



Service & Daten
aus einer Quelle

Besondere Vorteile der genomischen ZWS für Rotbunt: Imputing von Hornlos-Status u. Rotfaktor

Europäisches Rotbunttreffen, Luxembourg 23.-25. September 2012

Dr. Stefan Rensing, Dierck Segelke

Vereinigte Informationssysteme Tierhaltung w.V. (**vit**), Verden/Deutschland

Stand genomische ZWS für Holstein in Deutschland

- Genomisch unterstützte Zuchtwerte (gZW) offiziell seit August 2010
 - Gemeinsames Projekt aller Holstein-Zuchtorganisationen in DEU
 - Typisierung/gZWS männlicher Tiere nur über eine dieser Zuchtorganisationen
 - Typisierung/gZWS weiblicher Tiere auf Antrag Züchter über ZO (Kosten: 99 €)
 - auch für Luxembourg u. Österreich

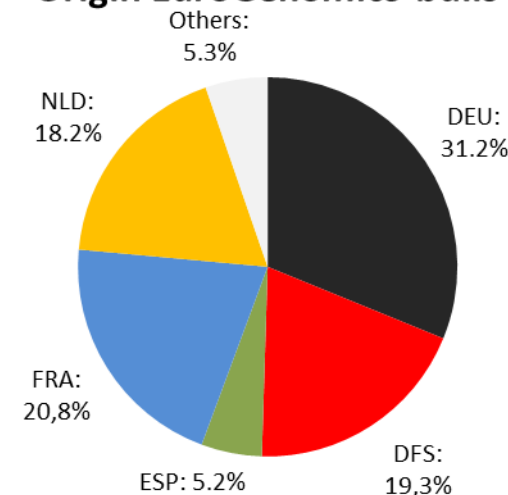
- Aktuell 23.688 KB-Bullen als Lernstichprobe (Milch)

- **davon 1.077 RBT**
- typisiert mit 54K
- Basis = EuroGenomics-Lernstichprobe
- + weitere DEU-Bullen
- Insgesamt >8.400 Bullen mit nationalen Töchtern im ZW

- Insgesamt in der genomischen ZWS: >60.000 Holsteins

- Ca. 1.200 neue Kandidaten/Monat (davon ca. 11% RBT)
 - davon ca. 800 männliche
 - und ca. 400 weibliche

Origin *EuroGenomics* bulls



Sicherheit der deutschen genomischen HOL-ZW

	Si. P.I.	Si. gZW	Töchter-Equivalent
RZM	31%	73%	ca. 40 mit 2 PM
RZS	31%	76%	ca. 85 mit 5 PM
RZE	27%	56%	ca. 15
RZN	25%	51%	ca. 100 1.La + 55 2.La.
RZR	24%	42%	ca. 40 1.La
RZKmat.	27%	54%	ca. 35 Erstkalbungen
RZKdir.	32%	55%	ca. 175 Kälber/Nachk.
RZD	24%	69%	ca. 40
RZG	29%	65%	



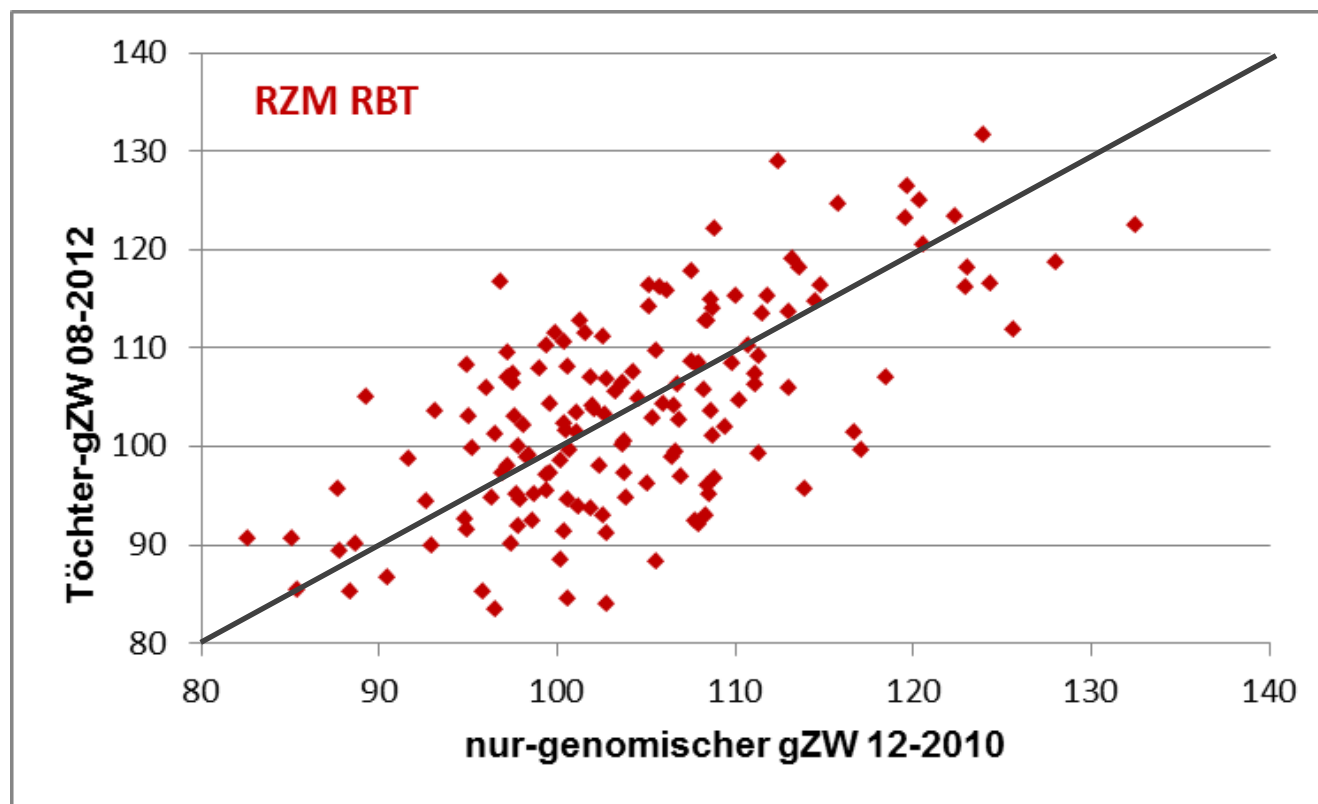
Praxisvalidierung 1012=KO → 1208=2.,3.,4.,5.Tö.-ZW

- 155 RBT-KB-Bullen im Dez. 2010 nur-genomische gZW für RZM/RZE
- mit mind. 2. Töchter-gZW im Aug. 2012 (für RZM + RZE)

n=155	gZW 1012*	gZW 1204	Diff.	SD Diff.
<i>Si./Tö. RZM/RZS</i>	73,5% (0)	91,2% (94,4)		
RZM	103,78	102,83	-0,9	8,14
RZS	103,85	103,18	-0,7	5,14
RZE	106,18	106,37	0,2	5,95
RZN	105,08	104,00	-1,1	2,96
RZR	98,43	97,89	-0,5	3,93
<i>Si. RZG</i>	68,5%	81,3%		
RZG	107,34	105,11	-2,2	7,38

- Relativzuchtwerte \emptyset 100, s=12

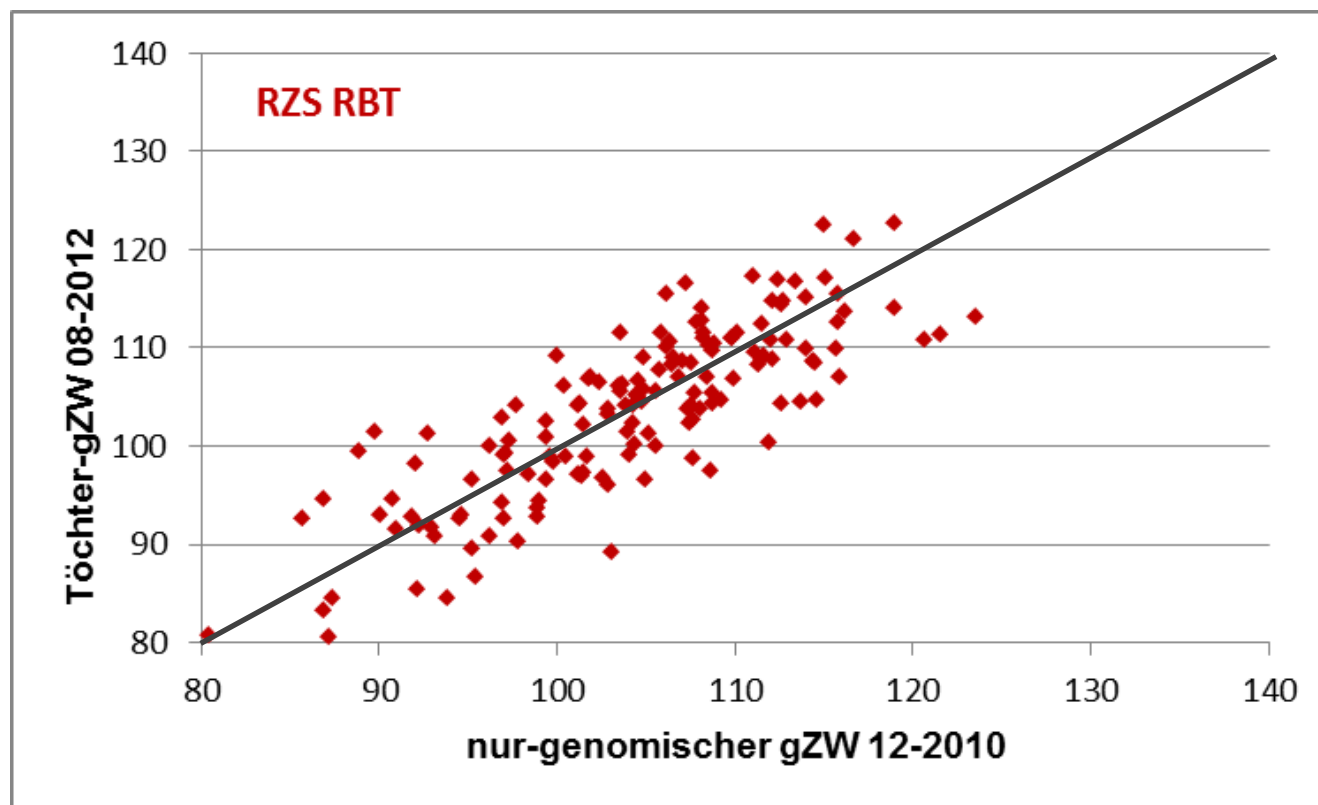
Streuung der Abweichungen Gen.-ZW zu ≥ 2 . Tö.-gZW



- 155 RBT-Bullen geb. 2005/2006/2007
- \bar{n} Tö. 94,4; \bar{Si} 91, %
- $\bar{Abw.}$ -0,94; mittlere Einzelbullenabweichung $\pm 8,14$

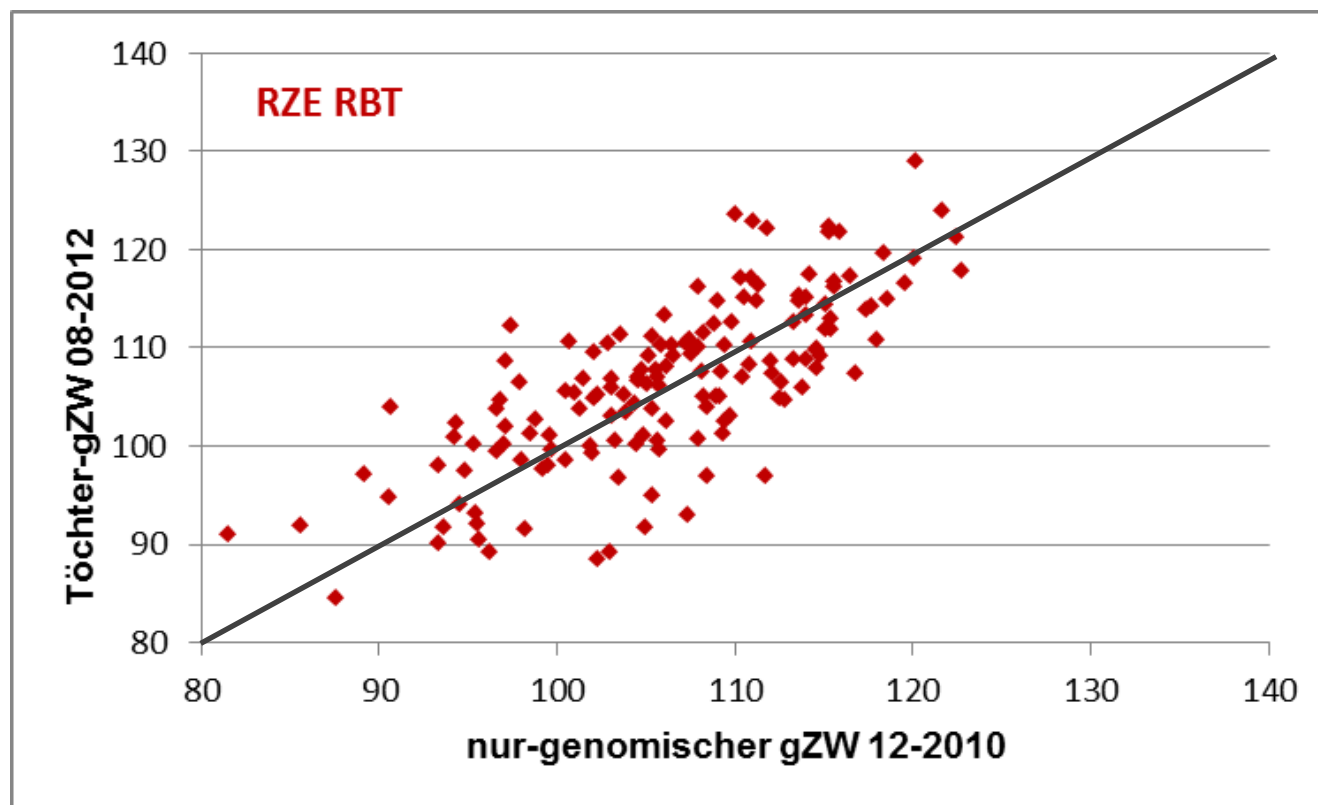


Streuung der Abweichungen Gen.-ZW zu ≥ 2 . Tö.-gZW



- 155 RBT-Bullen geb. 2005/2006/2007
- \emptyset n Tö. 94,4; \emptyset Si. 84,1%
- \emptyset Abw. -0,67; mittlere Einzelbullenabweichung $\pm 5,14$

Streuung der Abweichungen Gen.-ZW zu ≥ 2 . Tö.-gZW



- 155 RBT-Bullen geb. 2005/2006/2007
- \emptyset n Tö. 52,5; \emptyset Si. 78,6%
- \emptyset Abw. +0,19; mittlere Einzelbullenabweichung $\pm 5,95$

Genomische ZWS für Rotbunt

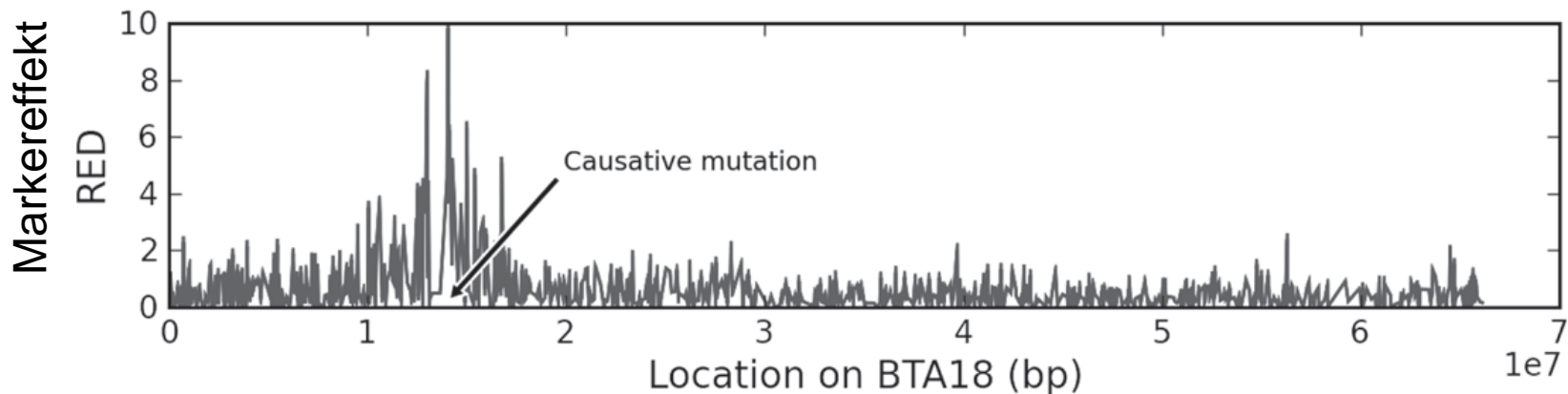
- Vergleich Korrelationen Genomics zu töchterbasierten ZW
 - SBT
 - **RBT**

Merkmal	SBT	RBT
<i>N Val.-Bullen</i>	962	155
Korrelation RZM	0,742	0,702
Korrelation RZS	0,875	0,831
Korrelation RZE	0,747	0,751
Korrelation RZN	0,902	0,908
Korrelation RZR	0,831	0,854
Korrelation RZG	0,759	0,614



Genetischer Hintergrund Rotfaktor

- Rezessiver Erbgang für rote Fellfarbe (SBT dominant)
- Lokalisiert auf Chromosom 18
 - Region aus Cole et al. (2009) übernommen
 - 76 SNPs auf 54k-Chip

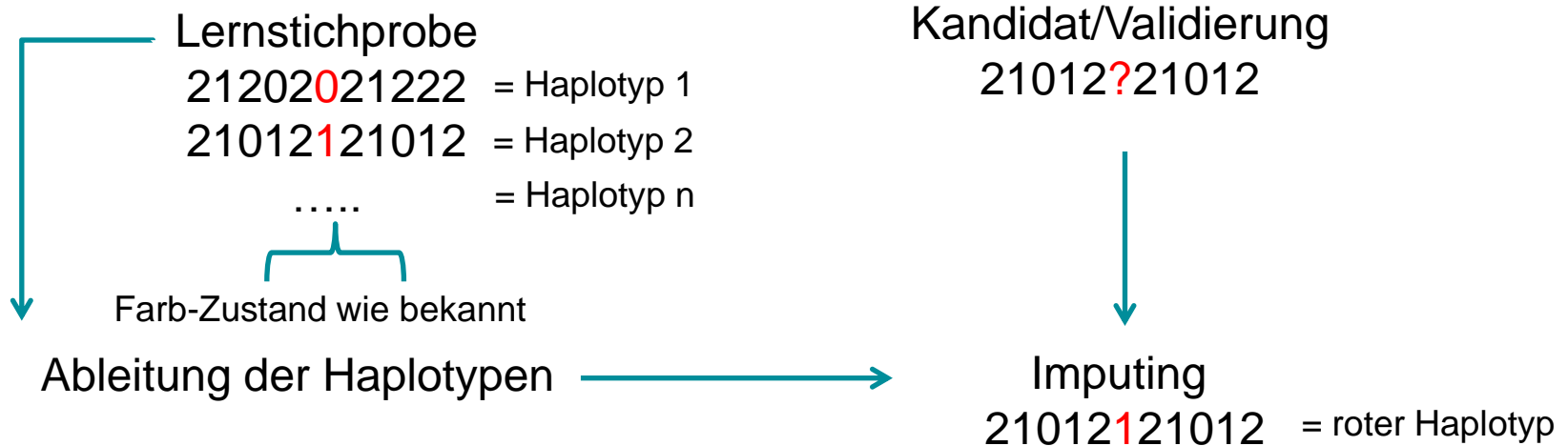


Quelle: Cole et al.,2009



Prinzip Imputing

- Bestimmung fehlender DNA-Informationen durch
 - Bestimmung der Haplotypen = DNA-Abschnitte, die zusammen vererbt werden
 - Zuordnung jedes Haplotyps zu einem „Farb-Zustand“ (rot/schwarz)
 - Anhand der Lernstichprobe mit bekanntem „Farb-Zustand“
- Bestimmung von Farb-Zustand Kandidat durch Zuordnung seiner beiden Haplotypen (S/S, S/r, **r/r**)
- Software: **Beagle**, Version 3.3 (Browning und Browning, 2010)



Datenmaterial Rotfaktor-Imputing

- Genotypenfile: 54.076 Tiere typisiert mit 54K Chip, **Stand April 2012**

- Tiere mit bekanntem Farbstatus und Genotypeninformation:
 - 5.425 Tiere als rotbunt eingetragen (RBT)
 - 1.141 Tiere als Rotfaktor-Träger eingetragen (RF)
 - 18.618 Tiere als reinerbig schwarzbunt angenommen (4 Generationen SBT)



Validierungsergebnisse: Imputing RF

Referenztiere als schwarzbunt eingetragen	19.995
Anzahl RF-Tiere von den Referenztieren	888 (4,4 %)
Validierungstiere	5.233
Anzahl RF-Tiere von den Validierungstieren	479 (9,1%)
Anzahl „falsch“ imputed	44
Theoretische Fehlerrate	0,84 %



Validierungsergebnisse: Imputing RF

	Imp. SS	Imp. Sr	Imp. rr	Theor. max. Fehlerrate
ist 4.754 SS (SBT)	4.730	24 ¹⁾	-	0,50%
ist 479 Sr (RF)	12 ²⁾	459	8 ³⁾	4,17%

- 1) In fast allen Fällen RF-Träger im Pedigree → vermutlich wirklich RF
- 2) zwei AUSL original kein RF, 2x RF ohne Test aufgrund Mutter RBT, aber Mutter Jocko bzw. Shottle-Tochter, 2x inzwischen Abstammung aberkannt, ...
- 3) laut Pedigree in allen Fällen RBT möglich. Zwei DEU-Tiere inzwischen auf RBT korrigiert; 2 ausländische Tiere dort als RBT eingetragen
- Auch: 13x RBT eingetragen, aber Imputing = reinerbig SBT
 - 8x Mutter oder Großmutter F.Gold VCR
- → vermutlich in den meisten Fällen Imputing richtig und HB-Eintragung falsch



Farbstatus-Imputing der aktuellen Kandidaten

Anzahl <u>schwarzbunte</u> Kandidatentiere	28.613
Imputed reinerbig SBT	27.263
Imputed RF	1.242
Imputed RBT	113
RF Tiere unter den Schwarzbunt-Kandidaten	4,3 %

- Bei den meisten der schwarzbunt eingetragenen, aber als rotbunt vorhergesagten Tieren scheint die Vorhersage richtig zu sein
 - z.B. beide Eltern rotbunt
- → Überprüfung der Herdbucheintragung bei abweichenden Ergebnissen
 - Künftig vielleicht Übernahme/Korrektur des Vorhersage-Farbstatus



Zusammenfassung Imputing Farbstatus

- Imputing von RF-Trägern möglich (max. Fehlerrate <0,7%)
 - Ein Teil der (kleinen) Fehlerrate beruht auf nicht korrekter Eintragung des Farbstatus (falsche Angabe bei Referenztieren)
 - Tatsächliche Fehlerrate vermutlich nahe Null

- Ca. 4% der genotypisierten Tiere sind RF-Träger

- → zur Überprüfung der Referenztiere schrittweises Imputing und bei Abweichung zur offiziellen Eintragung Vorschlagsliste zur Überprüfung

- Verbessertes Imputing auf Basis überprüfter/korrigierter Farbangabe in der Referenzstichprobe



Datengrundlage Imputing Hornstatus

- **Dominanter Erbgang**
- Lokalisiert auf Chromosom 1
 - Region aus Cargill et al. (2008) übernommen
 - 78 SNPs auf 54k-Chip
- Insgesamt bei ca. 3.000 Tieren Hornstatus im Herdbuch eingetragen
- Insgesamt 55.466 typisierte Tiere (54K Chip, Stand Mai 2012)
- **Aber nur relativ wenige typisierte Tiere mit eingetragendem Hornstatus:**
 - 324 als heterozygot hornlose Tiere (Pp) eingetragen
 - Originaleintrag oft nur phänotypisch „P“ (kann theoretisch auch „PP“ sein)
 - 7 als homozygot hornlose Tiere (PP) eingetragen
 - 21.958 nach Pedigree als reinerbig gehörnte angenommene Tiere (pp)



Validierungsergebnisse: Imputing Hornstatus

Referenztiere	17.452
Anzahl Tiere Pp und PP bei den Referenztieren	176 (1,01%)
Validierungstiere	5.816
Anzahl Tiere Pp und PP bei den Validierungstieren	261 (4,49%)
„falsch“ imputete Tiere	12
Fehlerrate	0,21 %



Validierungsergebnisse: Imputing Hornstatus

	Imp. pp	Imp. Pp	Imp. PP	Theor. max. Fehlerrate
ist 5.555 pp	5.554	1	-	0,002%
ist 252 Pp*	8	241	3	3,17%
ist 9 PP	-	-	9	0%

*) aufgrund Phänotyp als „P“ eingetragen, könnte aber genetisch auch „PP“ sein

- Als ‚Golden Standard‘ wird offizielle Hornstatus-Eintragung verwendet
- diese beruht meist auf Phänotyp ‚P?‘, d.h. eine Unterscheidung Pp/PP war bei Eintragung nicht möglich
- → unter 5.555 Tieren mit 4 Generationen (angeblich) reinerbig gehörnten Vätern können trotzdem einzelne Hornlosträger sein
- → unter 252 aufgrund Phänotyp als heterozygot angesehene Tiere könne/sollten einige tatsächlich homozygot hornlose Tiere sein
- → nur bei ‚PP‘ sind vermutlich alle Eintragungen sicher richtig, und hier ist die Fehlerrate 0% (aber Vorsicht wegen kleiner Zahl)

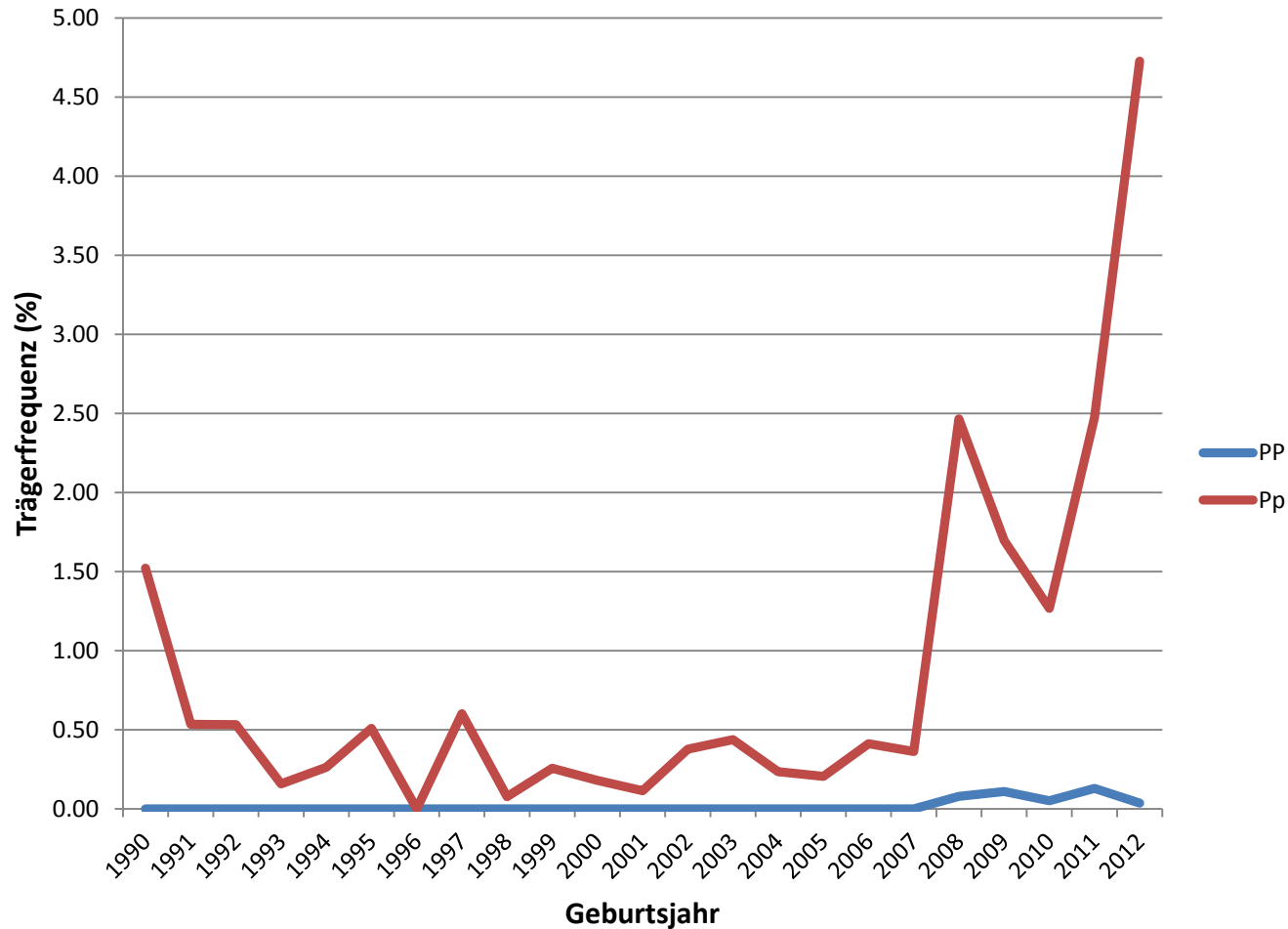
Imputing Hornstatus der aktuellen Kandidaten

Anzahl Tiere <u>ohne eingetragenen Hornstatus</u>	33.177
Imputed PP	20
Imputed Pp	412
Imputed pp	32.745
Anteil <u>zusätzlich</u> gefundene Pp/PP-Kandidaten	1,3 %

- Unter den Kandidatentiere mit bisher nicht eingetragenen Hornstatus sind vermutlich über 400 heterozygot bzw. 20 sogar homozygot hornlos
 - Laut den Pedigrees ist dies in allen Fällen möglich
 - → Versuch der Verifizierung insbesondere der homozygot vorhergesagten Tiere durch den neuen Gentest



Anteil hornloser Tiere (Imputed- & Referenztiere) am gesamten SNP-Genotypenpool



Verteilung Hornstatus nach Rasse

Alle typisierten Tiere

	PP (%)	Pp (%)	pp (%)
SBT (n = 49.598)	0,03	0,7	99,3
RBT (n = 5.596)	0,2	7,3	92,5



Zuchtwert-Vergleich pp ↔ Pp/PP Schwarzbunt

Kandidaten geb. 2008 bis 2012

	Mittelwert		STD		Min		Max	
	pp	Pp/PP	pp	Pp/PP	pp	Pp/PP	pp	Pp/PP
RZM	113	109	10,1	9,5	70	81	158	137
RZE	116	112	8,7	8,0	83	90	146	138
RZS	109	109	9,6	8,6	69	87	143	136
RZR	103	107	8,6	7,6	66	87	137	124
RZN	114	115	8,7	7,6	78	91	143	132
RZG	122	120	10,6	8,9	70	89	165	143

- pp= 25.302, Pp/PP=279 → 1,09% Pp/PP
- Relativ geringer Unterschied im $\bar{\varnothing}$ Gesamt-Zuchtwert
 - Unterschiede vor allem bei Milchleistung und Exterieur
- In der Spitze ist die gehörnte Genetik deutlich höher
- *Aufgrund der geringen Anzahl Pp/PP bei SBT nur begrenzte Aussagefähigkeit bezüglich der züchterischen Möglichkeiten*



Zuchtwert-Vergleich pp ↔ Pp/PP Rotbunt

Kandidaten geb. 2008 bis 2012

	Mittelwert		STD		Min		Max	
	pp	Pp/PP	pp	Pp/PP	pp	Pp/PP	pp	Pp/PP
RZM	114	112	10,1	8,9	73	83	147	139
RZE	114	115	8,0	7,1	75	94	142	137
RZS	107	107	9,3	8,1	76	83	143	142
RZR	101	104	8,3	7,2	70	83	130	122
RZN	111	113	7,5	7,2	84	93	136	133
RZG	120	121	9,8	8,7	79	96	155	147

- pp= 3.014, Pp/PP=397 → 11,64% Pp/PP
- Kein Unterschied im mittleren Zuchtwert-Niveau
 - Geringer Unterschied in der Spitze
- aber ...



Wichtige hornlose Bullenväter

- ... aber
- Eingeschränkte Linienvielfalt Pp/PP bei Rotbunt
 - Das relativ gute mittlere Niveau der rotbunten Pp/PP-Bullen beruht sehr stark auf dem herausragenden Lawn Boy
- Bullenväter von Pp und PP Tieren (>10 Nachkommen)
 - Lawn Boy (145 NK)
 - Laron P (91 NK)
 - Mitey (79 NK)
 - Colt P (65 NK)
 - Magna P RF (36 NK)
 - Ipod P (18 NK)
 - Lypoll P (15 NK)



Zusammenfassung Imputing Hornstatus

- Datengrundlage für Imputing noch relativ klein
 - Deutliche Zunahme in jüngerer Zeit
- Dennoch bereits geringe Fehlerrate

- Anteil hornloser Tiere
 - Bei SBT mit ca. 1% niedrig
 - Bei RBT mit >11% in den jüngeren Kandidatenjahrgängen signifikant und mit stark steigender Tendenz

- Imputing vor allem auch hilfreich bei Differenzierung $Pp \leftrightarrow PP$

- → neue Möglichkeit der Zucht auf (homozygote) Hornlosigkeit
- → vor allem bei Rotbunt aufgrund der deutlich weiteren Verbreitung des Hornlosgens in der Population

