

Genomic Selection in Schweizer Zuchtprogrammen: Notwendige Vorarbeiten und Konsequenzen

C. Stricker, applied genetics network, Davos

Einleitung

Mittlerweile sind auf dem Genom des Rindes mehrere zehntausend SNPs bekannt. Das Rindengenom misst etwa 3000 cM, heute existieren bereits DNA-Arrays mit 50'000 SNPs, d.h. ca. durchschnittlich ca. 16 SNP pro cM. Damit werden in der Nähe oder innerhalb jedes Merkmalslocus (QTL) ein oder mehrere SNPs liegen. Weil die Distanz zwischen Merkmalslocus und SNP sehr klein ist, kann ein SNP stellvertretend als QTL in der Zucht verwendet werden. Mittels statistischer Methoden können diejenigen SNP identifiziert werden, die Leistungsmerkmale beeinflussen. SNP-basierende Zuchtwerte (genomische Zuchtwerte, gZW) sind sehr früh im Leben eines Tieres verfügbar¹ und werden zu einer Veränderung der heutigen Zuchtprogramme von Nutztieren führen.

Notwendige Vorarbeiten

Die Vorarbeiten sollen anhand eines Beispiels aus der Rinder- und Schweinezucht illustriert werden. Wir nehmen an, dass 10 bzw. 40 männliche Zuchttiere pro Jahr produziert werden sollen. Die Kosten² für die Prüfung eines Zuchttieres betragen CHF 45'000 (NZZP Rind) bzw. CHF 675 (ELP Schwein). Der Ankauf eines Tieres für die Prüfung kostet CHF 5'000 bzw. CHF 325. Pro Jahr werden 100 (Rind) bzw. 400 männliche Tiere (Edelschwein Mutterlinie) geprüft. Es fallen totale Kosten von 5 Mio bzw. 0.4 Mio Franken an. 10% der geprüften Tiere gelangen schliesslich in den Zuchteinsatz. Dies entspricht Kosten von CHF 500'000 bzw. 10'000 pro produziertem Tier und Jahr.

Genomic Selection besteht aus zwei Phasen:

1. Zuerst müssen die SNP-Markereffekte geschätzt werden und
2. dann kann für jedes Tier ein Zuchtwert geschätzt werden, das für das gleiche Set von SNPs typisiert wurde. Dazu werden die zugehörigen Alleleffekte aufsummiert.

Zur Schätzung der SNP-Effekte werden ca. 2000 typisierte Tiere notwendig sein. Dies sollen Tiere in jenen Umwelten sein, für die das Zuchtprogramm Zuchttiere produzieren möchte. Dies ist dann von Bedeutung, wenn die Gene der Tiere in verschiedenen Umwelten unterschiedlich wirken: Ein Tier mit einer Spitzenleistung unter konventioneller Stallhaltung ist nicht ebenfalls ein Spitzentier unter Freiland- oder Weidehaltung, wenn eine sogenannte Interaktion zwischen

¹ keine Phänotypisierung aller Zuchttiere notwendig, Zuchtwerte liegen bei Geburt oder wenn nötig im Embryonalstadium vor

² ungefähre Annahme zu den Grenzkosten unter Beibehaltung der Prüfinfrastruktur (KB- bzw. Prüfstationen, etc.)

Genotyp und Haltungssystem besteht. Es kann deshalb notwendig sein, SNP-Effekte in den jeweiligen Umwelten separat zu schätzen. Man müsste dann in jeder Umwelt ca. 2000 Tiere typisieren. Bei Kreuzungspopulationen stellt sich ein weiteres Problem: Gezüchtet wird in Reinzuchtlinien, die Produktionstiere sind aber Kreuzungstiere. Wir können also SNP-Effekte an Kreuzungstieren schätzen (das sind die Tiere an denen wir die Leistungsmerkmale messen), möchten aber die SNP-Effekte in den Reinzuchttieren kennen. Wir müssen also die Herkunft der SNP-Allele in den Kreuzungstieren bis zurück auf die Reinzuchttiere zurückverfolgen. Dies bedeutet, dass auch die betreffenden Ahnen der Kreuzungstiere typisiert werden müssen.

Die SNP-Effekte von 50'000 SNPs für alle interessierenden Leistungsmerkmale werden anhand der ca. 2000 typisierten Tiere geschätzt. Das bedeutet, dass die für die Zuchtwertschätzung notwendigen phänotypischen Messungen ausschliesslich an dieser kleinen Zahl von Tieren vorgenommen werden muss. Dies ermöglicht es, relativ komplexe Phänotypen zu erheben, die die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit eines Tieres besser wiedergeben, näher am zugrundeliegenden Genotyp liegen und genauer gemessen werden können. Deren Messung wäre im Feld an einer grossen Zahl von Tieren routinemässig nicht praktikabel. Dies wird den Trend hin zur Haltung der Zuchttiere in (wenigen) geschlossenen Herden verstärken.

In der zweiten Phase stellt sich die Frage, für welche Tiere Zuchtwerte geschätzt werden sollen. Aus der Sicht des Zuchtprogramms werden dies vor allem die Tiere sein, die in die gezielte Paarung gehen sowie deren Nachkommen. Heute geschieht die Auswahl dieser Kandidaten anhand von Zuchtwerten, weil Zuchtwerte für alle Tiere vorliegen. Es wird aber in den nächsten Jahren aus Kostengründen noch nicht machbar sein, alle Tiere der Population an 50'000 SNP-Markern zu typisieren. Es werden nur diejenigen Tiere typisiert werden, die als Zuchttiere in Frage kommen. Dies werden vor allem Nachkommen aus der gezielten Paarung sein. Für ein Tier aus der normalen Population wird in Zukunft i.d.R. kein Zuchtwert vorliegen, denn dafür müsste das Tier zuerst typisiert werden. Dies wird den Trend hin zur Trennung der Population in eine Zucht- und Produktionspopulation ebenfalls verstärken (Nukleusherden, Hierarchische Zuchtstruktur).

Zusammenfassend sind folgende Vorarbeiten notwendig:

- Identifikation und Charakterisierung der Produktionsumwelten.
- Etablierung phänotypischer Leistungsmerkmale, die nahe am Genotyp liegen, genau gemessen werden können und die wirtschaftliche Leistungsfähigkeit eines Tieres gut wiedergeben.
- Je nach Messbarkeit dieser Merkmale, die Zuchtpopulation in wenige Herden zusammenfassen, um die Logistik zu vereinfachen. Herdengrösse auch bezüglich Inzuchtkontrolle optimieren.
- Logistik zur Gewebeprobenentnahme an Zuchttieren entwickeln.
- Identifikation der zu typisierenden Zuchttiere: welche Tiere sollen typisiert werden?
- Molekulargenetisches Labor als Partner unter Vertrag nehmen. Qualität und Qualitätskontrollen der SNP Typisierung definieren.
- Verfahren zur Zuchtwertschätzung entwickeln (statistisches Modell, notwendige Dichte der SNPs). Wirtschaftlichkeit von Genomic Selection anhand Simulationsstudien abklären (siehe unten).
- Allenfalls Genomic Selection an einer Testpopulation implementieren (siehe unten).

Konsequenzen aus der Nutzung der neuen Technologie

Ist Genomic Selection implementiert, dann werden die SNP-Typisierungen und damit genomweite Zuchtwerte für Merkmale mittlerer Erbllichkeit aller Zuchtkandidaten mit Bestimmtheitsmassen von rund 0.5- 0.6 zur Verfügung stehen. Heute erreicht ein geprüfter Stier mit einer durchschnittlichen Töchterzahl in solchen Merkmalen ein Bestimmtheitsmass von ca. 0.85, ein Zuchteber bewegt sich um 0.65. Diese Genauigkeiten unter Genomic Selection werden aber nicht nach längeren Prüfeinsätzen oder Eigenleistungsprüfungen (ELP) erreicht, sondern bei Geburt und unabhängig von der Anzahl verwandter Tiere (Nachkommen, Geschwister, Ahnen). Im Zuchtprogramm werden also die Generationenintervalle verkürzt und Bestimmtheitsmasse von 0.5-0.6 auf allen Selektionspfaden erreicht. In Rinderzuchtprogrammen werden auf den Selektionspfaden Mutter-Sohn und Mutter-Tochter für Merkmale mittlerer Erbllichkeit Bestimmtheitsmasse von ca. 0.3 erreicht, für die Pfade Vater-Sohn bzw. Vater-Tochter solche von >0.5. In Schweinezuchtprogrammen bewegen sich die Bestimmtheitsmasse auf allen Pfaden im Bereich 0.3-0.4. Die markante Erhöhung der Bestimmtheitsmasse auf den weiblichen Selektionspfaden beim Rind bzw. bei allen Pfaden beim Schwein wird zu einer Erhöhung des Zuchtfortschritts führen.

Auf die populationsweite Zuchtwertschätzung mit den bisherigen Modellen kann verzichtet werden, ebenso auf die dazu durchgeführte populationsweite Phänotypisierung, soweit diese ausschliesslich zum Zweck der Zuchtwertschätzung durchgeführt wird. Zwar wird in der Anfangsphase von Genomic Selection der polygene Zuchtwert eines Tieres darüber mitentschieden, ob es typisiert wird. Werden später aber die Zuchttiere in eigenen Herden/Umwelten gehalten, so werden gezielte Paarungen ausschliesslich in diesen Herden durchgeführt werden und die Zuchttiere werden aus diesen gezielten Paarungen selektiert.

Nun werden 2 Varianten von Genomic Selection aufgezeigt:

1. Genomic Selection zusätzlich zu bestehendem Zuchtprogramm
2. Genomic Selection und Weglassen der heutigen Leistungsprüfungen

Die Genotypisierungskosten für Genomic Selection lassen sich wie folgt abschätzen:

- Genotypisierung von 50'000 SNPs an ca. 2000 Tieren zur SNP-Effektschätzung, abzuschreiben über ca. 20 Jahre (4 Generationen) beim Rind, über ca. 8 Jahre (4 Generationen) beim Schwein. CHF 1'000'000/ 20 Jahre = CHF 50'000 pro Jahr bzw. CHF 1'000'000/ 8 Jahre = CHF 125'000 pro Jahr.
- Jährlich sollen die SNP Genotypen von 250 (Rind: 200 Mütter, 50 Väter) bzw. 500 (Schwein: 400 Sauen, 100 Eber) gezielten Paarungspartnern vorliegen. Es wird davon ausgegangen, dass beim Rind nur 30% der männlichen und 60% der weiblichen Paarungspartner neu typisiert werden müssen (die anderen 70%, bzw. 40% sind bereits typisiert von vor-

- hergehenden Runden von Genomic Selection). Beim Schwein werden 65% der männlichen und alle weiblichen Tiere jährlich neu remontiert und müssen deshalb typisiert werden. Dies führt zur Typisierung von 135 Tieren pro Jahr beim Rind und 465 beim Schwein mit jährlichen Kosten von CHF 67'500 bzw. CHF 232'500. Die hier angenommenen Grössen der Nukleusherden vernachlässigen die notwendige Kontrolle der Inzucht. Andererseits erlauben die SNP-Genotypen eine wesentlich effizientere Kontrolle der Inzucht direkt auf dem Genom. Ebenfalls nicht berücksichtigt wird ein allfälliger Genetikimport in die Nukleusherde.
- Typisieren von 100 bzw. 400 männlichen Nachkommen aus den gezielten Paarungen: CHF 50'000 bzw. CHF 200'000
 - Totale Typisierungskosten pro Jahr Rind CHF 167'500, Schwein CHF 557'500.

Variante 1: Genomic Selection zusätzlich zu bestehendem Zuchtprogramm

Die genomweiten Zuchtwerte (gZW) stehen bei Geburt der Selektionskandidaten zur Verfügung. Sie dienen als Vorselektion der Prüftiere auf dem Pfad Vater-Sohn. Statt 100 (Rind) bzw. 400 (Schwein) Prüftiere selektiert aufgrund ihrer polygenen Abstammungszuchtwerten (aus der gezielten Paarung) werden nun die 50% mit den besten gZW geprüft. Dies spart CHF 2.5 Mio bzw. CHF 200'000 pro Jahr an Prüf- und Ankaufskosten ein, verursacht aber zusätzliche Typisierungskosten von CHF 167'500 bzw. CHF 557'500 pro Jahr. Allerdings muss nun mehr für den Ankauf der vorselektierten Tiere bezahlt werden (CHF 10'000 pro Stierkalb, CHF 750 je männliches Ferkel). Durch die Vorselektion wird ein erhöhter Zuchtfortschritt realisiert. Variante 1 entspricht einer 'konservativen' Implementierung von Genomic Selection. Mit minimalem Risiko für das Zuchtprogramm wird versucht, zusätzlichen Zuchtfortschritt zu generieren. Das worst-case Szenario wäre, wenn die gZW schlecht mit den wahren Zuchtwerten der geprüften Stiere korrelieren. Das würde dazu führen, dass die Selektionsintensität auf den Pfad Vater-Sohn sinkt. Dadurch, dass trotzdem 50 bzw. 200 Tiere aus der gezielten Paarung die NZP bzw. ELP durchlaufen und davon die 10 bzw. 40 besten ausgewählt werden, ergibt sich auch im schlechtesten Fall (Korrelation zwischen gZW und wahren Zuchtwerten von Null) immerhin eine halb so grosse Selektionsintensität wie im bisherigen Zuchtprogramm. Die Resultate sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die Kostenersparnis in der Rinderzucht ist gross, die Kosten des Schweinezuchtprogramms würden sich massiv erhöhen. Die Erhöhung des Zuchtfortschritts wird die massiv erhöhten Kosten in der Schweinezucht kaum kompensieren.

Variante 2: Genomic Selection und Weglassen der bisherigen Leistungsprüfungen.

In Variante 2 wird konsequent ausschliesslich nach gZW angepaart. Das Generationsintervall wird auf ca. 2 Jahre (Rind) bzw. 1 Jahr (Schwein) verkürzt, die Nachzucht- bzw. Eigenleistungsprüfung entfällt. Die Selektionskandidaten für die gezielte Paarung stammen aus typisierten Zuchtherden (Nukleusherden). Durch das Weglassen der NZP bzw. ELP werden Prüfkosten von jährlich CHF 4.5 Mio bzw. CHF 270'000 eingespart. Unter der Annahme, dass in der Aufzucht der selektierten Jungtiere 50% der Tiere ausscheiden (ungewollte Abgänge,

schlechte Eigenleistung, Exterieur, etc.) müssen 20 bzw. 80 Tiere zu CHF 15'000 bzw. CHF 1'125 je Tier angekauft werden. Die Ankaufspreise wurden 50% höher als in Variante 1 angenommen, weil es sich um noch schärfer selektierte Tiere handelt. Die Kosten für die zusätzlichen Typisierungskosten und die Ankaufskosten für die besten Tiere übersteigen die Einsparungen beim Schweinezuchtprogramm aber bei weitem.

Variante 2 ist die 'progressive' Implementation von Genomic Selection. Unter dem worst-case Szenario der Korrelation von Null zwischen wahren Zuchtwerten und gZW würde Variante 2 zufälliger Paarung entsprechen. Die Resultate sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Variante 1. Kosten Zuchtprogramm	Rind	Schwein
traditionell	CHF 4.5 Mio + Ankauf von 100 Stierkälbern = CHF 5 Mio.	CHF 270'000 + Ankauf von 400 männlichen Ferkeln = CHF 400'000
Genomic Selection	CHF 2.25 Mio Prüfkosten + Ankauf 50 Stierkälber + Typisierungskosten = CHF 2'917'500	CHF 135'000 Prüfkosten + Ankauf 200 männliche Ferkel zu CHF 750/Tier + Typisierungskosten = CHF 707'500
Veränderung der Kosten	-41%	+77%
Zuchtfortschritt	erhöht	erhöht
Risiko	klein	klein

Tabelle 1: Zusammenstellung Kosten/Nutzen Genomic Selection Variante 1

Variante 2. Kosten Zuchtprogramm	Rind	Schwein
Genomic Selection	CHF 167'500 + Ankauf 20 Stierkälber = CHF 467'500	CHF 557'500 + Ankauf 80 männliche Ferkel = CHF 647'500
Einsparung	-90%	+62%
Zuchtfortschritt	massiv erhöht	massiv erhöht
Risiko	hoch	hoch

Tabelle 2: Zusammenstellung Kosten/Nutzen Genomic Selection Variante 2

Erst bei Typisierungskosten von unter CHF 280.00 pro Tier wird die Technologie in der Schweinezucht kostenneutral. Würde andererseits auf allen Selektionspfaden auf Stationsprüfungen verzichtet, d.h. die Prüfstation geschlossen, wären die angenommenen Prüfkosten von CHF 675 pro Tier zu tief angesetzt. Bei Kosten von CHF 1300 pro geprüftes männliches Ferkel ergäben sich im traditionellen Zuchtprogramm totale Prüfkosten von CHF 520'000, zusammen mit den Ankaufskosten der 400 Ferkel ergäben sich totale Kosten von CHF 650'000, die im Bereich der totalen Kosten von Genomic Selection in Tabelle 2 liegen.

Die Kostenersparnis in der Rinderzucht ist dagegen bereits heute enorm!

Fazit

In der Rinderzucht wird Genomic Selection zu massiven Kosteneinsparungen führen, kombiniert mit erhöhtem Zuchtfortschritt: Eine ideale Situation, die vor allem dadurch zustande kommt, dass auf eine teure Nachzuchtprüfung verzichtet werden kann, geringere Typisierungskosten anfallen und gleichzeitig das Generationsintervall der Zuchttiere massiv verkürzt wird und die Bestimmtheitsmasse auf allen Selektionspfaden in einem mittleren Bereich liegen. In der Schweinezucht ist die Situation weniger günstig für Genomic Selection: Auch hier kann das Generationsintervall gesenkt werden, allerdings nicht im gleichen Ausmass. gZW haben die höheren Bestimmtheitsmasse. Beides führt ebenfalls zu einem erhöhten Zuchtfortschritt. Die Prüfkosten eines Zuchttieres sind aber um Grössenordnungen kleiner als jene in der Rinderzucht. Erst bei SNP-Typisierungskosten unter CHF 280 oder bei massiv höheren Kosten für die Prüfung eines Tieres rechnet sich Genomic Selection von der Kostenseite her. Dabei ist aber der wirtschaftliche Nutzen des erhöhten Zuchtfortschrittes nicht berücksichtigt. Um die Mehrkosten unter Genomic Selection zu kompensieren muss jeder der 40 Eber durchschnittlich einen Mehrwert in der Höhe von CHF 6'200 realisieren.

Sowohl in der Schweine- wie auch in der Rinderzucht wird schlussendlich ein Zuchtprogramm analog Variante 2 implementiert werden. Allerdings wird es sich in der Rinderzucht ohne weiteres lohnen in einer Uebergangsphase zuerst gemäss einer Variante 1 vorzugehen. In der Schweinezucht ist dies aus Kostengründen nicht angezeigt. Weil aber in der Schweinezucht der Selektionserfolg nicht derart einseitig über die männliche Seite realisiert wird, sollte das Potential von Genomic Selection bzgl. monetärem Zuchtfortschritt und Kosteneinsparungen auf allen Selektionspfaden detailliert untersucht werden. Obwohl gerade ein wesentlicher Vorteil der Schweinezucht bzgl. Genomic Selection in bereits bestehenden hierarchischen Zuchtstrukturen und der bestehenden Prüfstation liegen, erscheinen radikale Kosteneinsparungen unabdingbar, um die Typisierungskosten kompensieren zu können.

Danksagung

A. Hofer, H. Luther und R. Zurkirch, Suisag, Sempach danke ich für ihre Auskünfte zum Schweinezuchtprogramm, U. Witschi, Swissgenetics, Zollikofen und J. Moll, Schweizer Braunviehzuchtverband, Zug für jene zum Rinderzuchtprogramm.