist die Lokalisierung des Gens im Genom Voraussetzung. Die Kartierung sollte mit den verfügbaren Mitteln möglichst zeitnah durchgeführt werden. Daher wurde im März 2006 mit der Kartierung begonnen, d.h. bevor genügend Fälle für eine signifikante Kopplungsanalyse verfügbar waren. In Simulationsstudien konnte aber gezeigt werden, dass das Material ausreichte, um Hinweise auf mögliche Kandidaten-Regionen zu bekommen bzw. Regionen auszuschließen. Es wurde daher in zwei Phasen, einem Gesamt-Genom-Screen (WGS) und anschließenden Absicherung der Position, kartiert.

3.3 Erste Kartierungsphase - WGS

Für den initialen WGS standen 19 betroffene Kälber aus den oben beschriebenen 4 Halbgeschwisterfamilien zur Verfügung, welche die pathologischen Merkmale der Arachnemie aufwiesen. Von den eingesetzten Mikrosatelliten waren letztlich 76% informativ.

Für Marker aus 3 chromosomalen Regionen ergaben sich positive lod scores über 1. Diese Regionen wurden als Kandidatenregionen angesehen und weiter untersucht.

3.4 Zweite Kartierungsphase – Etablierung der chromosomalen Lokalisation

Nach Abschluss der ersten Kartierungsphase stand Material von 24 weiteren betroffenen Kälbern (und 7 Müttern) von den gleichen Vätern zur Verfügung. Diese wurden mit Markern aus den drei Kandidatenregionen genotypisiert und eine Zwei-Punkt Kopplungsanalyse unter Einbeziehung aller genotypisierten Tiere durchgeführt. Während die lod scores für die Marker aus zwei der Regionen niedriger waren als beim initialen Screen, ergab sich für den dritten Marker ein maximaler lod score von deutlich über 3.

3.5 Entwicklung eines indirekten Gentests

Für einen indirekten Gentest wird die möglichst genaue Position des Genorts, ein umfassender Stammbaum, die ungefähre Allelfrequenz der SPGL-Mutation in der aktuellen Population und genetische Marker benötigt. Letztere sollen auf beiden Seiten und möglichst nahe am Genorts liegen. Weiterhin sollten sie sicher typisierbar und informativ sein.

Für die Absicherung der Kartierung wurde das Tiermaterial um die während der zweiten Kartierungsphase neu hinzugekommenen Fälle erweitert. Insgesamt standen 138 DNAs für die Typisierung zur Verfügung. 92 Proben stammten von betroffenen Kälbern, 41 von weiblichen Vorfahren und 5 von Bullen.

Für die Eingrenzung der genetischen Position und die Etablierung eines möglichst geeigneten Markersets für den indirekten Gentest wurden weitere Mikrosatelliten für die entsprechende Region etabliert. Durch eine Multipoint-Kopplungsanalyse mit den Genotypisierungsdaten von 13 Markern konnte der Arachnomelie-Genort bei einem lod score von weit über 10 auf etwa 5 cM eingegrenzt werden.

Die Marker für das endgültige SPGL-Testset wurden nach Lage der Marker, Qualität der Genotypisierungen und den Allelfrequenzen ausgewählt. Da die Mehrheit der ersten Gentests für Tiere mit dem Vater ROMEL erwartet wurde, sollten darüber hinaus die Marker für diesen Bullen heterozygot sein. Glücklicherweise stellte sich dabei heraus, dass einer der Marker sehr eng mit der Arachnomelie gekoppelt ist. In dem bisher vorliegenden Material konnte in der Nachkommenschaft des Bullen ROMEL keine Rekombination dieses Markers mit der Arachnomelie nachgewiesen werden.

Eine Absicherung der Testqualität wurde durch die Genotypisierung von Nachkommen, Müttern und Bullen aus der gezielten Anpaarung möglich. Bei zwei im Test als Träger diagnostizierten Bullen konnten retrospektiv insgesamt 12 gesunde und 3 betroffene Kälber genotypisiert werden. Die betroffenen Kälber hatten in allen Fällen von beiden Eltern die mit der Arachnomelie gekoppelten Allele geerbt, die gesunden Kälber hingegen in keinem Fall.

Für alle Marker wurden die Allelfrequenzen, welche für die Berechnung der Trägerwahrscheinlichkeit benötigt werden, anhand von möglichst unverwandten Rindern bestimmt. Daraus wurde der PIC, die erwartete Heterozygotie und die allelische Diversität berechnet.

Für einen indirekten Gentest ist das Vorliegen zuverlässiger Abstammungsinformationen Voraussetzung. Für die betroffene Kälber wurde eine Pedigreedatei über acht Generationen aus der Datenbank für die gemeinsame Zuchtwertschätzung extrahiert. Die Genotypisierungsdaten wurden über die ISO-Nummern mit den Pedigreedaten verknüpft.

Die Träger-Frequenz für die SPGL in der aktuellen Kuhpopulation wurde anhand der Genanteile der bekannten und abgeleiteten Träger in der gesamten lebenden Kuhpopulation geschätzt.

Die notwendigen Daten für den indirekten Gentests wurden in elektronischer Form verfügbar gemacht. Tabellen mit den Informationen zu Markern (Oligonukleotidsequenzen, Allelfrequenzen, die für die Längenbestimmung verwendeten Kategorien), der geschätzten Frequenz der Arachnomeliemutation, dem vollständigen Pedigree und den Genotypisierungsergebnissen wurden generiert und zusammen mit DNAs von Tieren mit bekannten Genotypen im Juni 2007 der Tierzuchtforschung e.V. übergeben.

4 Schlussfolgerungen

Ziel dieses Projekts war die möglichst zeitnahe Entwicklung eines praxistauglichen Gentests für die Spinnengliedrigkeit beim Fleckvieh. Dies konnte innerhalb eines guten Jahres erreicht werden. Dazu haben neben dem Institut für Tierzucht der LfL wesentlich die Kooperationspartner, namentlich die Tierzuchtforschung e.V., welche u.a. das Projekt finanziell unterstützt hat, Frau Dr. Kühn, welche u.a. die Mikrosatelliten für den WGS zur Verfügung gestellt hat, der TGD-Grub sowie die Besamungsstationen und Tierbesitzer, welche u.a. Material verfügbar gemacht haben, beigetragen. Inzwischen wurden bereits mehrere 100 Bullen getestet. Allein in den Geburtsjahrgängen '01-'03 für Bayern sind über 50 im Gentest als wahrscheinlich SPGL-frei getestete Bullen gelistet.

Literatur

- Brem, G., Wanke, R., Hondele, J., and Dahme, E. (1984). Zum Auftreten des Arachnomelie-Syndroms in der Brown-Swiss x Braunvieh Population Bayerns. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 97, 393-397.
- Cottingham, R. W., Jr., Idury, R. M., and Schaffer, A. A. (1993). Faster sequential genetic linkage computations. *Am J Hum Genet* 53, 252-263.
- Fishelson, M., and Geiger, D. (2002). Exact genetic linkage computations for general pedigrees. *Bioinformatics* 18 Suppl 1, 189-198.
- Götz, K.-U. (2005). Spinnengliedrigkeit (Arachnomelie) beim Fleckvieh.
- Ihara, N., Takasuga, A., Mizoshita, K., Takeda, H., Sugimoto, M., Mizoguchi, Y., Hirano, T., Itoh, T., Watanabe, T., Reed, K. M., et al. (2004). A comprehensive genetic map of the cattle genome based on 3802 microsatellites. *Genome Res* 14, 1987-1998.
- König, H., Galliard, C., Chavaz, J., Hunziker, F., and Tontis, A. (1987). Prüfung von Schweizer Braunvieh-bullen auf das vererbte Syndrom der Arachnomelie und Arthrogyrose (SAA) durch Untersuchung der Nachkommen im Fetalstadium. *Tierärztliche Umschau* 42, 692-697.
- Krogmeier, D., GÖTZ, K.-U., and Buitkamp, J. (2006). Indikatoren zur langfristigen Sicherung des Zuchtfortschritts in Nutztierpopulationen. *LfL-Schriftenreihe* 4, 45-54.
- Lathrop, G. M., Lalouel, J. M., Julier, C., and Ott, J. (1984). Strategies for multilocus linkage analysis in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81, 3443-3446.
- Rieck, G. W., and Schade, W. (1975). Die Arachnomelie (Spinnengliedrigkeit), ein neues erbliches letales Mißbildungssyndrom des Rindes. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 82, 342-347.
- Schaffer, A. A., Gupta, S. K., Shriram, K., and Cottingham, R. W., Jr. (1994). Avoiding recomputation in linkage analysis. *Hum Hered* 44, 225-237.
- Schneeberger, M., and Stricker, C. (1985). Züchterische Aspekte der Spinnengliedrigkeit. *KB-Mitteilungen, Schweiz* 3.
- Testoni, S., and Gentile, A. (2004). Arachnomelia in four Italian brown calves. *Vet Rec* 155, 372.

Monitoring von Missbildungen und Erbfehlern in Bayern

B. Luntz

Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (LfL), Institut für Tierzucht

Zusammenfassung

Die Erfassung von Missbildungen und Erbfehlern erfolgt in Bayern als Gemeinschaftsprojekt von Tierzuchtverwaltung, LKV und Tiergesundheitsdienst. Diese Verzahnung bringt eine höchstmögliche Transparenz des Geschehens und läßt eine rasche Reaktion bei eventuellen Fehlentwicklungen oder bei der Erkennung neuer Erbfehler zu. Die Bekämpfung von Erbfehlern kann somit nur als verpflichtende Gemeinschaftsaufgabe Erfolg versprechen und muss dabei über die gesamte Rassenpopulation möglichst einheitlich erfolgen. Am Beispiel der Arachnomelie, welche die Fleckviehzucht vor die größte Herausforderungen der letzten Jahre gestellt hat, wurde länderübergreifend durch eine einheitliche Bekämpfungsstrategie der schnellstmögliche Erfolg erzielt.

1 Einleitung

Missbildungen und Erbfehler bei landwirtschaftlichen Nutztieren führen nicht nur zu wirtschaftlichen Schäden, sondern verursachen auch meist Leiden und Schmerzen. Es liegt deshalb schon in der ethischen Verantwortung, Anomalien zu erfassen und wenn möglich, durch züchterische Maßnahmen nachhaltig zu vermeiden. In der Neufassung des bayerischen Tierzuchtgesetzes ist die Meldung von Erbfehlern aufgenommen worden und stellt für Tierhalter und Besamungsorganisationen eine verpflichtende Aufgabe dar.

Wirtschaftlich gesehen entstehen zum einen direkte Kosten durch die Schädigungen am Tier selbst, aber auch indirekt durch Beschränkungen in den züchterischen Maßnahmen und vermindertem Zuchtfortschritt. Nicht zu unterschätzen sind auch eventuelle Image-schäden für die Rasse.

2 Datenerfassung und Meldung in Bayern

Bereits 2002 wurde in Bayern ein landesweites Erfassungssystem erarbeitet, an dem Staat und LKV als gemeinsame Projektpartner beteiligt waren. Nachdem zunächst nur eine Groberfassung der betroffenen Körperregionen erfolgte, wurde das Erfassungsblatt 2004 dahingehend erweitert, dass bereits über die Diagnose Tierarzt bzw. Landwirt eine möglichst genaue Angabe zur Missbildung erfolgen konnte. Die Meldungen werden vom LKV in der RDV-Datenbank den Besamungsvätern der Kälber zugeordnet. In nachfolgender Grafik ist die Zahl der über den Leistungsoberprüfer erfolgten Meldungen angegeben.

Wichtig ist eine laufende Sensibilisierung der Betriebe, um ein Nachlassen der Meldemoral zu vermeiden.

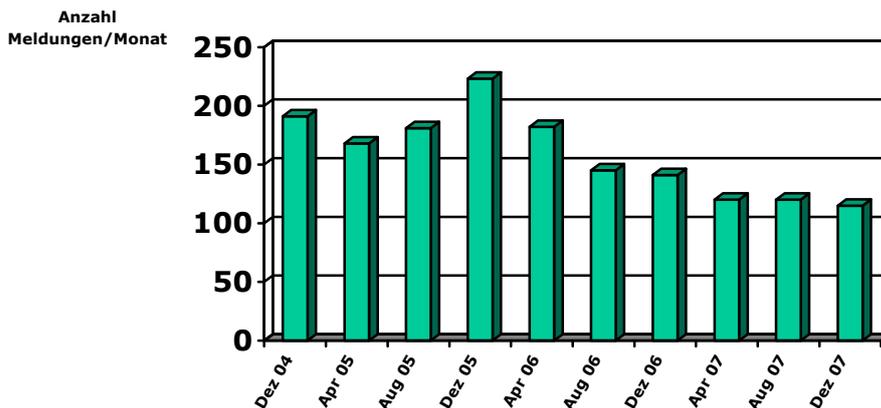


Abb 1: Anzahl der monatlichen Meldungen, die durch das LKV erfasst wurden

Die bislang erfassten Meldungen verteilen sich bei den Rassen Fleckvieh und Braunvieh über die einzelnen Körperregionen wie folgt:

Tab 1: Aufteilung der Missbildungen nach Körperregionen

	Fleckvieh	Braunvieh
Kopf	27 %	41 %
Körper	30 %	25 %
Beine	43 %	34 %

3 Diagnoseprojekt des TGD-Bayern

Mit der Einführung des neuen Erfassungsbogens wurde gleichzeitig ein Projekt zur Diagnosefeststellung von missgebildeten, totgeborenen Kälbern gestartet, welches federführend vom Tiergesundheitsdienst (TGD) in Grub betreut wird. Die Tiere werden nach Anmeldung beim Landwirt abgeholt und einer pathologisch-anatomischen, ggf. auch histologischen Untersuchung zugeführt. Es ist dabei von großer Bedeutung, dass eine fachmännische Diagnose für die vorliegende Abnormität gestellt wird, da es sonst zu folgenschweren Falschaussagen kommen kann. Seit dem Projektstart im November 2004 sind 903 Kälber aus ganz Bayern untersucht worden. Ein Blick auf die regionale Verteilung zeigt, dass sich das Verfahren in allen Regierungsbezirken gut eingeführt hat und weitestgehend mit dem Anteil der MLP-Kühe korrespondiert .

Tab 2: Anteil der untersuchten Kälber nach Regierungsbezirken

Reg.Bez.	IST-%	SOLL-%
Unterfranken	3,0	2
Schwaben	6,6	8
Oberpfalz	14,6	15
Oberfranken	10,4	12
Oberbayern	30,4	37
Niederbayern	23,8	13
Mittelfranken	11,3	13

Aus den Untersuchungen liegen auch Diagnosen von krankhaften Veränderungen vor, die nicht im Rahmen des Erfassungsbogens festgehalten werden. Es zeigt sich, dass bei den totgeborenen Kälbern doch eine beträchtliche Zahl an Organschädigungen vorliegt, welche bei visueller Diagnose nicht erkennbar sind. Hierbei sind vor allem Schädigungen der Lunge und Leber mit ca. 25 % am häufigsten betroffen.

Neben Missbildungen treten auch verschiedene Erreger als Ursache für Tod oder Abort der Kälber auf. Alle Aborte werden auf die üblichen Erreger untersucht, wobei vor allem Neospora Canium und BVD/MD Infektionen eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen.

Nachdem der Diagnosebericht vorliegt, wird der Landwirt schriftlich informiert. Das Verfahren wird vom Freistaat Bayern, der bayerischen Tierseuchenkasse und den Besamungsstationen finanziert. Von allen abnormen Kälbern werden Gewebeproben gesammelt, um bei Bedarf in weiterführenden Projekten mögliche genetische Ursachen festzustellen.

4 Aktueller Stand der Arachnomelie bei Fleckvieh

Als eine der wesentlichen Erkenntnisse aus dem TGD-Projekt kann die Entdeckung der Arachnomelie beim Fleckvieh angesehen werden. Im Dezember 2005 konnte anhand von 12 Fällen eine gesicherte Diagnose gestellt werden, welche auf die Bullen Raxon und Egel zurückzuführen waren. Als gemeinsamer Vorfahre kommt Semper in Betracht, der in den 60er- Jahren im Einsatz war. Nach einer Vereinbarung mit den Besamungsstationen werden alle Bullen mit befallenen Nachkommen sofort aus dem Besamungseinsatz genommen. Die Fleckviehzucht in Österreich hat dabei im Schulterschluss mit Bayern die Maßnahmen zur Bekämpfung des neuen Erbdefektes übernommen. Mit Stand vom 01. April 2008 sind 167 Kälber von 41 verschiedenen Vätern diagnostiziert. Über den seit 01. Juli 2007 angebotenen Markertest bei GeneControl GmbH wurden bisher 751 Anträge eingereicht. Die Kennzeichnung erfolgt ab einer Untersuchungssicherheit von 90 % und wird nach internationalen Vorgaben in die Datenbank eingegeben.

Alle Bullen mit befallenen Nachkommen werden im Internet veröffentlicht. Sogenannte sachlogische Anlageträger, d.h. Vorfahren von Tieren mit positivem Markertestergebnis und Anschluss an die bekannten Linien Raxon bzw. Egel, werden auf der männlichen Sei-

te ebenfalls gekennzeichnet. Ein Verfahren zur Übernahme dieser Praxis für die weiblichen Vorfahren wird z. Zt. diskutiert und bedarf einer rechtlichen Abklärung.

Literatur

Casanova, L. (2004): Erbfehler und Erbfehlerdatenbank beim Braunvieh. Bruna 2004

Werner, M. (2007): Auswertungen von Untersuchungsbefunden des Kälbermonitoring. Semesterarbeit im Rahmen des fachpraktischen Semesters der FH Weihenstephan

Krogmeier, D., Götz, K.-U., Duda, J. (2004): Umgang mit Missbildungen in der Rinderzucht

Zentrale Arbeitsgemeinschaft österreichischer Rinderzüchter (2003): Erbfehler und Erbhygiene beim Rind. Seminar des genetischen Ausschusses der ZAR

Meier N. , Luntz B. , Buitkamp J. (2007): Den Ursachen auf der Spur. Mitteilungsblatt des Milchprüfringes. S. 24 – 27

Luntz B. (2005): Aktuelle Situation der Anomalienerfassung. Vortrag bei der ABB Tagung

Zum Verständnis des bovinen SMA-Markertests

M. Förster

Lehrstuhl für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre der LMU München

Zusammenfassung

Die bovine Spinale Muskelatrophie (SMA) ist das phänotypische Merkmal, das züchterisch berücksichtigt werden soll. Es handelt sich um einen monogenen rezessiven Erbfehler (Einzelgenmerkmal), der autosomal vererbt wird. Dieser Erbfehler verursacht einen Abbau und Verlust der Motorneuronen und führt so zu einer fortschreitenden Muskelerweichung und einem neurogenen Muskelschwund (Atrophie). Kälber sterben daran in den ersten Lebenswochen. Nur durch die exakte neuropathologische Untersuchung kann das tatsächliche Vorliegen einer SMA als Todesursache für dieses Kälbersterben belegt werden. Um Verwechslungen mit anderen Ursachen für Kälbersterblichkeiten auszuschließen, sind diese neuropathologischen Untersuchungen als genaue Erfassungen des Phänotyps SMA unentbehrlich. Mit diesen Bemerkungen soll die große Bedeutung der Notwendigkeit einer exakten Phänotypisierung (herkömmliche Leistungserfassung) gerade auch bei jeder Form der Markerselektion herausgestellt werden.

1 Prinzipien der DNA-Markertests

Mit gentechnischen Methoden ist es heute sehr gut möglich, die verschiedensten DNA-Varianten eines Tieres präzise zu erfassen. Solche DNA-Varianten eignen sich als DNA-Marker für die Selektion besser als phänotypische Merkmale, die immer von der Genexpression (Gewebetyp, Alter, Geschlecht, Umwelt) abhängig sind. Allerdings ist immer nur die vergleichsweise geringe Zahl von Züchtern an den tatsächlichen DNA-Varianten (Genetik) der Tiere interessiert. Den eigentlichen Verbraucher interessieren dagegen immer nur phänotypische Merkmale (Fleisch, Milch und Eier, Tiergesundheit, Exterieur und Interieur von Tieren usw.). Die Leistungsfähigkeit jeder Markergestützten Selektion (MAS) hängt davon ab, welche spezifischen Assoziationen (Beziehungen) zwischen einzelnen Allelen oder deren Kombinationen (Haplotypen) auf einem bestimmten Chromosomenabschnitt mit spezifischen Phänotypwerten im bestehen. Bei starken Assoziationen zwischen spezifischen Phänotypwerten und bestimmten Marker-DNA-Varianten sind letztere die tatsächlichen Selektionsmerkmale.

Es hängt von der Qualität der DNA-Marker ab, wie gut sie sich als Selektionsmerkmale eignen. In der Vergangenheit spielten hochvariable Repeatsequenzen (Wiederholungssequenzen: Mikrosatelliten) eine sehr große Rolle, weil sie mit ihren großen Allelzahlen hochinformativ sind. Vereinzelt spielten aber auch biallele DNA-Marker als RFLP schon eine große Rolle. Die neue Chiptechnologie mit ihrem massenhaften Einsatz von biallelen Markern oder SNP's bietet voraussichtlich noch bessere Selektionsmöglichkeiten. Immer wird vorausgesetzt, dass erfolgreiche Assoziationsbeziehungen zwischen Marker-DNA-Varianten oder deren Kombinationen (Haplotypen) und phänotypischen Merkmalswerten in entsprechenden Studien gesichert werden konnten.

Von der Assoziationsbeziehung zwischen DNA-Variante und phänotypischem Wert hängt die Qualität eines Markerselektionssystems ab. Am Beispiel des Gentests für den monogenen Erbfehler SMA lässt sich dies gut verdeutlichen. Die beste DNA-Testmöglichkeit liegt dann vor, wenn eine ursächliche Genvariante für einen spezifischen phänotypischen Merkmalseffekt identifiziert ist. Für SMA, was dies eine Genmutation mit einem Basenaustausch von G mit A wodurch sich die Aminosäuresequenz des FVT1-Genes auf Chromosom BTA 24 von Ala-175-Thr verändert hat. Durch dieses mutierte Gen wird der Glycosphingolipid-Metabolismus grundlegend gestört (Krebs, Medugorac u. a. 2007). Diese Mutation kann mit einem direkten Gentest präzise am Einzeltier erfasst werden und führt bei ordnungsgemäßer Testdurchführung immer zu einem eindeutigen Ergebnis.

Im Falle SMA war dies die 3. Testversion. Ein derartiger direkter Gentest ist immer nur das Endergebnis einer meist mehr als weniger langen und aufwendigen Untersuchung. Häufig gibt es aber schon vorher ausreichend gute Selektionsmöglichkeiten mit Markern. Dies ist immer dann der Fall, wenn über Assoziations- und Kopplungsanalyse zum eigentlichen noch unbekanntem Genort eng benachbarte DNA-Marker (Kopplungsmarker) gefunden werden konnten. Die Qualität solcher DNA-Marker-Tests hängt von der Anzahl informativer Kopplungsmarker und ihrer Kopplungsnähe zum vermuteten ursächlichen Genort ab. Entscheidend ist also die Crossing-Over-Wahrscheinlichkeit und ihre Erfassbarkeit zwischen analysierten Markern und eigentlichem Genort. Je mehr Marker möglichst eng um den vermuteten Genort herum gruppiert sind und präzise erfasst werden können, desto sicherer ist das Testergebnis. In solchen Fällen spricht man von indirekten Gentests. Für die SMA hatten wir eine 1. Testversion mit drei Markern auf nur einer Seite des Genortes, und erst mit der 2. Testversion konnten wir mit je zwei Markern zu beiden Seiten des fraglichen Genortes arbeiten. Die Testsicherheiten stiegen damit von anfänglich ca. 90-92 % auf 96-98 % und schließlich heute auf praktisch 100 %. Alle indirekten Gentests benötigen umfassende Pedigreeinformationen über Markergenotypen und Leistungseigenschaften (hier Erbfehlerstatus) möglichst vieler Ahnen hat. Dies ist ganz schnell eine Frage umfassender und gut operabler großer Datenbanken – schon bei monogenen Merkmalen.

2 Selektionskriterien

Wenn schon der Aufwand einer DNA-Analyse gemacht wird, muss auch klar sein, wie wirklich selektiert wird. Man könnte meinen, jedes Defektallel für einen Erbfehler ist ein absolutes und unabhängiges Selektionsmerkmal. Das hieße, jeder Anlagetragender (also ein gesunder Heterozygoter!) wird von der Zucht ausgeschlossen und Merkmalsträger, sofern sie überhaupt überleben, ohnedies. Züchterisch ist dies keineswegs immer sinnvoll und notwendig. Wovon hängt dies ab?

Entscheidend für Selektionsmaßnahmen sind natürlich die Testsicherheiten. Zumindest für jeden indirekten Gentest, also für jede Marker-Merkmal-Assoziation, sind die minimalen Testsicherheiten festzulegen. Bei unserem indirekten SMA-Tests waren dies 85 % Testsicherheit als Voraussetzung der Verwendung (Bekanntgabe) der Testergebnisse in jedem Einzelfall. Reicht dies aus, um bei positivem Testergebnis ein Tier von der Zucht auszuschließen? Was ist, wenn bei einem überragenden jungen Prüfstier aus einer auch sonst interessanten und nicht so stark verbreiteten Zuchtlinie das Vorhandensein eines Erbfehlerdefektgenes festgestellt wird? Ist es besser, auch ihn von der Zucht auszuschließen oder kontrolliert einzusetzen? Schließlich wird er im Durchschnitt nur an jeden zweiten seiner Nachkommen das Defektallel weitervererben. Wäre es sinnvoll und notwendig, Erbfehler-

testergebnisse in Selektionsindizes zu berücksichtigen? All dies sind Fragen von züchterischer Bedeutung, schon bei der doch einfachen erblichen Situation des monogenen Erbfehlers SMA. Alle diese Fragen werden uns bei der genomischen Selektion mit viel größerer Mächtigkeit begegnen. Es gilt, weitere Fragen zu stellen und rechtzeitig die richtigen Antworten zu finden.

Die züchterisch sinnvolle Nutzung eines einfacher Erbfehlertests, wie der SMA-Test einer ist, ist ein geeignetes Lernbeispiel für die richtige Umsetzung der markergestützten und der genomischen Selektion.

Genomische Selektion – Eine Einführung

Sven König und Eduardo Pimentel

Institut für Tierzucht und Haustiergenetik, Universität Göttingen

Zusammenfassung

Der vorliegende Beitrag gibt einen grundlegenden Überblick des aktuell in Wissenschaft und Praxis weit diskutierten Verfahrens der genomischen Selektion. Hauptaugenmerk hierbei richtet sich auf die Genauigkeit der Schätzung genomischer Zuchtwerte ohne Berücksichtigung von Verwandteninformation und auf die Implementierung der genomischen Selektion in Zuchtprogramme beim Milchrind. Beide Punkte wurden im vorliegenden Beitrag mittels eigener wissenschaftlicher Berechnungen analysiert. Anhand der Ergebnisse wird deutlich, dass Genauigkeiten genomischer Zuchtwerte über 0,80 in einem BLUP-basierten Ansatz oder mittels Ridge-Regression-Methodik möglich sind. Darauf aufbauende Modellkalkulationen auf Basis der Struktur eines Holsteinzuchtprogramms in Deutschland (Populationsgröße von 100000 Kühen, 50 Testbullen pro Jahr) zeigten, dass eine konsequente Umsetzung der genombasierten Selektion zu einer Vervielfältigung des diskontierten Züchtungsgewinns unter optimalen Umständen bis hin zum Faktor 2,76 führen kann.

1 Einleitung

In der Tierzucht hat die markergestützte Selektion die in sie gesetzten hohen Anforderungen bislang kaum erfüllen können. In allen Tierarten beruht der Zuchtfortschritt nach wie vor auf den klassischen Methoden der Zuchtwertschätzung auf der Basis von Leistungsprüfungsdaten. Molekulargenetische Informationen werden bislang nur punktuell genutzt. Allerdings kündigt sich ein Paradigmenwechsel an: der Ansatz der „genomischen Selektion“ könnte sowohl die Methoden der Zuchtwertschätzung (Meuwissen et al., 2001) revolutionieren, als auch zu ganz neuen Strukturen von Zuchtprogrammen (Schaeffer, 2006) führen.

Genombasierte Selektionsverfahren sind möglich auf Grund der Verfügbarkeit so genannter SNP (gesprochen Snip, steht für Single Nucleotide Polymorphisms) Marker. Diese sind im Genom sehr häufig und können kostengünstig in großer Zahl auf so genannten SNP-Chips typisiert werden können. Der eigentliche Grundgedanke der genombasierten Selektion ist Folgender: Man kann sich das Genom eines Tieres als Aneinanderreihung von kleinen Chromosomensegmenten, so genannten Haplotypen, vorstellen, also dass z.B. die 3 Milliarden Basenpaare des Gesamtgenoms in 3000 Haplotypen unterteilt werden, die jeweils eine Million Basenpaare umfassen. Jeder Haplotyp kommt in mehreren Varianten in der Population vor, die mittels der SNP-Marker eindeutig gekennzeichnet sind. Bezogen auf ein Leistungs- oder funktionales Merkmal ist unter dem üblichen genetischen Modell zu erwarten, dass einige wenige Haplotypen Gene mit großen Effekten tragen, eine größere Anzahl von Haplotypen Gene mit kleinen Effekten beherbergen, und die allermeisten Haplotypen keinen Effekt auf das Leistungsmerkmal haben. Anhand geeigneter

Daten können diese Haplotypeneffekte (oder auch Effekte einzelner SNP) in bestehenden Population geschätzt werden. Der geschätzte Zuchtwert eines Tieres ist dann die Summe der geschätzten Effekte aller Haplotypen, die das Tier trägt. Erzeugt man nun einen Nachkommen, so kann auf der Basis einer SNP-Typisierung bestimmt werden, welche Haplotypen dieses Tier trägt. Wieder ist der geschätzte Zuchtwert des Nachkommen die Summe der Effekte aller seiner Haplotypen, wobei die Schätzwerte auf Leistungsdaten der Eltern- generation basieren. Der geschätzte „genomische Zuchtwert“ ist somit sofort verfügbar, wenn das Tier seine genetische Identität erlangt hat, also z.B. auch schon für Embryonen. Das bedeutet auch eine Abkehr von der bisherigen Pedigree-basierten Zuchtwertschätzung (BLUP-Tiermodell) hin zu einem Haplotypen-basierten BLUP-Ansatz, wobei Verwandteninformationen eine viel geringere Rolle spielen.

Die vorliegende Studie verfolgt somit, basierend auf den Ergebnissen zweier aktueller Arbeiten, zwei Ziele: Zum einen die Evaluierung genetisch-statistischer Verfahren zur möglichst genauen Schätzung genomischer Zuchtwerte (Pimentel et al., 2008), zum anderen die ökonomische Evaluierung genombasierter Zuchtprogramme im Vergleich zu einem konventionellen Nachkommenprüfsystem (König et al., 2008).

2 Material und Methoden

2.1 Schätzen von SNP-Effekten

Ein für den XII QTL-MAS Workshop in Uppsala simulierter Datensatz (<http://www.computationalgenetics.se/QTLMAS08/QTLMAS>), bestehend aus einer Population von 5865 Tieren, wurde verwendet, um mittels verschiedener methodischer Ansätze SNP-Effekte zu schätzen. Von 4665 typisierten Tieren der ersten vier Generationen standen somit neben den Phänotypen auch die Genotypen von 6000 SNP-Loci zur Verfügung. 3165 Tiere der ersten drei Generationen wurden zur Schätzung der SNP-Effekte verwendet (= „estimation group“). Für die 1500 Tiere in Generation 4 (= „validation group“) wurden, basierend auf dem Schätzwert eines jeden SNP-Genotyps, genomische Zuchtwerte berechnet. Die Korrelation zwischen genomischem Zuchtwert (GZW) und „konventionell“ geschätzten BLUP-Zuchtwerten (ZW) wurde als Maßzahl für die Genauigkeit der einzelnen SNP-Schätzmethoden definiert. Das folgende multiple lineare Regressionsmodell kam für die Schätzung der SNP-Effekte zur Anwendung:

$$y_i = \mu + \sum_{j=1}^p x_{ij} b_j + e_i$$

mit y_i = Zuchtwert des i -ten Tieres, μ = allgemeiner Mittelwert; x_{ij} = Indikatorvariable des j -ten SNP-Genotyp des i -ten Tieres; b_j = Regressionskoeffizient des j -ten SNP-Genotyps, p = Anzahl der SNP; e_i = zufälliger Restfehler. Die Koeffizienten von x_{ij} waren -1 für den Genotyp A_1A_1 , 0 für den Genotyp A_1A_2 und +1 für den Genotyp A_2A_2 . Da in der Regel die Anzahl der SNPs größer ist als die Anzahl der typisierten Tiere führen herkömmliche Least-Squares-Schätzmethoden zu ungenauen Ergebnissen (Meuwissen et al., 2001). Deshalb ist der Effekt des SNP-Genotyps als zufälliger Effekt zu modellieren. Eine weitere, in dieser Studie untersuchte Alternative für derartige Problemstellungen, ist die Anwendung von „Ridge Regression = RR“ (Hoerl, 1962). Hierbei ist zum Verständnis der angewendeten Methoden von folgendem Grundgleichungssystem in Matrixschreibweise auszugehen:

$$\begin{bmatrix} t'Wt & t'WX \\ X'Wt & X'WX + \Phi \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu \\ b \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} t'Wy \\ X'Wy \end{bmatrix}$$

t ist ein Vektor mit “1“ in der Dimension der Anzahl typisierter Tiere, W ist eine Diagonalmatrix mit w_{ii} = Genauigkeit des geschätzten Zuchtwerts für das i -te Tier und Φ ist eine quadratische Matrix entsprechend der Größe der Anzahl. Die vier hier in dieser Studie durchgeführten Methodenvergleiche fokussierten auf unterschiedliche Definition von Φ :

BLUP 1: $\Phi = I$

Diese Methode impliziert gleiche Varianzen für alle SNP und ein Verhältnis der Restvarianz zur SNP-Varianz von $\lambda = 1$.

BLUP 1: $\Phi = I\lambda$

Auch hier gelten gleiche Varianzverhältnisse für alle SNP, allerdings mit $\lambda = \sigma_e^2 / \sigma_{SNP}^2$. Die Restvarianz σ_e^2 wurde zuvor mittels VCE im Tiermodell geschätzt.

RR 1: $\Phi = \text{diag}(\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_p)$ und $\phi_i = \theta \frac{VIF_i}{\max(VIF)}$

Zur Berechnung von VIF_i und ϕ_i für jeden SNP i sei auf die Arbeit von Roso et al. (2005) verwiesen. Wesentlicher Unterschied dieser RR-Methode zu BLUP ist, dass durch kontinuierliche Parameteranpassung in verschiedenen Runden die Schätzer zum Aufbau von Φ verwendet werden, die die Korrelation zwischen GZW und ZW maximieren.

RR 2: $\Phi = \text{diag}(\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_p)$ und $\phi_i = \theta \frac{1}{\text{abs}(t_i)}$

Analog zu RR1, allerdings basiert die Optimierung von ϕ_i nun auf Werten der t-Statistik für die einzelnen SNP-Effekte.

2.2. Ökonomische Evaluierung genomischer Zuchtprogramme

Ein konventionelles Besamungszuchtprogramm (KZP) eines deutschen Holsteinzuchtverbandes für 50 Testbullen pro Jahr und ein genomisches Zuchtprogramm (GZP) für die gleiche Populationsgröße von 100.000 Kühen wurde mit dem Computerprogramm ZPLAN modelliert. Abb. 1 zeigt die generelle Struktur des GZP.

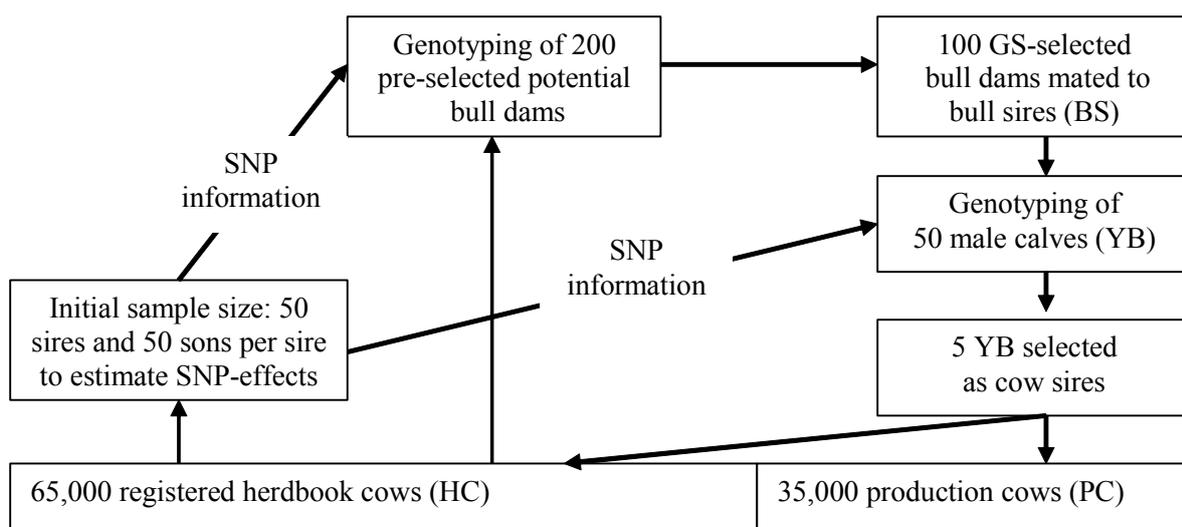


Abb. 1: Ein genomisches Zuchtprogramm für die Selektion von 5 Kuhvätern pro Jahr

Details für die Modellierung sowie die berücksichtigten Inputparameter (= biologische und technische Koeffizienten), Kostenstrukturen und Generierung der Genflußmatrix fin-

den sich bei König et al. (2008). Hauptkriterium zur ökonomischen Evaluierung verschiedener Varianten der Zuchtprogramme war der diskontierte Züchtungsgewinn, berechnet als Differenz von diskontierten Züchtungserträgen und diskontierten Züchtungskosten (fixe und variable Kosten). Züchtungsertrag gibt den diskontierten monetären Ertrag pro Kuh in der Population an, der infolge züchterischer Maßnahmen in der Zuchtstufe für den Zeitraum der Investitionsperiode (hier 15 Jahre) erwartet werden kann. Die Berechnung erfolgt durch Multiplikation des naturalen Zuchtfortschritts mit dem wirtschaftlichen Gewicht der im Zuchtziel zu berücksichtigenden Merkmale. Sowohl im KZP als auch in den verschiedenen Varianten des GZP wurde ein kombiniertes Zuchtziel mit einer Gewichtung von 50% auf Produktionsmerkmale und 50% auf funktionale Merkmale definiert.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Schätzen von SNP-Effekten

Die mit VCE geschätzte Restvarianz und additiv genetische Varianz resultierten in Schätzwerten von 3,23 und 1,36, so dass es sich um ein Merkmal mit moderater Heritabilität von 0,30 im simulierten Datensatz handelt. Die Korrelationen zwischen ZW und GZW lagen für alle angewendeten Methoden über 0,75 mit Vorteilen für die Ridge-Regression-Methodik, die unterschiedliche Varianzanteile für verschiedene SNP erlaubt. Auf Korrelationen ähnlicher Größenordnung zwischen GZW und wahren ZW kommen Meuwissen et al. (2001) und Xu (2003) unter der Anwendung von Bayes-Verfahren, was in der Methodik in enger Analogie zu Ridge-Regression zu sehen ist. Relativ „einfache“ Least-Square-Analysen führten dagegen wie schon bei Meuwissen et al. (2001) gezeigt zu Korrelationen im Bereich von 0,30. Dies impliziert eine Sicherheit der geschätzten Zuchtwerte von 0,09 und würde somit von der Praxis nicht akzeptiert werden.

Tab. 1: Korrelationen (r) zwischen genomischen Zuchtwerten (GZW) und „konventionellen“ BLUP-Zuchtwerten (ZW) für verschiedene Methoden zur Schätzung der SNP-Effekte

Schätzmethode	$r_{\text{GZW.ZW}} \pm \text{Standardfehler}$
BLUP 1	0.758 ± 0.011
BLUP 2	0.805 ± 0.009
RR1	0.808 ± 0.009
RR2	0.805 ± 0.009

Mittels der Methoden RR1 und RR2, die eine Variation für die Gewichtung einzelner SNPs im Mischmodellgleichungssystem erlauben, konnte sogar eine recht deutliche Abgrenzung einzelner SNP-Effekte nachgewiesen werden (Abb. 2). D.h. es gibt einige wenige SNPs, die einen deutlichen Effekt an der Merkmalsausprägung haben, während aber die Vielzahl unbedeutend kleine Effekte zum gesamten genomischen Zuchtwert beisteuert. Dass SNP-Effekte einer Gammaverteilung folgen, konnte auch Schaeffer (2007, unveröffentlichte Studie) deutlich nachweisen. Ob in der Nähe der SNP mit großen Effekten auf etwaige QTL geschlossen werden kann, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

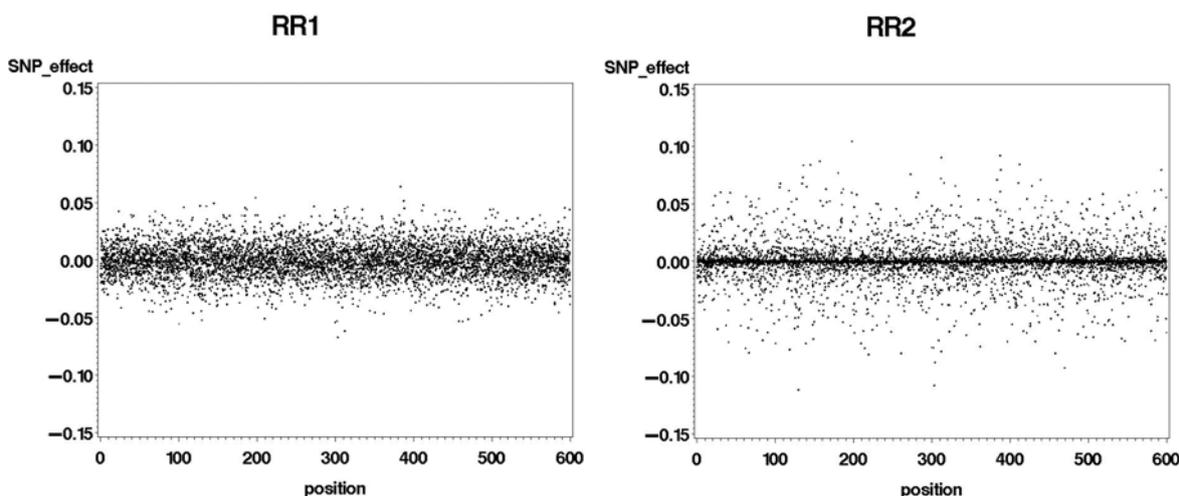


Abb. 2: SNP-Effekte, geschätzt mit Ridge-Regression für verschiedene Positionen auf dem Chromosom (in cM).

3.2 Ökonomische Evaluierung genomischer Zuchtprogramme

Abb. 3 zeigt den Vergleich im Züchtungsertrag, Züchtungskosten und Züchtungsgewinn für das KZP und zwei Versionen des GZP. In beiden Versionen des GZP, nämlich dem GZP-YB und den GZP-YB-T, werden 5 Kuhväter für den breiten Besamungseinsatz aus dem Pool von 50 typisierten Jungbullen (YB) nach GZW selektiert (wie in Abb. 1 erklärt). Allerdings erlaubt das genomische Zuchtprogramm GZP-YB-T eine Berücksichtigung des zu erwartenden unterschiedlichen Besamungsverhaltens in den landwirtschaftlichen Betrieben. Ein Teil der Milchviehalter wird erst dann typisierte Jungbullen einsetzen, wenn auch Informationen über deren Töchterleistungen vorliegen. Dieser Besamungsanteil wurde in der ZPLAN-Modellierung mit der Variable GZP-YB-T berücksichtigt.

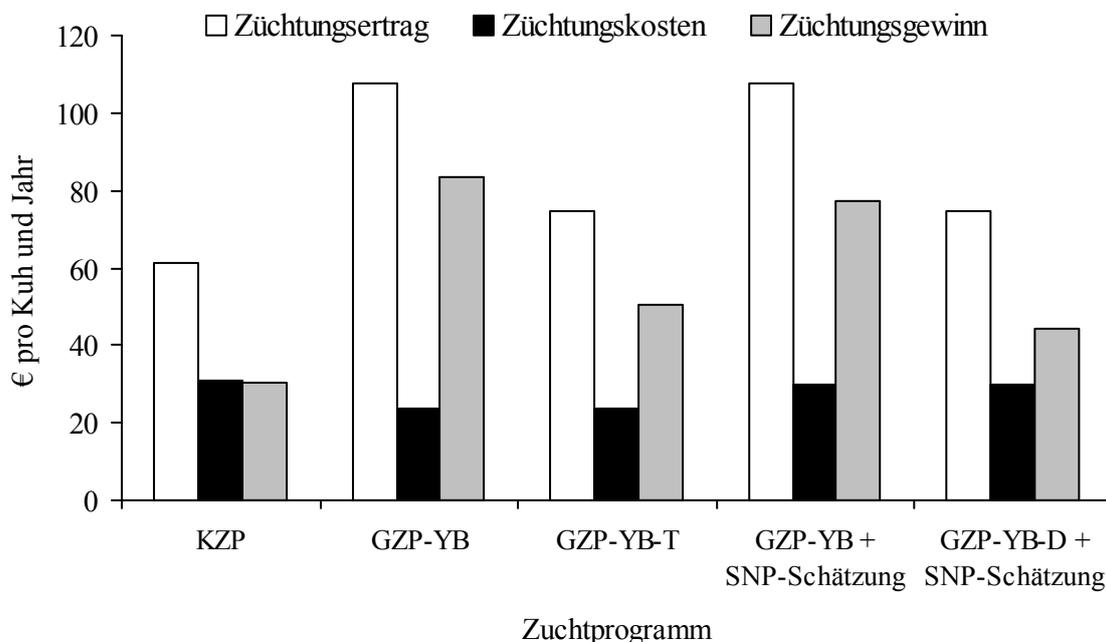


Abb. 3: Ökonomische Evaluierung konventioneller (KZP) und genomischer (GZP) Zuchtprogramme (Erklärungen im Text)

In Abb. 3 wurde für das GZP-YB-T unterstellt, dass 50 % aller Besamungen mit typisierten Jungbullen gemacht werden, die allerdings auch schon Töchter in der Produktion haben. Dies impliziert eine Verlängerung im Generationsintervall um 0,637 Jahre verglichen mit der konsequenten Umsetzung eines genomischen Zuchtprogramms wie in GZP-YB modelliert. Sowohl für das GZP-YB als auch das GZP-YB-T erfolgte eine weitere Untergruppierung: in beiden Varianten wurde untersucht, welchen Einfluss eine jährliche Neuschätzung der SNP-Effekte in der initialen Stichprobe von 2500 Bullen (50 Bullen und 50 Söhne je Bulle) auf die Ökonomie des Zuchtprogramms hat. Aber welche Variante des GZP auch immer betrachtet wird, der ökonomische Vorteil gegenüber dem KZP ist unstrittig. Der Züchtungsgewinn für die einzelnen Varianten des GZP vervielfältigt sich um den Faktor 1,46 (GZP-YB-T + SNP-Schätzung) bis hin zum Faktor 2,76 (GZP-YB). Die Kosteneinsparungen durch den vollständigen Verzicht auf das Nachkommenprüfsystem und die schnellere Generierung von Zuchtfortschritt durch Verkürzung des Generationsintervalls wiegt somit stärker als die Kosten für Typisierungen (Annahme hier: 250 € pro Tier). Für alle Varianten des GZP wurde eine Genauigkeit der genomischen Zuchtwertschätzung von 0,70 unterstellt, während für die Berechnung der Zuchtwerte im KZP alle verfügbaren Verwandtschaftsbeziehungen im BLUP-Tiermodell modelliert wurden.

4 Schlussfolgerungen

Das Potenzial zur Vervielfältigung des Züchtungsgewinns um den Faktor 2,7 sollte für eine Zuchtorganisation Anlass genug sein, sich intensiv mit dem Verfahren der genomischen Selektion auseinanderzusetzen. Dieser Ansatz unterscheidet sich grundlegend von bisherigen marker- oder gengestützten Selektionsmechanismen, da sämtliche SNP-Effekte (alle 50.000!) berücksichtigt werden und nicht mittels komplexer statistischer Verfahren nach einigen wenigen Genorten gesucht wird, die einen Großteil der Varianz des jeweiligen Merkmals erklären. Allerdings müssen an einer Bullenstichprobe in bestimmten Zeitabständen SNP-Effekte geschätzt werden. Hierfür sind Leistungsprüfungsergebnisse und sicher geschätzte Zuchtwerte unabdingbare Voraussetzungen, die somit auch einer weiteren Optimierung bedürfen.

Literatur

- Hoerl, A.E. (1962): Application of ridge analysis to regression problems. *Chem.Engineer Prog.* 58, 54-59.
- König, S., H. Simianer, und A. Willam. (2008): Economic evaluation of genomic breeding programs. *J. Dairy Sci.*, submitted.
- Meuwissen, T.H.E., B. Hayes und M.E. Goddard (2001): Prediction of total genetic value using genome wide dense marker maps, *Genetics*, 157, 1819-1829.
- Pimentel, E., S. König, F. Schenkel, und H. Simianer. (2008): Comparison of statistical procedures for estimating polygenic effects using dense genome-wide marker data. XII QTL-MAS Workshop, Uppsala, Sweden.
- Roso, V.M., F. Schenkel, and L.R. Schaeffer (2005): Estimation of genetic effects in the presence of multicollinearity in multibreed beef evaluation. *J. Anim. Sci.* 83, 1788-1800.
- Schaeffer, L.R. (2006): Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *J. Anim. Breed. Genetics* 123, 218-223.
- Xu, S. (2003): Estimating polygenic effects using markers of the entire genome. *Genetics* 163, 789-80.

Erste Erfahrungen und Ergebnisse mit dem Illumina Rinder-Chip

I. Medugorac¹, I. Russ²

¹Lehrstuhl für Tierzucht und Allgemeine Landwirtschaftslehre, Ludwig-Maximilians-Universität München, Veterinärstr. 13, D-80539 München

²Tierzuchtforschung e.V. München, Senator-Gerauer-Str. 23, D-85586 Grub

Zusammenfassung

Eine neuartige Technologie zur Hochdurchsatztypisierung beim Rind wurde seit Januar 2008 an bisher 611 Proben getestet. Die Proben entstammen acht Rinderrassen, die das breite Spektrum der Milch-, Fleisch- und Doppelnutzungsrassen repräsentieren. Erste Ergebnisse bestätigen eine hohe Zuverlässigkeit der erhalten Genotypen, was von großer Bedeutung für geplante Feinkarierung- und Assoziationsstudien ist. Dies wird durch die gefundenen hohen Wiederholungs- und Typisierungsraten bestätigt. Die bisher erhaltenen ca. 32 Millionen Genotypen ermöglichten einen ausreichenden Test der Plattform und stellen darüber hinaus eine solide Basis für weiterführende Studien dar.

1 Einleitung

Seit Dezember 2007 wird ein neuartiger Chip der Firma Illumina (San Diego, USA) für die Typisierung von diallelen Markergenen (SNP) beim Rind angeboten. Diese Technologie bietet die Möglichkeit der gleichzeitigen Typisierung von Zig-Tausenden Markern in ausgewählten Tieren, was im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren sehr niedrige Untersuchungskosten je Marker bedeutet. Dadurch werden genomweite Typisierungen beim Rind in zeitlicher und finanzieller Hinsicht praktikabel. Derzeit attraktive Anwendungen stellen die sogenannte „Genomische Selektion“ und genomweite Assoziationsstudien zur Erbfehlerbekämpfung dar. Genomische Selektion ist ein Selektionsverfahren, bei dem auf die herkömmliche Leistungsprüfung in der Rinderzucht teils verzichtet werden könnte, weil schon in einem sehr frühen Stadium aussagekräftige Zuchtwerte ohne phänotypische Basis ermittelt werden können (Meuwissen et al., 2001, Schaeffer, 2006). Der Tierzuchtforschung e.V. München hat die entsprechende Genotypisierungsplattform etabliert, erste Ergebnisse werden hier vorgestellt.

2 Material und Methode

2.1 Genomische DNA und Genotypisierung

Die genomische DNA wurde mit QIAamp DNA Mini Kits der Firma Qiagen präpariert und entsprechend der Empfehlung des Chip-Herstellers (Illumina) auf eine Konzentration von 50 ng/µl eingestellt. Vier Mikroliter der genomische DNA wurden für die Genotypisierung verwendet.

Das Gesamtprotokoll umfasst folgende Schritte:

- Amplifikation der genomischen DNA
- Fragmentierung der Produkte
- Hybridisierung an Zielsequenzen
- Extension der polymorphen Stelle
- Basenspezifische Färbung
- Scannen
- Genotypisieren

2.2 Tiere und Populationen

Um diese neue Plattform zur Genotypisierung von Rinder-SNPs zu testen und um konkrete Forschungsprojekte vorzubereiten, wurden bislang 611 Proben untersucht. Diese Proben stammen von Rindern aus 8 verschiedenen Rassen, die Mehrzahl entstammt der Fleckvieh-, Braunvieh- und Rotbuntenpopulation.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 BovineSNP50-Chip

Mit einem Chip werden gleichzeitig 12 Proben untersucht, mindestens 4 Chips sollten in einem Durchgang analysiert werden. Eine Einheit beinhaltet insgesamt 54001 Marker, die sich auf die 29 Autosomen sowie die Geschlechtchromosomen verteilen. Die Anzahl der Marker je Chromosom (BTA) variiert von 942 (BTA28) bis 3343 (BTA01). Es wurden nur 747 Marker dem relativ großen X-Chromosom zugeordnet, allerdings sind weitere 1672 Marker ohne Chromosomangabe (Chromosom 0) miteinbezogen. Die meisten Marker mit unbekanntem Chromosom sind X oder Y gekoppelt.

Zu insgesamt 2845 (5.3%) Markern gibt der Hersteller Kommentare über mögliche Genotypisierungsprobleme. Bei einem Großteil dieser Marker (2483, 87%) kann das Ergebnis durch einen Polymorphismus in der flankierenden Sequenz beeinträchtigt sein.

3.2 DNA

Für die Genotypisierung wurde genomische DNA aus Blut, Sperma, Gewebe und Haarwurzeln mit vergleichbaren Ergebnissen eingesetzt. Den größten Schwankungen in DNA-Konzentration und -Qualität waren solche aus Blutproben gewonnene unterworfen. Des Weiteren besteht bei Blutproben von Zwillingen die Gefahr eines möglichen Blutzellen-Chimärismus, welcher zu falschen Genotypen führen kann. Andererseits war DNA-Ausbeute aus Sperma und Muskelgewebe in der Regel mehr als ausreichend. Interessanterweise reichten im Regelfall bereits 15 Haarwurzeln für eine zweifache Chip-Typisierung aus.

3.3 Wiederholbarkeit

Von insgesamt 54001 Markern wurden 344 (0.64%) bereits bei der Genotypisierung wegen unscharfer Cluster ausgeschlossen. Somit wurden bei den unten angeführten Analysen 53657 Marker berücksichtigt. Von insgesamt 611 untersuchten Proben wurden verwertbare Ergebnisse bei 568 (93%) erhalten. Dabei wurden alle Proben mit einer Typisierungsra-

te (call rate) von größer 97 % als verwertbar betrachtet. Die durchschnittliche Typisierungsrate der verbleibenden 568 Proben betrug 98.92 %.

Um eine Wiederholbarkeit der Ergebnisse festzustellen, wurden sieben Proben zwei unabhängigen Genotypisierungen unterzogen. Dabei wurden bei sechs Replikaten vollständig übereinstimmende Genotypen beobachtet. Bei einem Replikat wurden 116 (0.22%) Konflikte beobachtet. Die Replikate mit 100%-igen Übereinstimmung wiesen eine hohe Typisierungsrate von durchschnittlich 99.3 % auf, während das Replikat mit den Wiederholungskonflikten eine deutlich niedrigere Typisierungsrate (97.8 %) zeigte. Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen der Qualität der erhaltenen Genotypen und der Typisierungsrate hin.

3.4 Abstammungskonflikte

Hier wurden für verschiedene Versuchsdesigns sowohl repräsentative Stichproben der Teilpopulationen mit möglichst unverwandten Tieren als auch familienstrukturiertes Probenmaterial gesammelt. Der größte Teil der miteinander verwandten Tiere stammte aus einer Fleckviehfamilie, einzelne Vater-Sohn-Paare aus den Rassen Rotbunte und Braunvieh. Es wurde bei insgesamt 149 Tieren eine Abstammungskontrolle möglich, dabei wurden bei 31 Tieren beide Elternteile und bei den restlichen 118 nur die Väter in die Überprüfung einbezogen.

Bei zwei Tieren wurde eine falsche Abstammung festgestellt. Diese beiden Abstammungen wurden mit 2868 (5.4%) bzw. 2704 (5.1%) Marker abgewiesen. Alle restlichen 147 Tiere wiesen im Durchschnitt 26 Abstammungskonflikte auf, ausgenommen von zwei Ausreißern mit jeweils 84 und 129 Abstammungskonflikten. In der Regel können bei Eltern-Nachkommen-Paaren zwischen 10 und 61 Marker zu Konflikten führen, obwohl die Abstammung korrekt ist. Es scheint hier nur ein geringer Zusammenhang mit der Typisierungsrate vorhanden zu sein ($r = 0.28$). Typisierungsrate und Abstammungskonflikte bei korrekter Abstammung dienen als Qualitätskriterien der Zuverlässigkeit der Genotypisierung. Alle hier beobachteten Abstammungskonflikte (3836) verteilen sich auf 507 Marker. Dabei waren 212 Marker durch ein, 69 durch zwei und 221 Marker durch drei und mehr Abstammungskonflikte vertreten. Marker die mehr als zwei Abstammungskonflikte zeigten, sowie Marker die ein bis zwei Abstammungskonflikte zeigten und durch Illumina als möglicherweise problematisch gekennzeichnet wurden (123), wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen.

3.5 Diversität

Zur Beurteilung der genetischen Informativität des Illumina BovineSNP50-Chip wurden Proben von unverwandten Tieren aus acht Rinderrassen bzw. Teilpopulationen gesammelt. Hier werden die vorläufigen Ergebnisse der drei, in Süddeutschland bedeutendsten Rinderrassen dargestellt, nämlich von Fleckvieh, Braunvieh und Rotbunten.

Es wurden repräsentative Proben von jeweils 42 Fleckvieh-, 89 Braunvieh- (davon 40 der alten Zuchttrichtung) und 48 Rotbunte-Tiere in die Untersuchung einbezogen. Dabei wurden 50915 autosomale Marker (Chromosom X und 0 ausgeschlossen), die keine Abstammungskonflikte zeigten sowie als auswertbar eingestuft wurden, berücksichtigt. Tabelle 1 fasst die wichtigsten Parameter für Diversität zusammen. Der höchste beobachtete (0.300) und erwartete (0.299) Heterozygotiegrad sowie der geringste Anteil monomorpher Marker (0.131) wird bei Rotbunte gefunden. Die niedrigste genetische Variabilität (0.270 bzw. 0.268) wird für das Braunvieh neuer Zuchttrichtung beobachtet.

Tab. 1: Parameter der genetischen Diversität für Braunvieh neuer Zuchttrichtung (BBV), alter Zuchttrichtung (OBV), Deutsches Fleckvieh (DFV) und Rotbunte (RH). Neben beobachteten und erwarteten Heterozygotiegrad (h) wurde auch der Überschuss an heterozygoten (HetExc) geschätzt.

Rasse	Anzahl der		Anteil der monomorphen Marker	h beob.	h erw.	HetExc
	Polymorphen Marker	Monomorphen Marker				
BBV	42414	8501	0.167	0,270	0,268	0,007
OBV	43058	7857	0.154	0,286	0,283	0,008
DFV	43372	7543	0.148	0,286	0,282	0,011
RH	44257	6658	0.131	0,300	0,299	0,003

Die vorläufigen Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Inzucht- und Homozygotiegrad sowie zwischen tatsächlichen und geschätzten Verwandtschaftsgrad basierend auf Marker- und Pedigreeanalysen werden präsentiert. Des Weiteren werden die Ergebnisse einer Analyse von möglichen rassenspezifischen Chromosomenregionen dargestellt.

4 Schlussfolgerungen

Erste Ergebnisse zeigen, dass die Technologie sehr arbeitsintensiv und nur sehr eingeschränkt automatisierbar ist. Der notwendige Arbeitsaufwand relativiert sich allerdings durch die gleichzeitige Typisierung von sehr vielen Genotypen. Aufgrund der Verpackungseinheit müssen jedoch mindestens 48 Tiere zeitgleich untersucht werden, was eine chargenweise Anwendung in der Praxis bedingt. Die Methode erwies sich als sehr robust wie die hohen Wiederholbarkeits- und Typisierungsraten demonstrieren.

Eine vorläufige Analyse der genetischen Variabilität bestätigt eine Eignung des Chips für die Anwendung in den bedeutendsten lokalen Rinderrassen.

Literatur

Meuwissen, T. H. E., B. J. Hayes, and M. E. Goddard. (2001): Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157:1819–1829.

Schaeffer, L.R. (2006): Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *J. Anim. Breed. Genet.* 123:218-223.

Österreichs Entwicklung einer genomischen Zuchtwertschätzung für Fleckvieh

Birgit Gredler¹, Christa Egger-Danner², Johann Sölkner¹

¹Universität für Bodenkultur Wien, Institut für Nutztierwissenschaften

²ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH, Wien

Zusammenfassung

Die Rinderzucht setzt derzeit weltweit sehr hohe Erwartungen in die genomische Selektion. Bei konsequenter Durchführung der genomischen Selektion können Züchtungskosten deutlich reduziert und der Zuchtfortschritt gesteigert werden. In vielen Ländern werden Projekte zur Entwicklung einer genombasierten Zuchtwertschätzung durchgeführt. In Österreich wurde in Kooperation der ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH, des Instituts für Nutztierwissenschaften (BOKU) und der AGÖF ein Projekt zur „Entwicklung einer genomischen Zuchtwertschätzung für Fleckvieh“ eingerichtet. Ziel ist die Entwicklung von Schätzformeln für genomische Zuchtwerte unter Anwendung verschiedener Methoden. Dazu werden etwa 1.100 Fleckviehtiere und etwa 200 Stiermütter für 50.000 SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) genotypisiert werden. Von der ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH soll schlussendlich routinemäßig die Schätzung genomischer Zuchtwerte angeboten werden.

1 Einleitung

Seit vielen Jahren wird an der züchterischen Nutzung molekularer Marker zur genaueren Beschreibung des Zuchtwertes eines Tieres intensiv gearbeitet. Marker Assisted Selection (MAS), welche die Einbeziehung von einzelnen Genen mit großer Wirkung (QTL - Quantitative trait locus) vorsieht, hat sich nicht durchgesetzt, da bislang die verfügbare Technologie routinemäßig lediglich die Genotypisierung von wenigen hundert Mikrosatelliten – Markern erlaubte und die Genotypisierungskosten noch relativ hoch sind. Derzeit sehr stark propagierte genetische Marker sind so genannte SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms). Die Entwicklung von Hochdurchsatzmethoden ermöglicht die kostengünstige Genotypisierung von etwa 50.000 SNPs je Tier. Diese Marker-Dichte hat die Möglichkeit der genomischen Selektion eröffnet. Dabei wird nicht mehr nach einzelnen Genen gesucht, sondern simultan die Information von vielen Markern (SNPs) genutzt, um den Zuchtwert eines Tieres zu schätzen. Meuwissen et al. (2001) demonstrierten in einer Simulationsstudie, dass dieser Ansatz sehr viel versprechend ist. Schaeffer (2006) zeigte in Modellrechnungen, dass mit der konsequenten Durchführung der genomischen Selektion mit einer Verdoppelung des Zuchtfortschritts bei Verringerung der Züchtungskosten um bis zu 90% gerechnet werden kann. Die Technologie der genomischen Selektion ist allerdings neu und bedarf noch ausführlicher Untersuchungen für die Umsetzung in die Routine. In einigen Ländern wurden Projekte zur genomischen Selektion begonnen (z.B. Legarra et al., 2007 und Raadsma et al., 2007). In Österreich wurde ebenfalls ein Projekt zur

Entwicklung einer genomischen Zuchtwertschätzung für Fleckvieh eingerichtet, das im Folgenden kurz beschrieben wird.

2 Projekt „Entwicklung einer genomischen Zuchtwertschätzung für Fleckvieh“

2.1 Organisation

Das Projekt „Entwicklung einer genomischen Zuchtwertschätzung für Fleckvieh“ wird in Kooperation der ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH, Wien, des Instituts für Nutztierwissenschaften der Universität für Bodenkultur Wien (BOKU) und der Arbeitsgemeinschaft österreichischer Fleckviehzüchter (AGÖF) durchgeführt. Die Finanzierung des Projektes erfolgt durch die Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft mbH, die AGÖF und die ZuchtData. Das Projekt wurde im März 2008 gestartet und die Projektdauer beträgt 3 Jahre. Für die Untersuchungen werden etwa 1.100 Fleckviehtiere mit sehr sicher geschätzten Zuchtwerten und etwa 200 Teststiermütter für 50.000 SNPs genotypisiert werden.

2.1 Projektziele

Übergeordnetes Ziel des Projektes ist die Entwicklung einer genomischen Zuchtwertschätzung für Fleckvieh für die Routine. Dies soll anhand mehrerer Maßnahmen erreicht werden:

- **Überprüfung von in Australien entwickelten Technologien für die Rasse Fleckvieh**

In Australien wurde die Methode der genomischen Selektion erstmalig in der Praxis überprüft. Dabei wurden 1.546 Holstein Friesian Stiere für etwa 15.000 SNPs genotypisiert. Als Basis für die Entwicklung der Formeln für genomische Zuchtwerte dienten sicher geschätzte Zuchtwerte der genotypisierten Stiere. Prof. Sölkner, der wissenschaftliche Leiter des vorliegenden Projektes, hat an der Entwicklung dieser Formeln im Rahmen einer Gastprofessur an der Universität Sydney mitgearbeitet. Die Ergebnisse zeigen Korrelationen zwischen genomischen und sicher geschätzten Zuchtwerten für nicht an der Entwicklung der Schätzformel beteiligte Stiere von 0,65-0,88 für die meisten Merkmale (Sölkner et al., 2007). Ziel ist es, die in Australien durchgeführten Untersuchungen für Fleckvieh mit einer deutlich höheren Anzahl an SNPs zu überprüfen. Dabei werden verschiedene Methoden (Partial least squares Regression, Regression für Hauptkomponenten, Haplotypenansatz) zur Formelableitung für die genomischen Zuchtwerte verglichen.

- **Optimale Kombination der molekularen und phänotypischen Information für die Zuchtwertschätzung**

Die genomische Selektion bietet vor allem Vorteile für die Selektion von jungen Stierkälbern, die als Testtiere vorgesehen sind. Zur Vorselektion der Stierkälber wird derzeit im konventionellen System der Nachkommenprüfung der Ahnenzuchtwert (= Mittelwert der Zuchtwerte von Vater und Mutter) herangezogen. Um die Kälber bestmöglich auszuwählen, sollte bei Vorliegen eines genomischen Zuchtwertes dieser mit dem Ahnenzuchtwert kombiniert werden. Die Option der optimalen Gewichtung von genomischem Zuchtwert und Ahnenzuchtwert wird un-

tersucht und der Informationsgewinn der kombinierten Methode gegenüber den beiden Einzelmethoden evaluiert werden.

- **Überprüfung des Nutzens der genomischen Selektion zur Verbesserung niedrig heritabler Fitnessmerkmale**

Fitnessmerkmale weisen sehr niedrige Heritabilitäten (oft deutlich unter 10%) auf und werden dadurch auch bei Formulierung komplexer Zuchtziele im besten Fall stabil gehalten. Im Projekt wird untersucht ob durch die Einbeziehung der genomischen Zuchtwerte im aktuellen System der Nachkommenprüfung eine Verschiebung des Zuchtfortschrittes in Richtung der niedrig heritablen Merkmale der Fruchtbarkeit und Gesundheit möglich ist. Im Projekt Gesundheitsmonitoring Rind (Egger-Danner, 2008) werden Gesundheitsmerkmale erfasst. Bei Vorhandensein sicher geschätzter Zuchtwerte oder Daughter Yield Deviations (= mittlere umwelt-korrigierte Leistungen von Töchtern) können SNP-Effekte auch für diese Merkmale geschätzt werden.

- **Routinezuchtwertschätzung bei der ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH**

Aus den Forschungsergebnissen ist die genomische Zuchtwertschätzung für die Routine bei der ZuchtData EDV-Dienstleistungen GmbH zu adaptieren. Die entsprechende Infrastruktur für die Datenhaltung (SNPs, genom: ZW,..) wird bei der ZuchtData eingerichtet. Die Schätzformel für die genomischen Zuchtwerte muss laufend mit Typisierungsergebnissen von jungen Tieren der Population aktualisiert werden. Eine erfolgreiche Implementierung einer genom-basierten Zuchtwertschätzung und Selektion kann sehr weit reichende Auswirkungen auf das derzeitige System der Rinderzucht mit sich bringen und eventuelle Anpassungen erfordern.

Literatur

Egger-Danner, C. (2008): Gesundheitsmonitoring Rind – Aktuelles. In: Die „robuste“ Kuh, Fitness – eine Voraussetzung für wirtschaftliche Rinderhaltung. Seminar des Ausschusses für Genetik der ZAR, Zentrale Arbeitsgemeinschaft österreichischer Rinderzüchter (Hrsg.).

Legarra, A., Manfredi, E., Robert-Granie, C., Elsen, J.M. (2007): Validation of genomic selection in an outbred mouse population. Book of Abstracts of the 58th Annual Meeting of the European Association for Animal Production, Dublin, p. 162.

Meuwissen, T.H.E., Hayes, B.J., Goddard, M.E. (2001): Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157:1819-1829.

Raadsma, H.W., Zenger, K.R., Khatkar, M.S., Crump, R., Moser, G., Sölkner, J., Cavanagh, J.A.L., Hawken, R.J., Hobbs, M., Barris, W., Nicholas, F.W. und Tier, B. (2007): Genome wide selection in dairy cattle based on high-density genome-wide SNP analysis: from discovery to application. In: Proc. Workshop QTL and Marker Assisted Selection 22-23 March 2007, pp 77, Toulouse, France.

Schaeffer, L. R. (2006): Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *J. Anim. Breed. Genet.* 123:218-223.

Sölkner, J., Tier, B., Crump, R., Moser, G., Thompson, P., Raadsma, H. (2007): A comparison of different regression methods for genomic-assisted prediction of genetic values in dairy cattle. Book of Abstracts of the 58th Annual Meeting of the European Association for Animal Production, Dublin, p. 161.

GenoTrack – Ansatz und Ziele

Georg Thaller

Institut für Tierzucht und Tierhaltung der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

1 Einleitung

Die genetische Veranlagung der meisten züchterisch interessanten Merkmale beim Rind beruht auf einer Vielzahl von Genen. Der Zuchtwert eines Tieres ist definiert als die Summe der allelischen Wirkungen dieser Einzelgene. Mit Hilfe quantitativ-genetischer Methoden können Zuchtwerte, basierend auf phänotypischer Information der Tiere selbst oder von deren Verwandten, geschätzt werden. Die Erfolge in der Rinderzucht beruhen wesentlich auf Besamungszuchtprogrammen mit nachkommengeprüften Bullen. Der Nachteil dieser Zuchtstrategie liegt im hohen Generationsintervall der Besamungsbullen, da zur Zuchtwertschätzung die Leistungsinformation der Töchter abgewartet werden muss. Mit Einzug der molekulargenetischen Forschung in die Tierzucht wurde deshalb darüber spekuliert, inwieweit Gene mit einem größeren Einfluss auf die Leistungsmerkmale (QTL) identifiziert und zeitnah direkt zur Selektion verwendet werden könnten. Dazu wurden weltweit umfangreiche Kartierungsprojekte, darunter auch die erfolgreichen Projekte ADR I und ADR II in Deutschland, durchgeführt. Die dabei gefundene QTL wurden in erste marker-gestützte Zuchtwertschätz- und Selektionsprogramme (MAS) umgesetzt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist die Effizienz dieses Verfahrens vor allem durch den vergleichsweise geringen Anteil der durch die QTL erklärten genetischen Variation eingeschränkt.

Alternativ dazu wurde mit der ‚Genomischen Selektion‘ ein Ansatz vorgeschlagen, der auf einer sehr dichten Abdeckung des Genoms mit SNP-Markern beruht (Meuwissen et al., 2001). Damit ist es möglich, das gesamte Genom anhand jeweils benachbarter Markergruppen in Segmente zu unterteilen, die in Form von Haplotypen charakterisiert werden können. Genotypisierte ältere Tiere mit bereits genauen Zuchtwerten ermöglichen dann eine Schätzung der jeweiligen Haplotypenbeiträge zum Zuchtwert an allen Segmenten. Diese Haplotypeneffekte erlauben es wiederum, für ein beliebiges Tier mit einer spezifischen Haplotypenzusammensetzung allein durch Aufsummierung der entsprechenden Haplotypeneffekte einen genomischen Zuchtwert zu schätzen. Theoretische Studien weisen darauf hin, dass die zu erzielenden Genauigkeiten der genomischen Zuchtwerte die Anforderungen an geprüfte Bullen erfüllen. Damit können ersten Kalkulationen zufolge die Kosten der Nachkommenprüfung um 90% gesenkt und der Zuchtfortschritt stark gesteigert werden.

2 SNP – und Hochdurchsatztechnologien

In den letzten Jahren wurden enorme Fortschritte in der Entwicklung von SNP-Markern und die Verfügbarkeit effizienter Hochdurchsatzplattformen für Chip-basierte Genotypisierungen erzielt. Es ist nun möglich, für Tiere für etwa 250,- € an 50.000 Markern zu typisieren und mit dieser hohen Markerdichte erstmals umfassend grundsätzlichen Aspekte

des Genoms an realen Nutztierpopulationen im Detail zu untersuchen. Die Fülle an genomischer Information eröffnet neue und bisher ungeahnte Möglichkeiten für innovative züchterische Ansätze und zur Erforschung der populationsgenetischen Hintergründe und Zusammenhänge, die letztendlich die Genome verschiedener Rinderpopulationen geformt haben. Spezifische Betrachtungen einzelner Chromosomsegmente innerhalb Rassen, zwischen Rassen mit unterschiedlichen Nutzungsrichtungen und zwischen Rind und den Spezies Mensch und Maus werden zu einem besseren funktionalen Verständnis des Rindergenoms führen.

3 Ziele von *GenoTrack*

Im geplanten Projekt sollen sorgfältig ausgewählte Tiergruppen (repräsentative Stichproben der Rassen Deutsche Holstein und Fleckvieh bestehend jeweils aus 500 (HF) bzw. 300 (FV) Bullen der Geburtsjahrgänge 1997 (Kohorten HF1, FV1) und 2001 (Kohorten HF2, FV2), eine hoch selektierte Gruppe von 500 Bullenmüttern sowie kleinere Stichproben verschiedener Rinderrassen)) mit SNP-Chips typisiert werden. Diese Genotypen bilden eine einzigartige Grundlage für die Bearbeitung u.a. folgender innovativer Fragestellungen:

- Wie sieht das Haplotypeninventar in den ausgewählten Rassen Deutsche Holstein und Fleckvieh aus?

Mit statistischen Verfahren werden unter Nutzung der verwandtschaftlichen Beziehungen die wahrscheinlichsten Kopplungsphasen der paternalen und maternalen Chromosome der Tiere bestimmt und in einer Datenbank abgelegt. Für enger gefasste Chromosomsegmenten wird ein interaktives Werkzeug zur Haplotypenableitung entwickelt. Damit ist es den Arbeitsgruppen möglich, für die unterschiedlichen Fragestellungen Haplotypen unterschiedlicher Segmentlänge mit der jeweiligen Wahrscheinlichkeit für eine Vielzahl an Tieren schnell zu bestimmen. Als Ergebnis wird für die einzelnen Populationen ein Haplotypeninventar erstellt. Der Eintrag einzelner einflussreicher Gründertiere und deren Verbreitung im Studienmaterial werden zudem näher beleuchtet.

- Wie ist die genetische Variation diesen Haplotypen zugeordnet? Welches sind die optimalen statistischen Verfahren zur Schätzung genomischer Zuchtwerte?

Es werden statistische Verfahren geprüft und weiterentwickelt, mit denen die Haplotypeneffekte der einzelnen Chromosomensegmente geschätzt werden können. Die nicht triviale Aufgabe besteht darin, mit vergleichsweise geringer Information die Effekte der Vielzahl an auftretenden Haplotypen schätzen. Dabei wird insbesondere untersucht, wie die Haplotypen hinsichtlich ihrer evtl. auch chromosomenspezifischen Segmentlänge beschaffen sein sollen, um eine bestmögliche Vorschätzung des wahren Zuchtwertes anhand des genomischen Zuchtwertes zu gewährleisten.

- Können über neue Maße für chromosomensegmentenspezifische Homozygotie inzuchtsensitive / inzuchtstabile Bereiche identifiziert werden?

Für unterschiedliche Segmentlängen werden Statistiken berechnet, die Auskunft über die Homozygotie der jeweiligen Chromosomenabschnitte geben. Das sich über das gesamte Genom ergebende Muster könnte auf inzuchtsensitive Bereiche hinweisen. Von besonde-

rem Interesse wird, inwieweit sich die verschiedenen Populationen diesbezüglich unterscheiden.

- Wie können genomischen Zuchtwerte und neue Maße der Inzucht in innovative Zuchtprogramme überführt werden?

Die genomischen Zuchtwerte und neue Maße der Inzucht sollen hinsichtlich ihrer züchterischen Verwertbarkeit und den sich daraus ableitenden Konsequenzen geprüft werden. Je nach erzielter Genauigkeit der genomischen Zuchtwerte werden Szenarien beleuchtet, in denen der Umfang der Nachkommenprüfung reduziert wird oder die Selektion der Bullen bereits zum Zeitpunkt der Zuchtreife erfolgt. Die notwendigen Zuchtplanungsrechnungen sollen mit den in FUGATO-brain entwickelten Methoden und Programmen durchgeführt werden.

- Ergeben sich aus den inter-species Vergleichen Hinweise auf Chromosomenregionen, die evolutionär von besonderer Bedeutung sind?

Die beim Rind gefundenen Haplotypenmuster werden an den homologen Genomregionen mit denen bereits intensiv untersuchter Spezies (Mensch und Maus) verglichen. Bereiche, die einerseits innerhalb der Spezies als abweichend vom Gesamtgenom auffallen und andererseits sich über die Arten hinweg als ähnlich darstellen, deuten auf die Wirkung evolutionärer Mechanismen hin. Diese möglicherweise mit der Fitness assoziierten Chromosomenregionen werden mit bioinformatischen Ansätzen *in silico* auf exprimierte Gene untersucht. Systematische Analysen werden helfen, die an grundsätzlichen Lebensfunktionen beteiligten Gene in ihrem komplexen Beziehungsgeflecht darzustellen.

- Welche Verfahren sind optimal, um die umfangreichen SNP-Genotypen für genomweite Assoziationsstudien zu nutzen?

Die dichte Markerabdeckung an einer Vielzahl von Individuen eignet sich für die Feinkartierung bereits bekannter QTL unter Nutzung historischer Rekombinationen. Dazu sollen bestehende statistische Verfahren auf die gegebene hohe Markerdichte und Verwandtschaftsstruktur erweitert werden. In ähnlicher Weise werden genomweite Assoziationsstudien zwischen SNP und putativen kausalen Varianten durchgeführt. Es werden geeignete Teststatistiken entwickelt, die aus der Vielzahl zu erwartender signifikanter Ergebnisse eine möglichst präzise Bestimmung und den Ausschluss der falsch positiven Signale gewährleisten. Die resultierenden Intervalle bzw. assoziierte SNPs werden mit bioinformatischen und funktionellen Ansätzen nach Kandidatengenomen untersucht.

4 **Ansatz GenoTrak**

Das Projekt ist in sechs Arbeitspakete (workpackages) gegliedert, wobei im Zentrum die Generierung und Nutzung massiver SNP-Genotypdaten als das wesentliche Substrat für die oben genannten Fragestellungen steht. Die Projektstruktur mit den jeweiligen Partnern ist in der Abbildung 1 dargestellt.

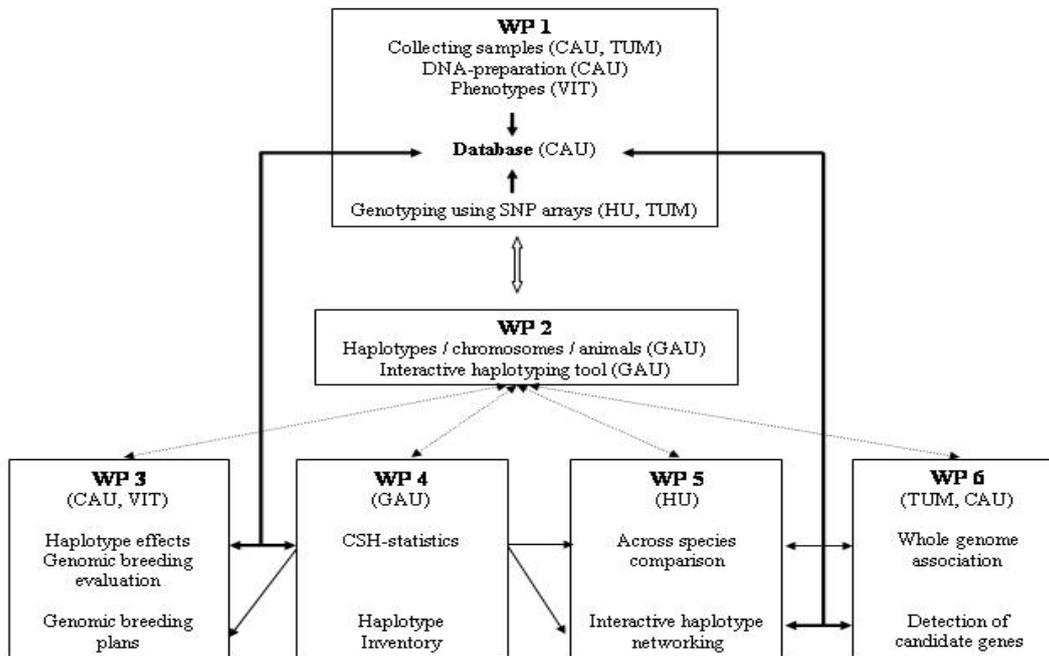


Abb. 1: Projektstruktur, Partner und Interaktionen zwischen Arbeitspaketen

Die Arbeitspakete WP1 and WP2 sind der Kern des Projekts und stellen allen Partnern Genotypen und Phänotypen (WP1) sowie genomumgreifende Haplotypen aller typisierten Tiere zur Verfügung (WP2). Dafür werden größere Tiergruppen der beiden wichtigsten Rinderrassen Deutsche Holstein und Fleckvieh ausgewählt, die idealerweise die aktive Zuchtpopulation repräsentieren sollen. Im Weiteren werden hoch selektierte Bullenmütter genotypisiert, die sich evtl. in spezifischen Chromosomenregionen stark von den übrigen Tieren unterscheiden und damit Hinweise auf besonders wichtige Abschnitte des Genoms liefern können. Diese Bullenmütter sind vor allem für Merkmale der Funktionalität intensiv geprüft. Zusätzlich werden kleinere Stichproben seltener Rassen oder auch von Fleischrassen in die Untersuchungen einbezogen, um das Haplotypeninventar des Rindes auf eine möglichst breite Basis zu stellen. Für die Typisierung wird auf existierende Plattformen zugegriffen, die eine effiziente und schnelle Durchführung in einer angemessenen Zeitspanne gewährleisten können. In diesem Zusammenhang soll auch geprüft werden, in welchen Kohorten und Zeithorizonten die Typisierungen günstig erfolgen können, um einen späteren routinemäßigen Ablauf optimal ausgestalten zu können. Die Partner werden die zuständige Einrichtung direkt unterstützen und über Prüfalgorithmen und interaktiven Austausch eine möglichst hohe Qualität der Genotypen sicherstellen. Zur Haplotypisierung werden verschiedene Verfahren angewandt; es sollen dazu interaktive Methoden entwickelt werden, die spezifische Haplotypisierungen (z.B. bestimmte Chromosomenregionen für spezifische Tiergruppen) mit entsprechenden Wahrscheinlichkeitsaussagen ermöglichen. Von zentraler Bedeutung des Projektes ist die SNP-Gen-Hap Datenbank, in der alle Genotypen und Haplotypen abgespeichert sind und zu der die beteiligten Partner einen ständigen internet-basierten Zugang haben.

Die Arbeitspakete 3 bis 6 bearbeiten jeweils unterschiedliche Fragenblöcke und greifen auf die in WP1 und WP2 generierten Daten bzw. Ergebnisse zu. Wie aus Abb. 1 ersicht-

lich, sind sie zum Teil auch untereinander vernetzt und ergänzen sich in der jeweiligen Vorgehensweise.

Die Verfahren zur genomischen Zuchtwertschätzung und Selektion werden im Arbeitspaket WP3 entwickelt. Bereits existierende Ansätze werden auf die realen Daten angewandt und es wird untersucht, wie die höchste Übereinstimmung mit den wahren Zuchtwerten erzielt werden kann. Daraus ergeben sich wiederum Hinweise, in welche Richtung die bisherigen Methoden verbessert werden können. Insbesondere die Einbeziehung von Haplotypen und die Abschätzung der Bedeutung des Pedigrees stehen im Vordergrund. Es wird zudem geprüft, für welche Merkmale sich besondere Vorteile der genomischen Selektion ergeben und wie gegebenenfalls die Leistungsprüfungen auf lange Sicht anzupassen sind, um einen maximalen Nutzen daraus ziehen zu können.

Im Arbeitspaket WP4 werden die Haplotypen und Haplotypstrukturen verwendet, um zu untersuchen, welche populationsgenetischen Kräfte die Genome der Rinderpopulationen geformt haben. Die Verteilung der Anzahl verschiedener Haplotypen über das Genom, deren jeweilige Größen und Vergleiche über die Populationen hinweg geben Hinweise über die wichtigsten Effekte in der Vergangenheit, spiegeln aber auch z.B. Einkreuzungen und Konsequenzen der modernen Zuchtverfahren wider. Chromosomenbereiche, in denen der Homo- oder Heterozygotiegrad stark von den genomweiten Erwartungswerten abweicht, sind für eine nähere Betrachtung z.B. der Inzucht oder bzgl. der Fitness besonders in zuchtplanerischer Hinsicht interessant.

Die Hauptaufgabe des Arbeitspakets WP5 besteht im Vergleich von Haplotypstrukturen über die Spezies Rind hinaus. Vorwiegend bei Mensch und Maus liegen bereits umfangreiche Kenntnisse vor und über die homologe Kartierung ist es möglich, die entsprechenden Chromosomenbereiche einander zuzuordnen. Ähnliche Eigenschaften bestimmter Segmente zwischen den Rinderrassen sowie mit den anderen Spezies könnten dann auf besondere evolutionäre Vorteile hindeuten. ‚In-silico‘ Analysen der Genexpression dieser Haplotypenblöcke können anhand von Expressionsdatenbanken durchgeführt werden. Eine systematische Analyse der Gene innerhalb bzw. zwischen den identifizierten Haplotypblöcken ermöglichen es dann, Stoffwechselfade und die daran beteiligten Interaktionen der beteiligten Gene zu beschreiben.

Letztendlich können die SNP-Genotypen und die Tierstrukturen mit den entsprechenden Phänotypen verwendet werden, um bereits bekannte QTL fein zu kartieren und genomweite Assoziationsstudien durchzuführen. Die dichten SNP-Marker werden es ermöglichen, zum einen nahezu alle im typisierten Datenmaterial beobachtbaren Rekombinationen abzugreifen und zum anderen, die historischen Rekombinationen bestmöglich zu nutzen. Die derzeit dafür verfügbaren Methoden werden erweitert, um die Konfidenzintervalle der QTL so klein als möglich zu erhalten. Mit Hilfe der angestrebten genomweiten Assoziationsstudien sollen SNP identifiziert werden, die sich in einem hohen oder vollen Kopplungsungleichgewicht mit kausalen Varianten befinden und daher unmittelbar für die züchterische Umsetzung verwendet werden können. Dabei wird der Bewertung falsch positiver Ergebnisse, die bei der Vielzahl der zu untersuchenden SNPs in großem Umfang zu erwarten sind, eine besondere Bedeutung beigemessen.

Partner

Am Projekt sind aus der Wissenschaft die Institute für Tierzucht der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU, Prof. Dr. G. Thaller), der Georg-August-Universität Göttingen (GAU, Prof. Dr. H. Simianer), der Humboldt Universität Berlin (HUB, Prof. Dr. G. Brockmann) und der Technischen Universität München-Weihenstephan (TUM, Prof. Dr. R. Fries) beteiligt. Projektpartner sind im Weiteren die Vereinigten Informationssysteme Tierhaltung w.V. (VIT) sowie der Förderverein Biotechnologieforschung e.V. (FBF) und die Lohmann Zierzucht GmbH (LTZ).

Literatur (im Projektantrag zitiert)

Bennewitz, J., Reinsch, N., Thomsen, H., Szyda, J., Reinhardt, F., Kühn, C., Tuchscherer, A., Schwerin, M., Weimann, C., Erhardt, G., Kalm, E. (2003): Marker assisted selection in German Holstein dairy cattle breeding: outline of the program and marker assisted breeding value estimation. Session G1.9, 54th Annual Meeting of the European Association for Animal Production, 31.8. - 3.9., Rome, Italy.

Blott, S., Kim, J.-J., Moio, S., Schmidt-Küntzel, A., Cornet, A., Berzi, P., Cambisano, N., Ford, C., Grisart, B., Johnson, D., Karim, L., Simon, P., Snell, R., Spelman, R., Wong, J., Vilkkki, J., Georges, M., Farnir, F., Coppieters, W. (2003): Molecular dissection of a Quantitative Trait Locus: a phenylalanine-to-tyrosine substitution in the transmembrane domain of the bovine growth hormone receptor is associated with a major effect on milk yield and composition. *Genetics* 163: 253-266.

Boichard, D., Fritz, S., Rossignol, M. N., Boscher, M. Y., Malafosse, A., Colleau, J. J. (2002): Implementation of marker assisted selection in French dairy cattle breeding. Session 22-03, 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, 19.-23.8., Montpellier, France.

Bost, B., de Vienne, D., Hospital, F., Moreau, L., Dillmann, C. (2001): Genetic and non-genetic bases for the L-shaped distribution of Quantitative Trait Loci effects. *Genetics* 157: 1773-1787.

Flury, C., Tietze, M., Simianer, H. (2006): Epistatic kinship a new measure of genetic diversity for short term phylogenetic structures – theoretical investigations. *J. Anim. Breed. Genetics* 123: 159-171.

Frisch, M., Melchinger, A. E. (2007): Variance of the parental genome contribution to inbred lines derived from biparental crosses. *Genetics*, in press.

Geldermann, H. (1975): Investigations on inheritance of quantitative characters in animals by gene markers. I. Methods. *Theoretical and Applied Genetics* 46: 319-330.

Gianola, D., Fernando, R. L., Stella, A. (2006): Genomic-assisted prediction of genetic value with semiparametric procedures. *Genetics* 173: 1761-1776.

Grisart, B., Coppieters, W., Farnir, F., Karim, L., Ford, C., Berzi, P., Cambisano, N., Mni, M., Reid, S., Simon, P., Spelman, R., Georges, M., Snell, R. (2002): Positional candidate cloning of a QTL in dairy cattle: identification of a missense mutation in the bovine *DGAT1* gene with major effect on milk yield and composition. *Genome Res.* 12: 222-231.

- Hayes, B., Goddard, M. E. (2001): The distribution of the effects of genes affecting quantitative traits in livestock. *Genet. Sel. Evol.* 33: 209-229.
- Kashi, Y., Hallerman, E., Soller, M. (1990): Marker assisted selection of candidate bulls for progeny testing programmes. *Anim. Prod.* 51: 63-74.
- Khatkar, M. S., Thomson, P. C., Tammen, I., Raadsma, H. W. (2004): Quantitative trait loci mapping in dairy cattle : review and meta-analysis. *Genet. Sel. Evol.* 36: 163-190. DOI: 10.1051/gse:2003057.
- König, S., Simianer, H. (2006): Approaches to the management of inbreeding and relationship in the German Holstein cattle population. *Livestock Science* 103: 40-53.
- Kühn, C., Thaller, G., Winter, A., Bininda-Emonds, O. R. P., Kaupe, B., Erhardt, G., Bennewitz, J., Schwerin, M., Fries, R. (2004): Evidence for Multiple Alleles at the *DGATI* Locus Better Explains a Quantitative Trait Locus With Major Effect on Milk Fat Content in Cattle. *Genetics* 167: 1873-1881.
- Mackinnon, M. J., Georges, M. (1998): Marker-assisted pre-selection of young dairy bulls prior to progeny testing. *Livest. Prod. Sci.* 54: 229-250.
- Meuwissen, T. H. E., Hayes, B. J., Goddard, M. E. (2001): Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics* 157: 1819-1829.
- Olsen, H. G., Lien, S., Gautier, M., Nilsen, H., Roseth, A., Berg, P. R., Sundsaasen, K. K., Svendsen, M., Meuwissen, T. H. E. (2005): Mapping of a milk production Quantitative Trait Locus to a 420-kb region on bovine chromosome 6. *Genetics* 169: 275-283.
- Winter, A., Krämer, W., Werner, F. A. O., Kollers, S., Kata, S., Durstewitz, G., Buitkamp, J., Womack, J. E., Thaller, G., Fries, R. (2002): Association of a lysine-232/alanine polymorphism in a bovine gene encoding acyl-CoA: diacylglycerol acyltransferase (*DGATI*) with variation at a quantitative trait locus for milk fat content. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 9300-9305.