

## Genomische Selektion: ein Meilenstein auch in der Schweinezucht?

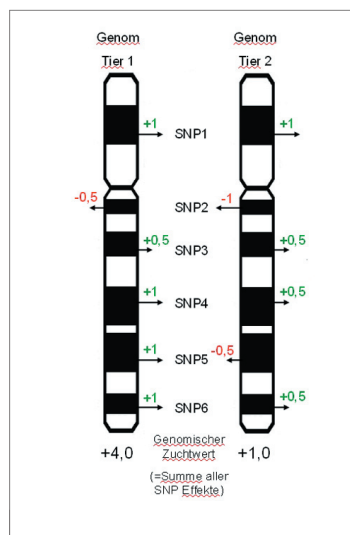
Dr. B. Buske und Prof. N. Gengler, Universität Lüttich, Agrarwissenschaftliche Fakultät in Gembloux

Neben der züchterischen Verbesserung von Mast- und Schlachtleistungsmerkmalen stößt die Verbesserung der Tiergesundheit und Fruchtbarkeit mit den herkömmlichen Methoden der Schweinezucht an Grenzen. Seit einigen Jahren wird beim Rind die genomische Selektion – also die Verwertung möglichst vieler genetischer Informationen auf molekularer Ebene – vorbereitet. Einige Länder, darunter auch Deutschland haben die genomische Selektion für diese Spezies bereits eingeführt. Ist die genomische Selektion auch beim Schwein interessant?

### Genomische Selektion – was ist das und was bringt sie?

Im Unterschied zum bisherigen Vorgehen, neben der „klassischen“ Zuchtwertschätzung, **einzelne** kausale Mutationen mit großen nachweisbaren Effekten auf bedeutende wirtschaftliche Merkmale im Genom einer Nutztierspezies zu nutzen, besteht die Idee der genomischen Selektion darin, das **ganze** Genom zu betrachten und diese Informationen für die Zucht zu nutzen. Da eine Genotypisierung des gesamten Genoms für Zuchtwertschätzungen aber zu teuer wäre, beschränkt man sich auf einige zig Tausend genetische „Marker“ (engl. „single nucleotide polymorphisms = SNP's), die auf allen Chromosomen verteilt sind. Dabei kommt es nicht darauf an, dass es sich bei diesen Markern um kausale Mutationen von Genen, den Trägern der Erbinformation, handelt, vielmehr sind es zufällige DNA-Varianten, die über das gesamte Genom mehr oder weniger gleichmäßig verteilt sind (Abb. 1). Wenn man vereinfachend von biallelen Markern, also zwei Varianten pro Gen oder Marker ausgeht, hat jedes einzelne Tier an jedem SNP drei verschiedene Kombinationsmöglichkeiten für einen Genotyp: AA, Aa (= aA) oder aa. Die Idee liegt nun – vereinfacht dargestellt - darin, dass in einem rechentechnisch zunächst aufwändigen Verfahren für jeden einzelnen SNP an einer Referenzpopulation der Einfluss jedes SNP-Allels auf das gewünschte Merkmal berechnet wird. Die Summe der Alleleffekte an allen SNP-Orten über das gesamte Genom gibt dann für jedes Tier und das gewünschte Merkmal einen „genomischen Zuchtwert“, der, vergleichbar dem herkömmlichen Zuchtwert, das genetische Potential des Tieres widerspiegelt (Abb. 1).

**Abbildung 1: Idee der genomischen Selektion: mehrere Tausend Marker (SNP's) erfassen die Beiträge aller Gene auf ein erbliches Merkmal (z.B. Anzahl lebend geborener Ferkel). Die Länge und Richtung der Pfeile geben den Einfluss der SNP's für jedes der beiden Tiere an, während die Balkendicke unterschiedlich wichtige Genabschnitte markiert. Tier 1 hat einen höheren genomischen Zuchtwert als Tier 2.**



Das Potential der genomischen Selektion liegt nun darin, jedes neu geborene Tier sofort auf diesen genomischen Zuchtwert zu untersuchen und selektieren zu können, ohne auch nur eine einzige Leistung dieses Tieres abwarten zu müssen. Ein Beispiel aus der Schweinezucht soll den Vorteil der genomischen Selektion verdeutlichen: Ist eine Anpaarung von gewünschten Elterntieren erfolgt, resultieren daraus mehrere Nachkommen. Diese haben zunächst alle denselben herkömmlichen „Startzuchtwert“, da sie von denselben Eltern stammen aber noch keine Eigenleistung haben. Man kann zu diesem Zeitpunkt also nicht sagen, welches Tier dieser Nachkommen später einmal auf Grund seiner individuellen Genetik eine bessere Leistung erzielen und diese auch weitervererben wird, denn auch Vollgeschwister sind genetisch gesehen nicht gleich (Ausnahme: eineiige Zwillinge). Eine Genotypisierung würde eine Differenzierung zwischen den Nachkommen aufgrund des genetischen Profils erlauben, ohne dass man eine einzige Eigenleistung oder gar Nachkommensleistung dieser Tiere gemessen hat. Die Zeitspanne von der Geburt bis zur zuverlässigen Eigenleistung würde also im Selektionsprozess wegfallen was den Zuchtfortschritt beschleunigt. Voraussetzung ist jedoch, dass man die Assoziation zwischen den genetischen Markern, die das Genom repräsentieren, und dem Phänotyp sicher kennt, dies also anhand einer Referenzpopulation vorher bestimmt hat.

Die genomische Selektion wird zumindest für Tiere ohne eigene Leistung als „exakter“ und „zuverlässiger“ als die herkömmliche Pedigree-Zuchtwertschätzung angesehen. Für das Rind liegen hierzu schon Ergebnisse vor: Für Selektionskandidaten muss je nach Verfügbarkeit bei noch ungeprüften Testbullen entschieden werden, welche und wie viele Testbullen an die momentan bestehende Kuhherde angepaart werden. Dabei gilt, dass wenige Testbullen, die an viele Kühe angepaart werden, hohe Sicherheiten bei den Zuchtwerten aufweisen, gleichzeitig aber möglicherweise die „falschen“ Testbullen schon vorher gemerzt wurden. Im umgekehrten Fall wären die Sicherheiten der Zuchtwerte geringer, bei einem allerdings größeren Testbullenbestand. Ein bedeutender Vorteil der genomischen Selektion wird demnach in der sogenannten Vorselektion gesehen: Selektionskandidaten mit vielversprechendem Genotyp würden bevorzugt angepaart werden. Ein weiterer theoretischer, im Moment in der Praxis aber noch ungenutzter Vorteil der genomischen Selektion könnte in der gezielten Vorhersage und Nutzung von Dominanzeffekten liegen. Während die bisherigen Verwandtschaftsmatrizen aufgrund von Pedigreeinformationen ausschließlich additiv genetische Effekte berücksichtigen, wäre es denkbar, geeignete Tiere mit individuellem Genotyp auch so anzupaaren, dass gegebenenfalls vorhandene Dominanzeffekte in der Zucht genutzt werden.

### Bisherige Zuchtstrategien beim Schwein

1991 war ein wichtiges Jahr für die Schweinezucht: Die kausale Mutation des Stressgens („Ryanodin receptor gene“) mit enormem Einfluss auf die Fleischqualität wurde entdeckt. Fortan war es nicht nur möglich, nicht invasive Methoden zur Krankheitsfindung eines jeden Tieres einzusetzen, sondern auch direkt anhand deren Genotypisierung auf einen bestimmten Genotyp dieses Gens zu selektieren. Ohne eine Leistungsprüfung abwarten zu müssen, konnte vorhergesagt werden, ob ein Tier reinerbig stress-

stabil (AA), stressempfindlich (aa) oder stressstabiler Anlageträger (Aa) war. Beinahe 20 Jahre später ist die Bilanz für weitere Merkmalsgene eher ernüchternd: Die Entdeckung weiterer kausaler Mutationen mit großen Effekten für quantitative Merkmale, also Merkmale mit kontinuierlicher Merkmalsausprägung – und das sind die meisten bedeutenden Merkmale in der Schweinezucht – gestaltete sich schwieriger als gedacht. Oft findet man zwar einzelne genomische Marker, also DNA Abschnitte, welche mit gewünschten Merkmalsausprägungen assoziiert sind, dies ist jedoch im allgemeinen populations- oder sogar familienspezifisch und nicht auf andere Populationen oder Rassen übertragbar, so wie es beim Stressgen der Fall war. Da nur wenige kausale Mutationen bekannt sind, wird der „klassischen Selektion“ mit dem BLUP-Tiermodell, bei welchem die Umwelteffekte simultan zu den genetischen Effekten geschätzt, und dadurch die genetischen Effekte korrigiert werden, nach wie vor der Vorzug gegeben. Das BLUP-Tiermodell-Verfahren stellt allerdings durch die Berücksichtigung der Leistungen aller bekannten verwandten Tiere sehr hohe Ansprüche an die Qualität der Abstammungsdaten, die in der Schweinezucht nicht immer gegeben ist. Falsche Abstammungen führen so zu falsch geschätzten Zuchtwerten. Neben dem bereits genannten Nachteil, Vollgeschwister ohne Eigen- oder Nachkommensleistungen mittels Pedigree-Zuchtwert überhaupt nicht unterscheiden zu können, muss zusätzlich die Frage gestellt werden, ob sich alle Merkmale, insbesondere solche mit niedriger Heritabilität wie Fruchtbarkeit mit der bisherigen Zuchtwertschätzung (weiter) steigern lassen. Es bleibt zu erwähnen, dass einige Länder tatsächlich eine markerunterstützte BLUP-Zuchtwertschätzung (MA-BLUP) für das Schwein eingeführt haben, die sich aber nur auf äußerst wenige Gene beschränkt, wie es z.B. in Österreich seit dem Jahr 2007 für das Stressgen für die Rasse Pietrain der Fall ist. Es ist aber jetzt schon abzusehen, dass dieses Verfahren nur für einige Merkmale und für wenige Hauptgenefekte auch in der Zukunft geeignet sein wird, Zuchtwerte zuverlässig zu schätzen, da die meisten quantitativen Merkmale von sehr vielen Genen beeinflusst werden.

### Genomische Selektion beim Schwein – eine neue Ära in der Schweinezucht?

Hier soll noch einmal kurz der Unterschied zwischen der bisherigen „Marker“ gestützten Selektion und der „genomischen“ Selektion verdeutlicht werden: Beide Verfahren benutzen im Gegensatz zur „klassischen Selektion“ molekulare Informationen, doch während erstere sich auf einen oder sehr wenige Marker pro Merkmal bezieht, wird bei der genomischen Selektion ein Vielfaches an Markern (gegenwärtig bis zu ca. 60.000 beim Rind) pro Tier betrachtet. Mit der sogenannten „Chiptechnologie“ steht heute bereits eine molekulare Technik zur Verfügung, pro Tier gleichzeitig große Mengen an SNP's zu genotypisieren. Dies ist allerdings noch mit hohen Kosten verbunden. Ein Grund, warum man mit der genomischen Selektion beim Rind begonnen hat, dürfte darin zu sehen sein, dass die Genotypisierungskosten pro Tier, gemessen am Wert der Tiere beim Rind günstiger sind als beim Schwein. Da abzusehen ist, dass die Genotypisierungen pro Tier zukünftig preiswerter werden, wird sich diese Technik in Zukunft auch beim Schwein lohnen.

Die genomische Charakterisierung der Tiere ist in der praktischen Schweinezucht aus folgenden Gründen interessant: Zuchtsauenbetriebe könnten alle weiblichen Nachkommen genotypisieren lassen und aufgrund der Ergebnisse entscheiden, welches Tier für die Zucht am geeignetsten ist. Besonders interessant ist die geno-

mische Selektion von Zuchtebermüttern. Ebenso könnten männliche Nachkommen von Zuchtebermutter und Zuchtebervater genotypisiert werden, um sofort entscheiden zu können, welcher „Kandidat“ am besten für die Weiterzucht geeignet ist. Wie beim Rind läuft es auch in der Schweinezucht darauf hinaus, die Genauigkeit der Selektion zu erhöhen und den Zuchtfortschritt durch Verminderung der Wartezeit und Reduzierung von Anpaarungen zu beschleunigen.

### Offene Fragen

Es soll an dieser Stelle nicht verschwiegen werden, dass zur Implementierung der genomischen Selektion beim Schwein noch erheblicher Forschungsbedarf besteht. So ist zum Beispiel noch nicht geklärt, mit welcher mathematischen Methode jeder einzelne SNP Effekt geschätzt werden soll, wenn man davon ausgeht, dass einige 10.000 SNP Effekte an Referenzpopulationen geschätzt werden, die beim Schwein bisher nur aus vergleichsweise wenigen Tieren bestehen. Ferner stellt sich die Frage, ob jeder SNP „gleich“ gewichtet werden soll, oder nicht (letzteres wäre realistischer aber mathematisch aufwändiger). Neben der optimalen Markerdichte (Anzahl der SNP's pro Tier) steht auch noch nicht fest, ob benachbarte Marker zu Haplotypen (= Markerkombinationen) zusammengefasst werden sollen. Schwierig könnte auch werden, einen zunächst kombinierten Zuchtwert aus genomischen und Pedigreedaten zu entwickeln. Zwar existieren vielversprechende Ansätze, die genomische sowie die herkömmliche Verwandtschaftsmatrix zusammenzuführen und diese neue Matrix direkt zur Zuchtwertschätzung zu benutzen. Viele Details, wie z. B. die Gewichtung dieser Matrizen bleiben bislang aber noch offen. Eine weitere Frage ist die der Referenzpopulation, an der die SNP Effekte bestimmt werden sollen. Neben deren Größe ist noch nicht klar, nach wie vielen Generationen die Assoziationen zwischen SNP's und Phänotyp wieder neu bestimmt werden müssen. Zu klären ist auch, ob es denn für weitere Selektionsprozesse unabdingbar ist, ständig jeden neuen Selektionskandidaten zu genotypisieren, oder ob man – nach der Generierung herausragender Eltern – nicht auf weitere Genotypisierungen deren Nachkommen verzichten kann. Letzteres wäre ein erheblicher Vorteil, denn für Zuchtbetriebe wird die Implementierung der genomischen Selektion entscheidend davon abhängen, ob diese für sie profitabel ist. Die bisherige Situation beim Rind hat gezeigt, dass der Vorteil der genomischen Selektion bei den Rassen nicht gleich groß ist. Rassen, die aus vergleichsweise weniger Individuen bestehen, profitieren weniger. Es ist davon auszugehen, dass dies beim Schwein nicht anders ist. Ebenfalls kann davon ausgegangen werden, dass die genomische Selektion nicht bei jedem Merkmal zu dem gleichen gewünschten Erfolg führen wird.

### Fazit

Die Einführung der genomischen Selektion ist auch beim Schwein vielversprechend, aber (noch) keinesfalls evident. Neben höheren und sichereren Zuchtwerten von neu geborenen Ferkeln kann mit einem schnelleren Zuchtfortschritt, sowie gegebenenfalls der Nutzung von Dominanzeffekten gerechnet werden. Wesentliche Fragen müssen aber noch beantwortet werden. Vom jetzigen Zeitpunkt aus gesehen, muss man realistischerweise noch mit einigen Jahren rechnen, bis sich Erfolge der genomischen Selektion auch beim Schwein abzeichnen. Ferner wird es vor allem auch darauf ankommen, ob die genomische Selektion profitabel ist, und ob Schweinezüchter bereit sind, genomischen Informationen zu vertrauen und altes, traditionelles Denken über Bord zu werfen.